

Aus der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten,
Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. R. Hampel

Vergleichende Wertung der Knochendichtemessung mittels DXA oder
Osteosonometrie im Rahmen von Diagnostik und
Therapiekontrolle der Osteoporose -
eine Feldstudie

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Susanne Beier, geb. am 13.05.1979 in Rostock
aus Lindau

Rostock, Juli 2009

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Definition, Morbidität, Ökonomische Bedeutung der Osteoporose.....	1
1.2 Ziele der Arbeit.....	2
2 Grundlagen	3
2.1 Einteilung der Osteoporose.....	3
2.2 Physiologie und Pathophysiologie des Knochenstoffwechsels.....	5
2.3 Diagnostik.....	7
2.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung.....	7
2.3.2 Laborparameter.....	8
2.3.3 Knochendichtemessung	9
2.4 Therapie.....	16
3 Eigene Untersuchungen - Patienten und Methoden	17
3.1 Patienten, Messtechnik.....	17
3.2 Methoden	18
3.2.1 Datenerfassung und Datenaufarbeitung	18
3.3 Statistische Auswertung.....	20
4 Ergebnisse	22
4.1 Patientendaten.....	22
4.1.1 Geschlecht.....	22
4.1.2 Alter der Patienten	22
4.1.3 Körpermaße der Patienten	24
4.1.4 Frakturen.....	25
4.1.5 Magen- /Darmoperationen.....	25
4.1.6 Genetische Veranlagung.....	26
4.1.7 Glukokortikoide.....	27
4.1.8 Medikamentöse Therapie der Osteoporose.....	28
4.2 Korrelationen zwischen den Parametern der DXA und des QUS aller Patienten im Verlauf	29
4.3 Korrelation im Verlauf unter Berücksichtigung des Geschlechts.....	35
4.3.1 Frauen.....	35
4.3.2 Männer.....	38
4.4 Korrelation in Abhängigkeit von Frakturen.....	41

4.4.1 Keine Frakturen.....	42
4.4.2 Extravertebrale Frakturen.....	45
4.4.3 Axiale Frakturen.....	47
4.5 Korrelation in Abhängigkeit vom Messort der DXA-Messung.....	50
4.6 Korrelation in Abhängigkeit von einer Kortikosteroidtherapie	52
4.7 Korrelation unter Berücksichtigung der Therapie.....	55
4.7.1 Basistherapie	55
4.7.2 Basistherapie + Bisphosphonate.....	57
4.7.3 Basistherapie + Hormonersatztherapie (Östrogen).....	59
4.7.4 Basistherapie + Raloxifen.....	62
5 Diskussion	64
6 Zusammenfassung	78
7 Anhang	91
7.1 Eidesstattliche Erklärung.....	91
7.2 Danksagung.....	92
7.3 Lebenslauf	93

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Verlauf der Knochenmasse bei normalem Knochenstatus	7
Abbildung 2 Schematische Darstellung der Quer- und Längstransmission	13
Abbildung 3 Schema Messwert-Vergleich.....	21
Abbildung 4 Geschlechtsverteilung im Patientengut.....	22
Abbildung 5 Altersverteilung im Patientengut.....	23
Abbildung 6 Frakturen im Patientengut.....	25
Abbildung 7 Verteilung des Risikofaktors Magen-/Darmoperation.....	26
Abbildung 8 Risikofaktor positive Familienanamnese.....	27
Abbildung 9 Steroideinnahme im Patientengut.....	28
Abbildung 10 Therapien der Patienten.....	29
Abbildung 11 Prozentuale Änderungen der DXA und QUS: Parameter des gesamten Datensatzes in Bezug auf die Ausgangsmessung (t_0).....	31
Abbildung 12 Lineare Regression KMD – SOS t_0	33
Abbildung 13 Lineare Regression T-Score – T-SOS t_0	33
Abbildung 14 Lineare Regression T-Score – T-BUA t_0	34
Abbildung 15 Lineare Regression KMD – BUA nach 3 Jahren	34
Abbildung 16 Lineare Regression KMD – BUA t_0	35
Abbildung 17 Prozentuale Veränderungen der Mittelwerte der QUS- und DXA-Messwerte der Frauen in Bezug auf die Ausgangsmessung t_0	37
Abbildung 18 Prozentuale Veränderungen der Mittelwerte der QUS- und DXA-Messwerte der Männer in Bezug auf die Ausgangsmessung t_0	40
Abbildung 19 Prozentuale Veränderungen der Mittelwerte der QUS- und DXA-Messwerte bei Pat. ohne Frakturen in Bezug auf die Ausgangsmessung t_0	43
Abbildung 20 Prozentuale Veränderung der Mittelwerte der QUS- und DXA-Messwerte der Pat. mit extravertebralen Frakturen in Bezug auf die Ausgangsmessung t_0	46
Abbildung 21 Prozentuale Veränderung der Mittelwerte der QUS- und DXA-Messwerte bei Pat. mit axialen Frakturen in Bezug auf die Ausgangsmessung t_0	49
Abbildung 22 Prozentuale Veränderungen der Mittelwerte der QUS- und DXA-Messwerte unter Basistherapie	57

Abbildung 23 Prozentuale Veränderungen der Mittelwerte der QUS- und DXA-Messwerte unter Basistherapie und Bisphosphonaten in Bezug auf die Ausgangsmessung t_0	59
Abbildung 24 Prozentuale Veränderungen der Mittelwerte der QUS- und DXA-Messwerte unter Basistherapie und Hormonersatztherapie in Bezug auf die Ausgangsmessung t_0	61
Abbildung 25 Prozentuale Veränderungen der QUS- und DXA-Messwerte unter Basistherapie und Raloxifen in Bezug auf die Ausgangsmessung t_0 ...	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Ätiologie sekundärer Osteoporosen.....	5
Tabelle 2 Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels.....	8
Tabelle 3 WHO- Osteoporosedefinition.....	11
Tabelle 4 Moderne Verfahren der Knochendichtemessung.....	15
Tabelle 5 Signifikanzniveaus.....	20
Tabelle 6 Korrelationsniveaus.....	20
Tabelle 7 Korrelationskoeffizienten nach Pearson zwischen Alter und KMD, QUS-Parametern (Intervalle bei den einzelnen Messwerte).....	23
Tabelle 8 Körpermaße	24
Tabelle 9 Korrelation nach Pearson zwischen anthropometrischen Parame- tern und KMD sowie QUS-Parametern	24
Tabelle 10 Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (S) der QUS- und DXA-Werte des gesamten Datensatzes.....	30
Tabelle 11 Korrelation gesamter Datensatz	32
Tabelle 12 Frauen Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (S) der QUS- und DXA-Werte	36
Tabelle 13 Rangkorrelation nach Spearman zwischen QUS- und DXA-Wer- ten der weiblichen Patienten.....	38
Tabelle 14 Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (S) der QUS- und DXA-Werte der männlichen Patienten	39
Tabelle 15 Männer Rangkorrelation nach Spearman zwischen QUS- und DXA-Werten.....	41
Tabelle 16 Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (S) der QUS- und DXA-Werte der Patienten ohne Frakturen.....	42
Tabelle 17 Rangkorrelation nach Spearman der Patienten ohne bisherige Frakturen	44
Tabelle 18 Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (S) der QUS- und DXA-Werte der Patienten mit extravertebralen Frakturen.....	45
Tabelle 19 Extravertebrale Frakturen Rangkorrelation nach Spearman....	47
Tabelle 20 Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (S) der QUS- und DXA-Werte der Patienten mit axialen Frakturen.....	48
Tabelle 21 Axiale Frakturen Rangkorrelation nach Spearman.....	50

Tabelle 22 Mittelwerte (MW) u. Standardabweichung (S) der QUS- und DXA-Messwerte bei DXA-Messung an der LWS und der Hüfte zum Zeitpunkt t_0	51
Tabelle 23 Rangkorrelation nach Spearman Vergleich LWS und Hüft-DXA zum Zeitpunkt t_0	52
Tabelle 24 Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (S) der QUS- und DXA-Messwerte bei Patienten mit Glukokortikoidtherapie.....	53
Tabelle 25 Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (S) der QUS- und DXA-Messwerte bei Pat. ohne Glukokortikoidtherapie.....	53
Tabelle 26 Korrelation der QUS- und DXA-Messwerte bei Patienten mit Glukokortikoidtherapie.....	54
Tabelle 27 Korrelation der QUS- und DXA-Messwerte bei Pat. ohne Glukokortikoideinnahme.....	55
Tabelle 28 Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (S) der QUS- und DXA-Messwerte unter Basistherapie.....	56
Tabelle 29 Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (S) der QUS- und DXA-Messwerte unter Basistherapie und Bisphosphonate.....	58
Tabelle 30 Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (S) der QUS- und DXA-Messwerte unter Basistherapie und HRT.....	60
Tabelle 31 Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (S) der QUS- und DXA-Messwerte unter Basistherapie und Raloxifen	62

Abkürzungsverzeichnis

BMP	Bone Morphogenic Protein
BUA	Broadband Ultrasound Attenuation (Breitbandabschwächung)
BWS	Brustwirbelsäule
DD	Differentialdiagnose
DVO	Dachverband Osteologie
HRT	Hormonersatztherapie
IGF-1	Insulin Like Growth Factor-1
k.A.	Keine Angaben
KMD	Knochenmineraldichte
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
M-CSF	monocyte colony stimulation factor
MHz	Megahertz
MW	Mittelwert
PTH	Parathormon
QUS	quantitativer Ultraschall
S	Standardabweichung
SD	standard deviation, Standardabweichung
SOS	speed of sound (Ultraschallgeschwindigkeit)
u.a.	unter anderen
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

1 Einleitung

1.1 Definition, Morbidität, Ökonomische Bedeutung der Osteoporose

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine verminderte Knochenmasse und Beeinträchtigung der Mikrostruktur des Knochengewebes gekennzeichnet ist. Sie geht demzufolge mit einer geringeren Bruchfestigkeit und einer erhöhten Frakturanfälligkeit einher. [Anonymous 1993]

Die Weltgesundheitsorganisation zählt die Osteoporose zu den 10 wichtigsten und teuersten Volkskrankheiten. Besonders postmenopausale Frauen haben ein hohes Risiko, an Osteoporose zu erkranken. Es wird angenommen, dass 40 % aller Frauen einmal in ihrem Leben eine osteoporoseassoziierte Fraktur erleiden.

Schätzungen gingen bisher von 4-7 Millionen Betroffenen (30 % der Frauen, 10 % der Männer nach dem 50. Lebensjahr) in Deutschland aus. [Bartl 2003] Nach neueren Hochrechnungen waren im Jahr 2003 7,8 Millionen Deutsche (6,5 Millionen Frauen, 1,3 Millionen Männer) in der Altersgruppe über 50 Jahre an Osteoporose erkrankt. Das entspricht rund einem Viertel dieser Bevölkerungsgruppe. Bei beiden Geschlechtern zeigte sich mit zunehmendem Alter eine ansteigende Prävalenz. In der Altersgruppe 50 – 64 Jahre wird bei Frauen die Prävalenz auf 23,3% und bei Männern auf 7,1 % geschätzt. Bei den über 75jährigen betrug die geschätzte Prävalenz bei den Frauen 59,2% und bei den Männern 16,1 %. Die BoneEVA-Studie zeigte, dass nur ein geringer Anteil der Patienten auch tatsächlich diagnostiziert wird. Lediglich rund 22 % der Osteoporosepatienten wurden mit den für Osteoporose indizierten Medikamenten behandelt. [Häussler 2006] Dies unterstreicht, dass die Osteoporose immer noch eine unterdiagnostizierte und untertherapierte Krankheit ist. [Bartl 2003, Bestehorn 2002]

Die Osteoporose verläuft lange schleichend. Oftmals wird sie erst durch das Auftreten von Frakturen, insbesondere Schenkelhalsfraktur, distale Radiusfraktur und Wirbelkörperfrakturen, festgestellt. Aktuelle Daten zeigen, dass 2003 über 333 000 der geschätzten 7,8 Millionen Osteoporosepatienten (4,3 %) in Deutschland eine Fraktur erlitten hatten. Am häufigsten traten hüftgelenksnahe Frakturen (99 973 Patienten), gefolgt von Handgelenksfrakturen (42 242 Patienten) und Wirbelfrakturen (40 741 Patienten) auf. [Häussler 2006]. Bei circa 3 Millionen Patienten mit Osteoporose liegen Wirbelfrakturen vor, die oftmals zu chronischen Schmerzen, einer Fehlstatik der Wirbelsäule und zu einer verminderten Vitalkapazität führen. Das Vorliegen einer Osteoporose mit Frakturen führt zu einer Einschränkung der Lebensqualität. Knapp ein Drittel der Patienten mit einer fortgeschrittenen Osteoporose mit Frakturen sind dauerhaft hilfs- bis vollständig pflegebedürftig. Für viele ältere Patienten ist die Gefahr, nach einer osteoporose-

assoziierten Fraktur in die soziale Isolation zu geraten, deutlich erhöht. Des weiteren gehen diese Frakturen auch mit einer erhöhten Sterblichkeit von 4 % einher. Beinahe 25 % der älteren Patienten mit einer Schenkelhalsfraktur versterben im Verlauf eines Jahres nach dem Frakturereignis [Ringe 1997, Bartl 2003, Pollähne 2001].

Mit steigender Lebenserwartung nimmt auch die Inzidenz der Osteoporose zu, da diese vor allem eine Erkrankung des alternden Menschen ist. In den nächsten 40 - 50 Jahren ist mit einer Verdoppelung der durch Osteoporose bedingten Frakturen zu rechnen.

Die Betreuungskosten von Osteoporose-Patienten in Deutschland werden auf 10 Milliarden Euro pro Jahr mit steigender Tendenz geschätzt. Der größte Anteil (67 %) fließt in die Versorgung von Komplikationen. Nur etwa 10 % der Kosten werden für die Diagnostik, Prävention und medikamentöse Behandlung aufgebracht. Es ist wichtig, die Personen herauszufinden, die am meisten von einer frühen Diagnosenstellung und der Osteoporoseprävention profitieren würden. Zu denen, die sicher davon profitieren können, gehören die unabhängigen, nicht-hilfsbedürftigen, gesunden Personen mit einer guten Lebensqualität [Ekman 2001].

Bisher gilt die DXA-Messung als Goldstandard zur Bestimmung der Knochendichte. Sie bildet die Grundlage für die Definition der Osteoporose. Seit mehreren Jahren rückt die Bestimmung der Knochendichte mittels Ultraschall immer stärker ins Blickfeld der Osteoporoseforschung. Neben der Knochendichte kann die quantitative Ultrasonometrie auch Informationen über die Knochenstruktur und die Elastizität liefern [Hans 1997, Njeh 1997, Cetin 2001, He 2000].

Die oben genannten Zahlen verdeutlichen die immense Bedeutung, eine genaue und kostengünstige Methode zur Diagnostik und Verlaufskontrolle einzuführen, um Risikopatienten zu erfassen.

1.2 Ziele der Arbeit

Mit der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob die Diagnose „Osteoporose“ und der Therapiefortschritt einer spezifischen Osteoporosebehandlung im klinischen Alltag auch mittels des quantitativen Ultraschalls (Osteosonometrie) zuverlässig beurteilt werden kann.

Es soll abgewogen werden, ob die Messwerte der Sonometrie ausreichend zuverlässig sind, um die herkömmliche Knochendichtemessung mittels DXA ersetzen zu können. Dazu wurden im Rahmen einer retrospektiven Studie die unselektierten Patientendaten der Osteoporose-Ambulanz über einen Zeitraum von 5 Jahren erfasst und mittels Korrelationsanalysen ausgewertet.

2 Grundlagen

2.1 Einteilung der Osteoporose

Für die klinische und praktische Arbeit hat sich die Einteilung der Osteoporose nach der Ätiopathogenese bewährt. Dabei wird unterschieden in primäre und sekundäre Osteoporose. Es überwiegen die primären Osteoporosen (75 – 95 %) gegenüber den sekundären (5 – 25 %).

Die primäre Osteoporose wird unterteilt in:

- a) juvenile Osteoporose
- b) idiopathische Osteoporose des frühen Erwachsenenalters
- c) Osteoporose bei Frauen nach der Menopause und Männern ab dem 60. Lebensjahr

Die juvenile Osteoporose ist eine sehr seltene Erkrankung. Betroffen sind meist Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 8 und 15 Jahren. Sie äußert sich klinisch durch starke Rückenschmerzen infolge von Wirbelkörperkompressionsfrakturen.

Von der idiopathischen Osteoporose des frühen Erwachsenenalters, die meist zwischen dem 20. - 50. Lebensjahr auftritt, sind Männer häufiger betroffen als Frauen. Frakturen betreffen die Wirbelkörper, aber auch andere Stellen des Skeletts. Vordergründig können auch eine Hypercalciurie und Nephrolithiasis auffallen. [Merlin 1998]

Die in der Vergangenheit vorgenommene Unterscheidung in postmenopausale Osteoporose und senile Osteoporose wird in der aktuellen Leitlinie des Dachverbands Osteologie nicht mehr verfolgt. Die Osteoporose bei Frauen nach der Menopause und bei Männern ab dem 60. Lebensjahr wird zusammen betrachtet.

Sekundäre Osteoporosen sind seltener. Aber ca. 20 % der osteoporosebedingten Frakturen sind auf sie zurückzuführen. Die Ursachen gestalten sich sehr vielfältig und müssen bei der Abklärung einer Osteoporose mit berücksichtigt werden. Die Tabelle 1 gibt einen Überblick möglicher Ursachen [Bartl 2001, Çakir 2002, Merlin 1998, Pollähne 2001].

Gruppe	Beispiele
Endokrinologisch	• Hypogonadismus • Hyperthyreose • Hyperparathyreoidismus • Morbus Cushing • Prolaktinom
Onkologisch	• Diffuse Knochenmetastasierung (z.B. Mammakarzinom) • paraneoplastisch (z.B. Bronchialkarzinom)
Hämatologisch / Myelogen	• Multiples Myelom • Polyzythämia vera • chronische myeloische Anämie • Morbus Gaucher (Glukosylceramid-Lipidose) • systemische Mastozytose
Hepatisch / gastroenterologisch / alimentär	• Malabsorptionssyndrome, Malnutrition • Lactose-Intoleranz • Morbus Crohn • Pankreasinsuffizienz • primäre biliäre Zirrhose • Magen-, Darmoperationen (z.B.: Billroth I und II, Dünndarm-resektion)
Nephrologisch	• Renale Osteopathie bei chronischer Niereninsuffizienz
Medikamentös / toxisch	• Glukokortikoide • Adrenokortikotropes Hormon • Thyroxin • Antikonvulsiva (Phenobarbital, Carbamazepin) • Heparin • Lithium • Zytostatika (Methotrexat, Cyclosporin A) • Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten • Aluminium-haltige Antacida • Alkohol- u. Nikotinabusus

Gruppe	Beispiele
Rheumatologisch / Bindegeweberkrankungen	• Primär chronische Polyarthrit • Osteogenesis imperfecta • Ehlers-Danlos-Syndrom • Marfan's Syndrom • Homocystinurie
Sonstiges	• Bewegungsmangel • Immobilisation

Tabelle 1 Ätiologie sekundärer Osteoporosen

2.2 Physiologie und Pathophysiologie des Knochenstoffwechsels

Das Skelett hat eine Stütz- und Fortbewegungsfunktion und eine Schutzfunktion für innere Organe. Es fungiert als wichtiger Mineralspeicher des Menschen: 99 % des gesamten Kalziums (ca. 1 - 1,5kg Kalzium als Hydroxylapatit), 85 % des Phosphats und 50 % des Magnesium befinden sich in den Knochen. Neben diesen anorganischen Substanzen und den Knochenzellen (Osteoblasten, Osteozyten, Osteoklasten) besteht der Knochen aus einer organischen Matrix. Diese enthält 90 % Kollagen Typ I und 10 % nicht-kollagene Proteine, z.B. Hydroxyprolin, Hydroxylysin, Osteocalcin, Osteonectin, Fibronectin und mehrere Proteoglykane.

Der Knochen hat kompakte (kortikale) und trabekuläre (spongiöse) Anteile. Das Spannbeton-Bauprinzip ermöglicht eine hohe Stabilität und Belastbarkeit mit Druck- und Torsionskräften bei relativ geringem Materialeinsatz. Die überwiegend spongiösen Knochen (Wirbelkörper, Epiphysen der langen Röhrenknochen, Hand- u. Fußwurzelknochen, Ferse) stellen nur ca. 20 % der Gesamtknochenmasse, bieten aber die größte mit Osteoblasten bedeckte Oberfläche (80-85 %). Da sie am stärksten am Knochenumbau beteiligt sind, lassen sich erste postmenopausale Veränderungen an ihnen feststellen.

Auch nach dem Verschluss der Epiphysenfuge, als Zeichen des abgeschlossenen Knochenwachstums, unterliegt der Knochen einem ständigen Umbau und einer hohen Stoffwechselaktivität. Die Umstrukturierung bzw. Reparatur des Knochens folgt einem komplexen Zusammenspiel verschiedener Zellsysteme: Osteoklasten, Osteoblasten, Osteozyten und Endostzellen.

Die Aktivität der Osteoklasten wird durch viele Hormone (Parathormon, Östrogen, Schilddrüsenhormon, Leptin), Wachstumsfaktoren und Zytokine reguliert. Die Knochenresorption wird durch folgende Zytokine gefördert: Interleukin-1, Interleukin-6, Tumor Nekrose Faktor- α , Granulocyte monocyte colony stimulation factor (M-CSF wird von Osteoblastenvorstufen gebildet).

Einen hemmenden Einfluss auf den Knochenabbau haben Interferon- γ und Interleukin-4. [Pietschmann 1999, Peterlik 1985, Watanabe 1990]

Bei den Osteoblasten handelt es sich um mesenchymale Zellen. Sie synthetisieren die Knochenmatrix vor allem das Kollagen Typ 1, Osteocalcin, Osteonectin und Bone Morphogenic Protein (BMP). Sie unterliegen u.a. auch einer Regulation durch Östrogen. Die Knochenneubildung wird u.a. durch den Insulin Like Growth Factor-1 (IGF-1) und Transforming-Growth-Factor- β gesteigert. Etwa 10% der Osteoblasten differenzieren sich zu Osteozyten.

Die Endostzellen gehen vermutlich aus inaktiven Osteoblasten hervor. Ihnen wird eine wichtige Funktion bei der Aktivierung der Osteoklasten zugeschrieben. Die Endostzellen und Osteoblastenvorstufen exprimieren bestimmte Oberflächenmoleküle, die mit dem RANK – Rezeptormolekül der Osteoklastenvorstufen in Wechselwirkung treten. Damit wird der Umbauzyklus eingeleitet. Wichtige bisher analysierte Faktoren sind ODF (osteoclast differentiation factor), OPGL (osteoprotegerin ligand).

Die maximale Knochenmasse (peak bone mass) wird im jungen Erwachsenenalter (25. - 30. Lebensjahr) erreicht. Danach tritt bei beiden Geschlechtern ein durchschnittlicher Knochen-schwund von ca. 1 % pro Jahr auf. Mit Abfall des Östrogenspiegels im Rahmen der Menopause steigt bei Frauen der Verlust an Knochenmasse bis auf 4 % pro Jahr. (siehe Abbildung 1)
Bei der Osteoporose liegt ein Missverhältnis zwischen Knochenabbau und Knochenanbau vor.

Die negative Knochenbilanz kann durch folgende Ursachen bedingt sein:

- gesteigerte Aktivität der Osteoklasten bei normaler Osteoblastenfunktion („high turnover“)
- normale Osteoklasten bei verminderter Osteoblastenaktivität („low turnover“)
- verminderte Aktivität der Osteoklasten und Osteoblasten („Knochenatrophie“).

[Bartl 2001, Pietschmann 1999, Merlin 1998]

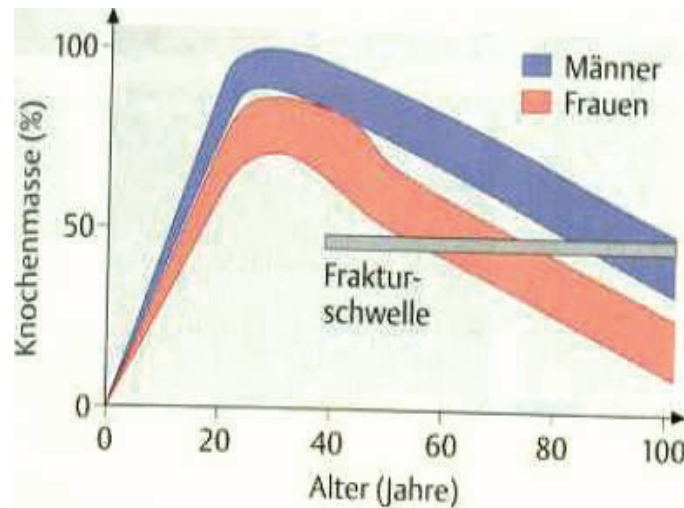


Abbildung 1 Verlauf der Knochenmasse bei normalem Knochenstatus [aus Ringe 2003]

2.3 Diagnostik

Das diagnostische Vorgehen zur Abklärung einer Osteoporose beinhaltet folgende Punkte [Bartl 2003, DVO-Leitlinie 2006]

- Anamnese und körperliche Untersuchung
- Osteodensitometrie mittels Dual-X-Ray-Absorptiometrie (DXA) an der Lendenwirbelsäule und am proximalen Femur
- Laboruntersuchungen (Basislabor)
- evtl. Röntgen LWS in 2 Ebenen; abhängig von der Klinik
- bei unklaren Osteoporosen oder Verdacht auf maligne Erkrankung: Skelettszintigramm, MRT, CT oder Knochenbiopsie

2.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Bei der Anamnese sollen Risikofaktoren erfasst werden: Alter, weibliches Geschlecht, gynäkologische Anamnese (verkürzte Östrogenexposition bei frühzeitiger Menopause, später Menarche, amenorrhoeische Episoden, Hypogonadismus), vorausgegangene Frakturen, Sturzneigung, Rauchen [Gerdhem 2002], Alkoholabusus, Untergewicht, familiäre Vorbelastung, Visusminderung, langfristig eingenommene Medikamente (Glukokortikoide, Antiepileptika, Antidiabetika, Laxantien, Diuretika, L-Thyroxin, Heparine), Operationen.

Darüber hinaus sollen mögliche Ursachen sekundärer Osteoporoseformen erhoben werden, z.B. Vorerkrankungen (entzündliche Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus, Morbus Cushing, Malassimilation, Anorexia nervosa), Pflege-

bedürftigkeit und Bewegungsmangel oder Hochleistungssport, Ernährungsgewohnheiten (Kalziumzufuhr). [Bartl 2003, Merlin 1998, Kann 2001]

In den frühen Stadien verläuft die Osteoporose asymptomatisch. Erst nach Frakturen der Wirbelkörper beklagen die Patienten oft Rückenschmerzen, die allerdings nicht pathognomonisch für die Osteoporose sind.

Bei der körperlichen Untersuchung wird die Körpergröße (auch im Vergleich zur maximalen Körpergröße im jungen Erwachsenenalter), Haltung, Koordination, Klopfschmerz und Beweglichkeit der Wirbelsäule sowie der Muskeltonus beurteilt. [Bartl 2003, Merlin 1998] Einfache Untersuchungen zur Bewertung von Muskelkraft und Koordination bei älteren Personen z.B. der „Timed-up and go“ oder „Chair rising“-Test ergänzen die körperliche Untersuchung [DVO-Leitlinie 2006].

2.3.2 Laborparameter

Die routinemässig durchgeführten Blut- und Urinbefunde sind bei der Osteoporose unauffällig. Sie geben aber wertvolle Hinweise bei der differentialdiagnostischen Abklärung von Erkrankungen, die zu einer sekundären Osteoporose führen können. [Pollähne 2001]

Das Basislabor sollte folgende Parameter beinhalten: Serum-Kalzium, Serum-Phosphat (DD primärer, sekundärer Hyperparathyreoidismus), Alkalische Phosphatase, Gamma-GT, Serum-Kreatinin (DD renale Osteopathie), BSG/ CRP, Serum-Eiweißelektrophorese (DD Multiples Myelom), TSH.

Zur Beurteilung des Knochenstoffwechsels stehen spezielle Blut- und Urinuntersuchungen zur Verfügung, die Aussagen über den Knochenan- und -abbau ermöglichen (Tabelle 2). Einige Laborwerte geben Hinweise auf ein erhöhtes Frakturrisiko, z.B. hoher Wert nicht-carboxyliertes Osteocalcin, hohe CTX-Spiegel (carboxy-terminales Telozeptid vom Typ I Kollagen) oder Deoxypyridinolin-Spiegel. [Kanis 2000]

Knochenanbau	Knochenabbau
(Knochenspezifische) Alkalische Phosphatase	Tartratresistente Phosphatase
Osteocalcin	Hydroxyprolin
Prokollagen: Typ Propeptide (carboxy- und aminoternale Extensionen)	Pyridinolin-Crosslinks (Pyridinolin und Deoxypyridinolin im Urin)
	Glykosylierte Hydroxylysine

Tabelle 2 Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels [nach Merlin 1998]

Die knochenspezifische alkalische Phosphatase ist ein Marker der Osteoblastenaktivität. Osteocalcin ist ein nicht-kollagenes Protein, das vornehmlich von Osteoblasten gebildet wird.

Pyridinolin ist ein Quervernetzungsmolekül („Crosslink“) des Typ I Kollagens. Die Osteoklasten spalten es vom Typ I -Kollagen ab. Anschließend gelangt es ins Blut und wird unverändert renal ausgeschieden.

Im zeitlichen Verlauf weisen die Knochenmarker im Blut und im Urin auch intra-individuelle Unterschiede auf. Die Knochenresorptionsmarker im Urin können bei einem Patienten eine Variabilität von 10-45 % zeigen. Bedingt wird dies durch circadiane Schwankungen, Menstruationszyklus, Nierenfunktion und die Aufnahme von Nahrungskalzium. Im Serum ist die Variationsbreite der Knochenresorptionsmarker geringer ausgeprägt als im Urin [Shields 2001].

2.3.3 Knochendichtemessung

Neben der anamnestischen Abklärung von Faktoren, die mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergehen, spielt auch die Bestimmung des Knochendichte eine wesentliche Rolle. Der Dachverband Osteologie sieht in der Knochendichtemessung einen integralen Bestandteil der qualitätsgestützten Diagnostik der Osteoporose zur Verhinderung osteoporotischer Frakturen bei Risikopatienten [Pfeilschifter 2000].

Die Bruchfestigkeit des Knochens ist zu 70 - 75 % durch die Knochendichte zu erklären [Hans 2002]. Daneben wird die Knochenfestigkeit auch von der Knochenarchitektur, „bone remodeling“ und „accumulated fatigue damage“ beeinflusst. [Dubs 2002]

Die direkte Messung der Knochendichte ist die einzige Möglichkeit eine Osteopenie bzw. Osteoporose frühzeitig festzustellen. Sie ermöglicht eine Risikobewertung in Hinblick auf spätere Frakturen. Die Herabsetzung der Knochendichte um 10 % führt im Bereich der Wirbelsäule zu einem doppelten und im Bereich des Oberschenkelhalses zu einem dreifachen Anstieg des Frakturrisikos [Bartl 2003]. Die Knochendichtemessung wird des weiteren für die Verlaufs- und Therapiekontrolle genutzt. Die nichtinvasive Bestimmung des Knochenmineralsalzgehalts kann über 2 methodische Ansätze erfolgen.

- Messverfahren mit energiereicher Strahlung (Röntgenstrahlung)
- Messungen mit Ultraschall

Im folgenden werden die heutzutage angewandten Verfahren dargestellt.

Messverfahren mit energiereicher Strahlung (Röntgenstrahlung)

Bei den Verfahren mit energiereicher Strahlung wird deren Absorption im Knochengewebe gemessen. Daraus werden Rückschlüsse auf die Masse kalziumhaltiger Kristalle pro Volumen Materie gezogen. Physikalisch treten neben der Energieabsorption im Knochen auch Streuung, der Compton-Effekt und der Paarbildungs-Effekt auf.

Methodisch werden die planaren von den volumetrischem Messverfahren abgegrenzt. Zu den planaren Methoden gehören die weit verbreitete Duale-Röntgenenergie-Absorptionsmetrie (DXA), die weniger eingesetzte Doppel-Photonenenergie-Absorptionsmetrie (DPA), Einzel-Röntgenenergie-Absorptionsmetrie (SXA) und Einzel-Photonenenergie-Absorptionsmetrie (SPA). Die dreidimensionale knöcherne Struktur wird zweidimensional dargestellt. Die Masse kalziumhaltiger Kristalle pro Volumen Materie wird in g/cm^2 ausgedrückt.

Die volumetrische Messung ist durch die periphere und zentrale quantitative Computertomographie möglich. Die Ergebnisse werden in g/cm^3 angegebenen [Kann 2001].

DXA

Die DXA (Dual energy X-ray absorptiometry) ist derzeit das Verfahren der Wahl zur Bestimmung der Knochendichte. Sie misst die Masse kalziumhaltiger Kristalle pro Volumen Materie in g/cm^2 . Es werden 2 unterschiedlich starke Röntgenstrahlen durch den Knochen in anterior-posteriorem Strahlengang gesandt. Anhand der durch den Knochen hindurchgetretenen Strahlung wird der Mineralgehalt des Knochens errechnet. Die Messungen erfolgen zentral an Skeletteilen, die durch Frakturen gefährdet sind – Lendenwirbelsäule bzw. Oberschenkelhals (Hüfte), aber auch peripher z.B. Ferse, Radius, Fingerphalangen. Entsprechend der DVO-Leitlinien [2006] ist die DXA an der Lendenwirbelsäule und am proximalen Femur das empfohlene Standardverfahren zur Knochendichtemessung.

Im Bereich der Wirbelsäule werden nicht nur die Wirbelkörpern, sondern auch die Wirbelbögen und Dornfortsätze mit ihren großen Kompaktaanteilen erfasst. Das Messergebnis wird durch kalksalzdichte Strukturen innerhalb des Strahlenganges beeinflusst. Zu diesen Fehlerquellen gehören z.B. verkalkte Aorta abdominalis, Verkalkungen des hinteren Längsbandes, degenerative Veränderungen der Facettengelenke, verkalkte mesenteriale Lymphknoten, Spondylophyten, starke LWS-Lordose und Skoliose, Wirbelkörperfrakturen, röntgendichte Kontrastmittel und Metallgegenstände. [Dubs 2002, Merlin 1998] Einige dieser Fehlerquellen lassen sich durch Untersuchung der Lendenwirbelsäule im seitlichen Strahlengang beheben. Ein weiteres Problem

der absorptiometrischen Verfahren im Bereich der LWS und der Hüfte stellen die variierenden Weichteildichten dar. [Kanis 2000]

Die DXA zeichnet sich durch eine hohe Genauigkeit (Richtigkeit: 2-10%, Präzision: 1-3%) aus. Der Patient ist einer geringen Strahlenbelastung (1-3 mRem (10-30 μ S); ca. 1/10 -1/100 einer normalen Röntgenaufnahme) ausgesetzt.

Der bei der DXA- Messung errechnete T-Score bildet die Grundlage für die WHO-Definition der Osteoporose (siehe Tabelle 3). Der T-Score ergibt sich aus dem Vergleich der Dichtewerte der gemessenen Person mit denen eines normalen jungen Erwachsenen (Vergleich mit der „maximalen Knochendichte“).

Der T-Score ist am besten für die DXA der Hüfte untersucht. In einer großen Fall-Kontroll-Studie wurde die Sensitivität verschiedener Messtechniken und Messorte, z.B. DXA der Wirbelsäule, DXA des Trochanter, DXA des Femurhalses, QCT der Wirbelsäule, QCT des Radius, bezüglich der Feststellung von Frakturen untersucht. Dabei zeigte sich bei einem festgelegten Grenzwert (T-Score $\leq -2,5$ SD) Schwankungen um das 4-fache [Kroger 1999, Kanis 2000]. Daraus muss geschlussfolgert werden, dass der T-Score der DXA nicht für andere Messverfahren übernommen werden kann.

T-Score in SD	Interpretation
> -1,0	Normalbefund
-1 bis -2,5	Osteopenie
< -2,5	messtechnisch Osteoporose
mit Frakturen	manifeste Osteoporose

Tabelle 3 WHO- Osteoporosedefinition

QCT – Quantitative Computertomographie

Die QCT eignet sich vor allem für die frühzeitige Erkennung des Verlustes von trabekulären Knochen der Wirbelsäule. Sie unterscheidet zwischen spongiösem und kompakten Knochen. Die Strahlenbelastung ist bei diesem Verfahren höher als bei der DXA. Die bei der DXA auftretenden Überlagerungseffekte entfallen bei der QCT durch die Querschnittsdarstellung. Zur Bestimmung der Schichtebenen im 1. bis 3. Lendenwirbelkörper wird zunächst ein seitliches digitales Radiogramm der LWS erstellt. Die gemessenen Werte werden mit einem Kalibrierphantom (bestehend aus wasser- und knochenäquivalenten Kunststoff) verglichen und als Masse an Hydroxylapatit (HA) pro Volumeneinheit angegeben.

Eine wesentliche Fehlerquelle bei der QCT ist das fettreiche Knochenmark, das zu einer falsch positiven Verminderung der Knochendichte von 10 bis 30 % führen kann. Die Fehlerrate beträgt ca. 4%. Bei Kontrolluntersuchungen muss exakt dieselbe Ebene wieder eingestellt werden, woraus sich Einschränkungen bei der Reproduzierbarkeit ergeben.

Quantitativer Ultraschall (QUS)

Ein neuer Ansatz zur Bestimmung der Knochendichte wird mit der quantitativen Ultrasonometrie seit Mitte der 80er Jahre verfolgt. Es ist bekannt, dass die QUS-Parameter sowohl von der Masse des durchstrahlten Objektes, als auch von dessen Makro- und Mikrostruktur abhängen. Im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Verfahren (DXA, QCT) werden die Wechselwirkungen von Schallwellen beim Durchtritt durch das zu untersuchende Material analysiert.

1984 konnten Langton et. al. die Schallabschwächung in Abhängigkeit von der Frequenz beim Durchtritt durch Knochen nachweisen und ermöglichten dadurch die Entwicklung einer Methode zur Unterscheidung von gesunden und osteoporotisch veränderten Knochen.

Die Osteosonometrie misst peripher an gut zugänglichen Knochen. Zu den heutzutage gängigsten Messorten zählen der Calcaneus, die Fingerphalangen, der Radius sowie eingeschränkt die Tibia, die Metatarsalen und die Patella. Eine Aussage über die direkte Situation an den am stärksten frakturgefährdeten Knochen: Wirbelkörper und proximaler Femur ist somit nicht möglich.

Die Ultraschalluntersuchung des Knochens ist ein transmittives Verfahren. Aus diesem Grund werden am Calcaneus und an den Fingerphalangen niederfrequente Ultraschallwellen im Bereich von 0,2 – 0,6 MHz in Quertransmissionstechnik genutzt. Dabei befinden sich Ultraschallsender und Ultraschallempfänger auf gegenüberliegenden Seiten des Knochens. Am kortikalen Röhrenknochen wird der Ultraschall mit Frequenzen um 1 MHz in Quer- und Längstransmissionstechnik verwandt [Mohr 2002]. Bei der Längstransmission (axiale Transmission) befinden sich Ultraschallsender und -empfänger auf der gleichen Seite des Knochens (Abbildung 2).

In der klinischen Anwendung herrschen derzeit 4 Untersuchungsansätze vor:

- **BUA und SOS:** Messung am gewichttragenden, fast ausschließlich spongiösem Knochen des Calcaneus in transversaler Transmission (Quertransmission)
- **AD-SOS (Amplitudenabhängige Schallabschwächung):** Messung am nichtgewichttragenden, vorwiegend kortikalem Knochen der Fingerphalangen in transversaler Transmission (Quertransmission)

- **SOS:** Bestimmung an nichtgewichttragenden Knochen, z.B. Fingerphalangen und Radius in axialer Transmission (Längstransmission; Reflexion der rein kortikalen Eigenschaften des Knochen)

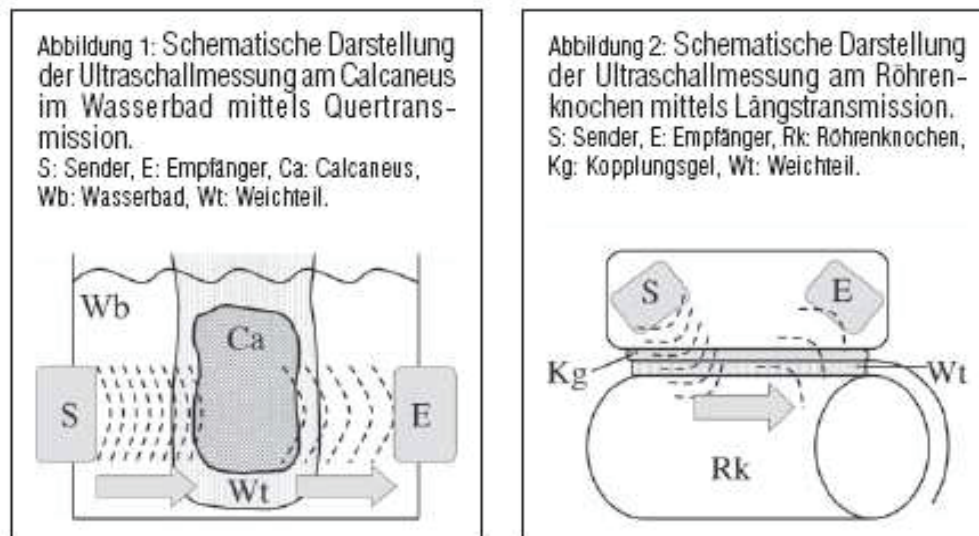


Abbildung 2 Schematische Darstellung der Quer- und Längstransmission [aus Mohr 2002]

Es werden die quantitativen Parameter BUA und SOS ermittelt. BUA beschreibt die frequenzabhängige Abschwächung der Schallenergie bei Passage des Knochengewebes. Sie wird in dB/MHz angegeben. Diese Abschwächung beruht vor allem auf Energieabsorption und Streuung. Durch die Porosität des Knochens wird die Schallabschwächung beeinflusst. Bei einer Messfrequenz von 0,2 – 0,6 MHz verhält sich die Abschwächung direkt proportional zu der Schallfrequenz und der Knochendicke. Die Breitbandabschwächung ist definiert als die Steigung der Regressionsgerade zwischen Amplitudenabschwächung und Frequenz. [Glüer 1999].

SOS bezeichnet die Ultraschalltransmissionsgeschwindigkeit im Knochen. Sie ist definiert als Dicke der untersuchten Knochenprobe dividiert durch die aus der Verzögerung des Ultraschallsignals zwischen Sende- und Empfangszeitpunkt bestimmte Schalltransitzeit. Die Einheit ist m/s. Sie kann grundsätzlich im kortikalen und trabekulären Kompartiment des Knochens gemessen werden. Die Transmissionsgeschwindigkeit ist um so schneller je kürzer der Schallweg ist. Die SOS wird von geometrischen und strukturellen Eigenschaften des Knochens beeinflusst. Die Länge des Schallweges ist abhängig von der Vernetzung der trabekulären Knochenstrukturen. Ein dichter Knochen bietet dem Schall eine kürzere Strecke und somit ergeben sich schnellere Ultraschalltransmissionsgeschwindigkeiten. [Kann 2001]

In der klinischen Anwendung wird bevorzugt am Calcaneus gemessen, da er sich durch seine gute Exposition, annähernd parallele Seiten, eine dünne Weichteilschicht, einen hohen Gehalt an trabekulären Knochen sowie seine gewichtstragende Funktion auszeichnet. [Mohr 2002, Bartl 2001, Kann 2001, Glüer 1999]

Die QUS-Parameter korrelieren gut mit strukturellen und geometrischen Parametern u.a. mit Anzahl, Stärke / Volumen und räumliche Ausrichtung der Trabekel. [Glüer 1994]. Berücksichtigt werden muss, dass die BUA und SOS im trabekulären Knochen ebenso wie die Elastizität und Bruchfestigkeit richtungsabhängig sind. [Glüer 2000]

Die für die DXA bestimmten Grenzwerte (T-Score) sind auf die Ultraschallmessung nicht übertragbar, sondern müssen neu festgelegt werden. Erschwerend wirkt dabei, dass die Hersteller verschiedene Referenzdatenbanken zur Ermittlung der T-Score Grenzwerte nutzen. Entsprechend variieren die QUS-Äquivalenz-Grenzwerte für den DXA – T-Score von -2,5. Für SOS ist er im Bereich von -1,5 bis -1,3 und für BUA im Bereich von -2,5 bis -1,3. [Frost 2000, Damiakis 2001, Knapp 2001]

Gegenüber den Messverfahren mit ionisierender Strahlung weist die Osteosonometrie einige Vorteile auf. Sie ist ein preisgünstiges, mobiles Verfahren, das darüber hinaus ohne großen räumlichen und zeitlichen Aufwand leicht anzuwenden ist. Es besteht keine Strahlenbelastung für den Patienten und den Untersucher, so dass es beliebig oft für die Verlaufskontrolle eingesetzt werden kann.

Nachteilig sind bei der Ultrasonometrie die Divergenz und Vielfalt der kommerziellen Geräte, der Termini, Messmethoden, Kalkulationsformeln und das Fehlen passender Phantome für die Konstanzprüfung und Kreuzkalibrierung. Beispielsweise messen einige Geräte neben der mittleren Schallgeschwindigkeit im Knochen auch die des umgebenen Weichteilgewebes und teilweise sogar die des Kopplungsmediums Wasser. Daher sind die Messdaten verschiedener Geräte nur eingeschränkt untereinander vergleichbar. Weiterhin können leicht Mess- und Interpretationsfehler auftreten. Auch die zum Teil geringe Reproduzierbarkeit kann darauf zurückgeführt werden [Mohr 2002].

Die Präzision des QUS wird von folgenden Faktoren beeinflusst: Immersionszeit, Wassertiefe, Wassertemperatur, die Konzentration des Kontaktmittels und der Fussposition. (Evans 1995, He 2000) Eine wesentliche Fehlerquelle stellt der untersucherabhängige Positions- und Repositionsfehler dar. Bei Kontrollmessungen muss die genaue Positionierung der Sender- und Empfängerspule eingehalten werden, da die Rarefizierung der Bälkchenstruktur entsprechend der Trajektionslinien sehr unterschiedlich verteilt ist.

In den DVO-Leitlinien 2006 wird die QUS als Erstdiagnostik nur in bestimmten Ausnahmesituationen, z.B. für Hochrisikopatienten als Vortest bei fehlendem DXA-Gerät vor Ort oder für Hochrisikopatienten mit typischer Wirbelkörperfraktur mit therapeutischer Konsequenz und fehlendem DXA-Gerät, als sinnvoll erachtet.

In Tabelle 4 sind die heutzutage verwandten Verfahren zur Bestimmung der Knochendichte kurz zusammengefasst.

Methode	Messort	Genauigkeit	Präzision	U-Dauer	Strahlendosis
DXA	LWS, Hüfte, gesamter Körper	1-10 %	1-2 %	1 – 10 min	10-30 μ S
pDXA	Unterarm, Finger, Calcaneus	1-10 %	1-2 %	1 – 10 min	10-30 μ S
SXA	Calcaneus	2-5 %	1-2 %	< 5 min	10-30 μ S
QCT	LWS	3-15 %	2-4 %	10 min	100 μ S
pQCT	Unterarm	2-8 %	1-2 %	5 – 15 min	1 μ S
QUS	Calcaneus, Finger, Patella	k.A.	2-8 %	5 – 10 min	0

Tabelle 4 Moderne Verfahren der Knochendichtemessung

Genauigkeit: Fehler (%) um den tatsächlichen Wert

Präzision: Fehler (%) bei mehrfachen Messungen

nach Bartl 2001

2.4 Therapie

In der medikamentösen Therapie werden 2 Gruppen eingesetzt.

Zum einen **antiresorptive Substanzen**, die die Aktivität der Osteoklasten vermindern und zum anderen **osteoanabole Substanzen**, die die Osteoblastenaktivität stimulieren.

- **Antiresorptive Therapie:** Bisphosphonate, Raloxifen, Kalzitinin, Kalzium, Vitamin D, Vitamin D Metabolite, Östrogene, Östrogen / Gestagen, Tibolon
- **Osteoanabole Therapie:** Parathormon, Fluoride, Strontium, Anabolika z.B.: Nandrolondecanoat, Metenolonenantat, Testosteron

Des weiteren beinhaltet die Versorgung:

- Schmerztherapie (nichtsteroidale Antirheumatika, ASS, Paracetamol, Metamizol, Cox-2-Hemmer, bei starken Schmerzen und frischen Deckplatteneinbrüchen auch Opioide möglich)
- Gymnastik und Bewegungstherapie
- Sturzprophylaxe (Hüftprotektoren)
- knochenbewusste Ernährung
- Basistherapie mit Vitamin D und Kalzium (aktive Vitamin D Metabolite z.B.: Alfacalcidol, Calcitriol bei chronischer Niereninsuffizienz, Dialyse, chronischen Lebererkrankungen, Transplantationen, juvenile und prämenopausale Osteoporose)

3 Eigene Untersuchungen - Patienten und Methoden

3.1 Patienten, Messtechnik

In diese Studie wurden initial 320 Patienten eingeschlossen, die in dem Zeitraum 01. Juli 1999 – 31. Oktober 2004 wegen des Verdachts auf bzw. der Diagnose „Osteoporose“ in der internistischen Knochenstoffwechselambulanz der Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen der Universität Rostock untersucht und behandelt wurden. Die Patienten wurden von ihrem Hausarzt, dem Orthopäden, dem Gynäkologen und Internisten in die Spezialsprechstunde überwiesen.

Bei der Erstvorstellung wurde die Anamnese erhoben. In halbjährlichen bis jährlichen Abständen stellten sich die Patienten zur Kontrolle vor. Dabei erfolgte eine Überprüfung des klinischen Status, der Laborparameter, eine Messung der Knochendichte mittels Ultraschall sowie die Besprechung des weiteren Procedere.

Die Knochendichtemessung mit DXA wurde bei einem niedergelassenen Radiologen [Gerät: Hologic-QDR-1000 (S / N 580 P)] in mehrjährigen Abständen durchgeführt. Die Messorte befanden sich an der Lendenwirbelsäule (LWK 1 bis LWK 4) und / oder an der Hüfte (Region „Gesamt“). Die damit ermittelte durchschnittliche Gesamtknochendichte in g/cm² und der entsprechende T-Score wurden analysiert. Die Messungen wurden meist nach 3 Jahren, selten nach 1 und 2 Jahren zur Verlaufsbeurteilung wiederholt.

Die Osteosonometrie wurde mit dem Osteometer MediTech A/S DTUone (S/N 0050) in der endokrinologischen Ambulanz der Universität Rostock im Abstand von durchschnittlich 6 bis 9 Monaten durchgeführt. Dabei wurden die Parameter (SOS, BUA) am Calcaneus gemessen. In die Auswertung flossen auch die vom Gerät errechneten T-Scores (T-SOS, T-BUA) mit ein.

Für die vorliegende Arbeit wurden nur die Patienten berücksichtigt, bei denen der Zeitraum zwischen DXA-Messung und Ultraschall-Messung nicht länger als 6 Monaten betrug. Dadurch reduzierte sich die ursprüngliche Patientenzahl von 320 auf 242.

3.2 Methoden

3.2.1 Datenerfassung und Datenaufarbeitung

Die aus den ambulanten Akten gewonnenen Patientendaten wurden in einer speziell dafür entworfenen EXCEL-Tabelle zusammengestellt.

Die Daten umfassten folgende allgemeine und osteoporosespezifische Faktoren:

- Allgemein:
 - Name, Vorname
 - Geburtsdatum
 - Alter
- Risikofaktoren:
 - Geschlecht
 - Größe
 - Gewicht
 - Menarche, Menopausenalter
 - Frakturen
 - Magen-Darm-Operationen
 - genetische Belastung (Osteoporose bei Blutsverwandten 1°)
 - Steroideinnahme
- **Knochenmineraldichte (KMD)** gemessen mittels DXA jeweils im Verlauf
 - KMD als arithmetisches Mittel von LWK 1 bis LWK 4 bzw. Hüfte gesamt in g/cm²
 - KMD T-Score [Vergleich des Patienten mit junger Bevölkerung, (30 Jahre)]
 - KMD Z-Score [Vergleich mit altersgleicher Referenzbevölkerung]
- **Parameter der Quantitativen Ultraschallmessung am Calcaneus** jeweils im Verlauf
 - SOS in m/s
 - T-SOS [Vergleich des Patienten mit junger Bevölkerung, (30 Jahre)]
 - Z-SOS [Vergleich mit altersgleicher Bevölkerung]
 - BUA in dB/MHz
 - T-BUA [Vergleich des Patienten mit junger Bevölkerung, (30 Jahre)]
 - Z-BUA [Vergleich mit altersgleicher Bevölkerung]

- Laborparameter in SI-Einheiten jeweils im Verlauf
 - Kalzium im Serum
 - Parathormon
 - Ostase (knochenspezifische alkalische Phosphatase) als ein Parameter der Knochenneubildung
 - Deoxypyridinolin als ein Parameter des Knochenabbaus
 - 25-Hydroxycholecalciferol
- Medikamentöse Therapie
 - Basistherapie mit Calcium und Vitamin D3
 - Bisphosphonate
 - Östrogen
 - Raloxifen
 - andere (z.B. Fluorid, Calcitonin)

Nach Aufarbeitung der Daten wurde festgelegt, dass die Auswertung und die Korrelationsanalysen der mittels DXA und QUS erhobenen Messdaten zum Zeitpunkt der ersten vorliegenden Messung (Ausgangswert) und von da an in Abständen von 1, 2 und 3 Jahren erfolgt. Da es sich hierbei um eine Feldstudie handelt, lagen die Daten der Kontrollmessungen der DXA nicht von allen Patienten zu jedem Zeitpunkt vor.

3.3 Statistische Auswertung

Die Patienten-Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft EXCEL erfasst. Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS 11.0 für Windows herangezogen.

Die quantitativen Daten (anthropometrische, paraklinische Werte und v.a. die Messwerte der DXA und QUS) wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft.

Zur statistischen Beschreibung der Daten wurde bei Normalverteilung das arithmetische Mittel und die Standardabweichung berechnet.

Bei der Berechnung des Korrelationskoeffizienten wurde die Verteilung der Daten ebenfalls berücksichtigt. Der Pearson'sche Korrelationskoeffizient wurde bei normalverteilten Daten und der Spearman'sche Korrelationskoeffizient bei nicht normalverteilten Daten jeweils mit entsprechender Signifikanztestung bestimmt.

Die Korrelationsanalyse wurde zunächst für den gesamten Datensatz durchgeführt. Anschließend wurden unter Berücksichtigung bestimmter Aspekte, wie Geschlecht, Frakturen, Lokalisation der BMD-Messung mittels DXA, Glukokortikoid-Therapie Subgruppen gebildet und ausgewertet. Die Interpretation der Ergebnisse bezüglich Signifikanzniveaus und Korrelationsniveaus erfolgte entsprechend der nachfolgenden Tabellen 5 und 6.

Irrtumswahrscheinlichkeit	> 0,05	< 0,05	<0,001
Bedeutung	nicht signifikant	signifikant	hoch signifikant

Tabelle 5 Signifikanzniveaus [nach Krenz: Schließende Statistik mit SPSS]

Korrelationskoeffizient r	Bedeutung
$0 < r \leq 0,2$	Sehr geringe Korrelation
$0,2 < r \leq 0,5$	Geringe Korrelation
$0,5 < r \leq 0,7$	Mittlere Korrelation
$0,7 < r \leq 0,9$	Hohe Korrelation
$0,9 < r \leq 1$	Sehr hohe Korrelation

Tabelle 6 Korrelationsniveaus [nach Krenz: Schließende Statistik mit SPSS]

Der Mann-Whitney – Test (U-Test; bei 2 unabhängigen Stichproben) und der Kruskal-Wallis-H-Test (bei mehreren unabhängigen Stichproben) wurden eingesetzt um signifikante Unterschiede der DXA-Werte und der Ultraschallwerte zwischen den einzelnen Untergruppen des gesamten Datensatzes (Frauen vs. Männer; unterschiedlicher Frakturstatus, unterschiedliche Messorte der DXA-Messung, unterschiedliche Therapien) herauszuarbeiten.

Mit dem Wilcoxon-Test wurde nach signifikanten Veränderungen im zeitlichen Verlauf der einzelnen Messwerten gesucht. Der Wilcoxon-Test vergleicht 2 abhängige Stichproben hinsichtlich ihrer Mediane. Dabei wurden die KMD, T-Score, SOS, T-SOS, BUA und T-BUA der Kontrolluntersuchungen jeweils mit dem Ausgangswert (Messwert 0) verglichen (siehe Abbildung 3).

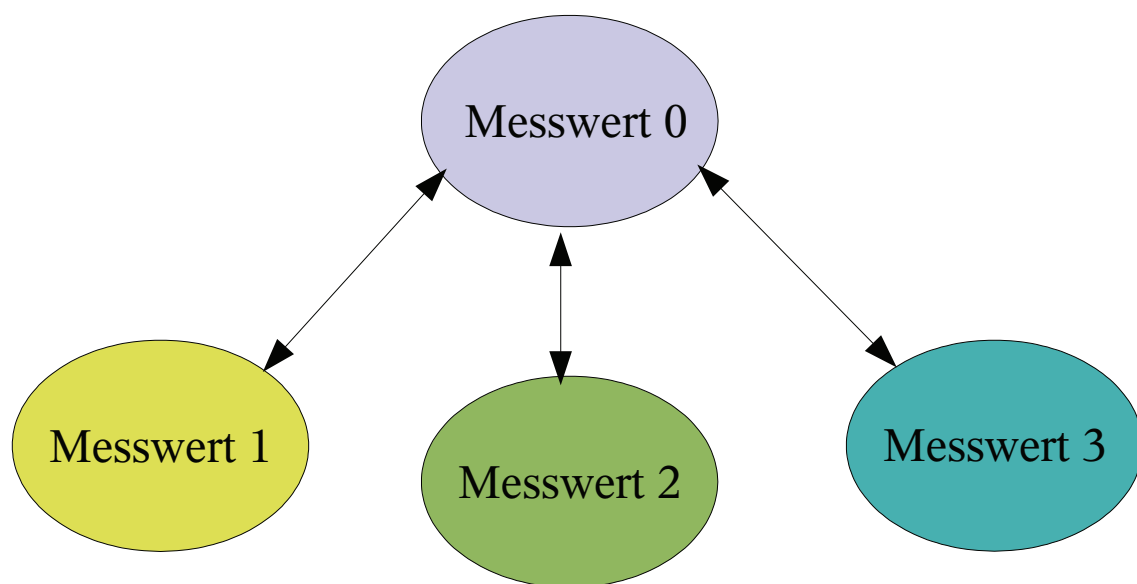


Abbildung 3 Schema Messwert-Vergleich

4 Ergebnisse

4.1 Patientendaten

In der vorliegenden Studie wurden 242 Patienten erfasst, die im Zeitraum 01.07.1999 bis 31.10.2004 mit dem Verdacht auf Osteoporose bzw. der Diagnose Osteoporose in der Knochenstoffwechselambulanz der Universität Rostock betreut wurden.

4.1.1 Geschlecht

Die Verteilung der Geschlechter stellte sich folgendermaßen dar. Von den 242 Patienten waren 188 Frauen (77,7 %) und 54 Männer (22,3 %).

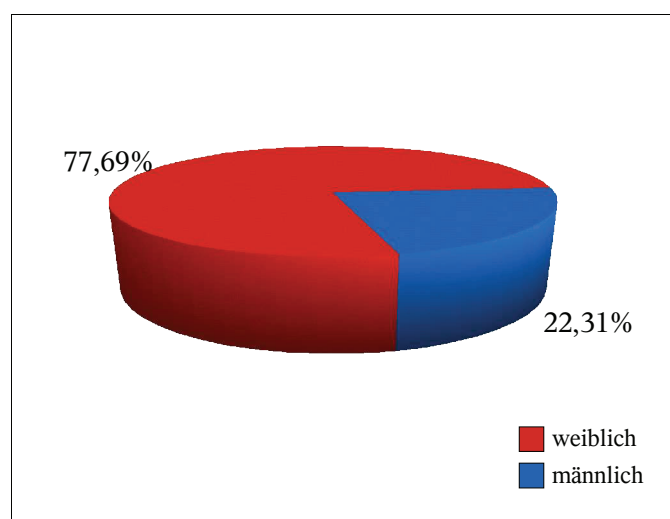


Abbildung 4 Geschlechtsverteilung im Patientengut

Frauen haben ein höheres Risiko an Osteoporose zu erkranken als Männer. Dies spiegelt sich auch in dem deutlichen Überwiegen des weiblichen Geschlechts gegenüber dem männlichen in unserer Studie wider. Von den 188 Patientinnen waren 171 postmenopausal. Das Menopausenalter betrug durchschnittlich 48 Jahre.

4.1.2 Alter der Patienten

Die Altersspanne des Patientenkollektives betrug 33 – 85 Jahre. Das arithmetische Mittel betrug 66,4 Jahre (SD = 9,67 Jahre). Die meisten Patienten waren zwischen 60 und 79 Jahren alt. Die Männer waren zwischen 41 und 80 Jahren alt, durchschnittlich 62,72 Jahre mit einer Standardabweichung von 10,56 Jahren. Die Frauen waren zwischen 33 und 85 Jahren alt, im Mittel 67,45 Jahre bei einer Standardabweichung von 9,16 Jahren.

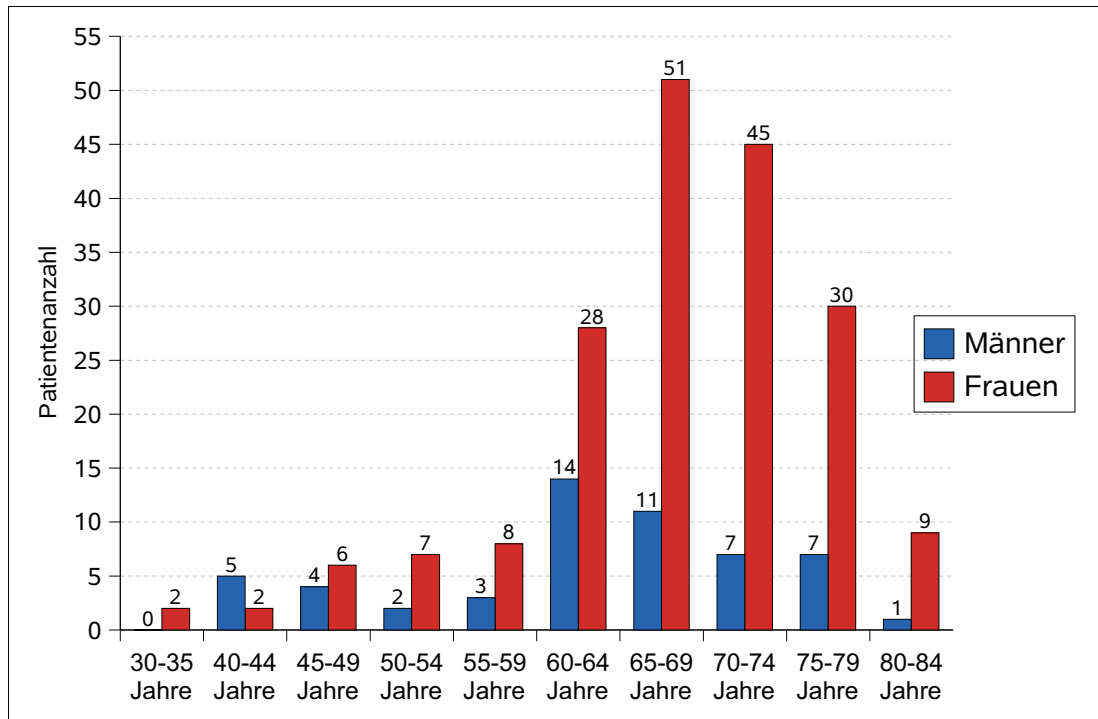


Abbildung 5 Altersverteilung im Patientengut

Die Knochendichte und die QUS-Parameter (SOS, BUA) korrelierten zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten (Ausgangsmessung, Kontrollmessungen nach ein, zwei bzw. drei Jahren) negativ mit dem Alter. Zwischen dem Alter der Patienten und der Knochenmineraldichte bestand eine sehr geringe bis geringe, inverse Korrelation (-0,47 bis -0,13). Zwischen dem Alter und den Parametern der Osteosonometrie bestanden ebenfalls geringe, inverse Korrelationen (SOS: -0,32 bis -0,23; BUA: -0,39 bis -0,24). (siehe Tabelle 7).

	SOS	BUA	KMD
Alter	-0,32* bis -0,23*	-0,39* bis -0,24**	-0,47** bis -0,13**
* p = 0,001; ** p < 0,05			

Tabelle 7 Korrelationskoeffizienten nach Pearson zwischen Alter und KMD, QUS-Parametern (Intervalle bei den einzelnen Messwerte)

4.1.3 Körpermaße der Patienten

Bei der Einschätzung des Frakturrisikos stellen das Körpergewicht, die Körpergröße und der BMI wichtige Faktoren dar. Zur besseren Beurteilung wurde der Body-Mass-Index (BMI) nach folgender Formel berechnet.

$$BMI [kg/m^2] = \text{Körpergewicht} [kg] \div \text{Körpergröße} [m^2]$$

Der BMI (Angaben von 235 Patienten) lag zwischen 17 – 43 kg/m². Der Mittelwert betrug 26,35 kg/m² mit einer Standardabweichung von 4,47.

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
BMI [g/m ²]*	17	43	26,35	4,47
Grösse [cm]**	142	189	161,05	8,99
Gewicht [kg]*	41	136	68,27	12,90
(* 235 Patienten, ** 241 Patienten)				

Tabelle 8 Körpermaße

Zwischen dem Body-Mass-Index (BMI) und der Knochenmineraldichte zeigte sich eine geringe, signifikante Korrelation $r = 0,32$. Die Korrelationsanalyse zwischen dem BMI und den QUS-Parametern erbrachte noch geringere Werte für BUA $r = 0,25$ und SOS $r = 0,15$.

Bezüglich des Gewichts und der Größe war sowohl bei der KMD als auch bei der BUA eine geringe Korrelation nachweisbar. Für die Ultraschallgeschwindigkeit konnte weder hinsichtlich der Größe noch des Gewichts der Patienten eine signifikante Korrelation gefunden werden. In der Tabelle 9 sind die Korrelationen zwischen den anthropometrischen Messdaten und der Knochenmineraldichte sowie den Ultraschallmesswerten zusammengestellt.

	KMD	BUA	SOS
Größe	0,16**	0,34**	-
Gewicht	0,38*	0,38**	-
BMI	0,32**	0,25**	0,15**
* p = 0,001; ** p = 0,05			

Tabelle 9 Korrelation nach Pearson zwischen anthropometrischen Parametern und KMD sowie QUS-Parametern

4.1.4 Frakturen

Die Osteoporose wird meistens erst durch das Auftreten von Frakturen symptomatisch. Frakturen beeinflussen die Prognose der Patienten maßgeblich. Deshalb wurden die anamnestischen Angaben hinsichtlich vorliegender Frakturen in die Untersuchung mit einbezogen.

Von den 242 Patienten hatten 87 Patienten bereits eine oder mehrere vertebrale Frakturen, 30 Patienten hatten extravertebrale Frakturen unterschiedlicher Lokalisation erlitten. Bei 125 Patienten lagen bisher keine Frakturen vor.

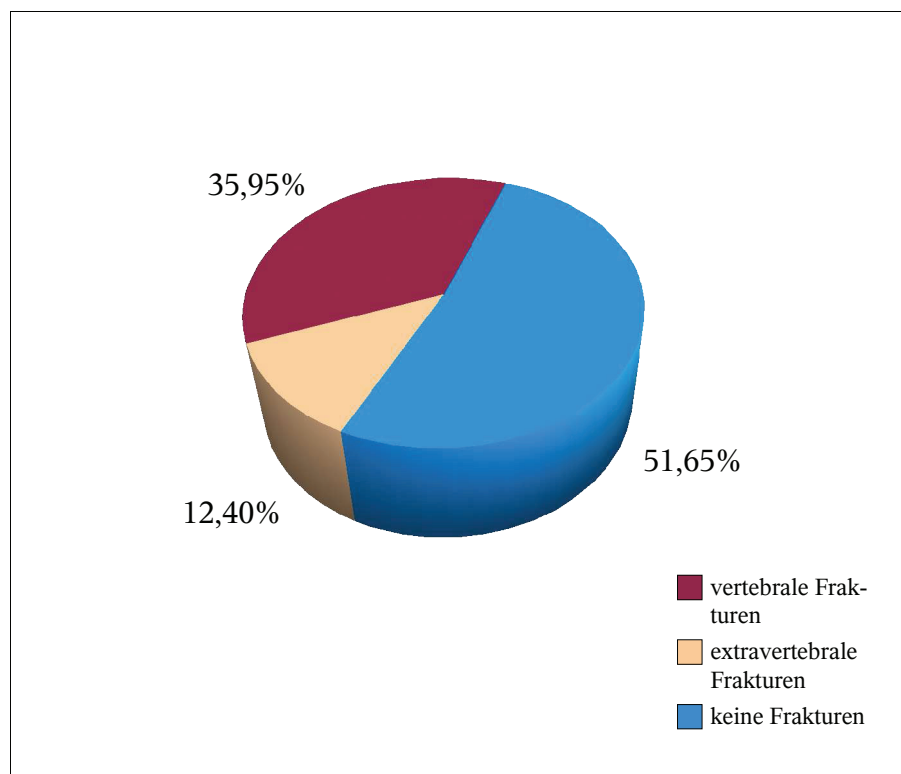


Abbildung 6 Frakturen im Patientengut

4.1.5 Magen- /Darmoperationen

Nach Operationen des Gastrointestinaltrakts kann eine Beeinträchtigung des Kalzium- und Vitamin-D-Stoffwechsels auftreten. Damit ist auch ein erhöhtes Osteoporoserisiko assoziiert.

20 Patienten (8,26 %) in dieser Studie hatten sich einer solchen Operation unterzogen. Die genaue Art der Operation war anhand der vorliegenden Unterlagen nicht eruierbar.

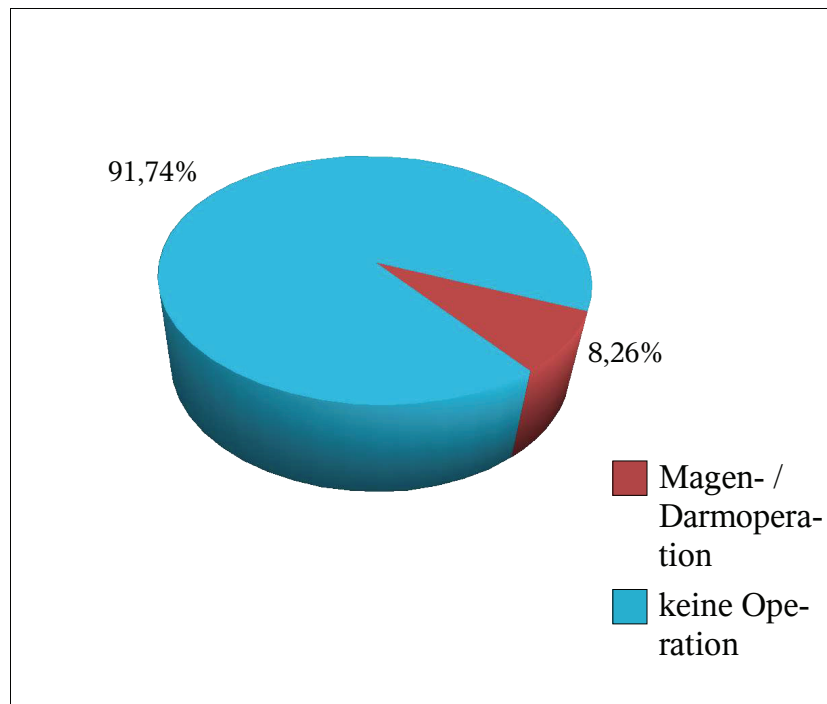


Abbildung 7 Verteilung des Risikofaktors Magen-/Darmoperation

4.1.6 Genetische Veranlagung

Bei der ätiologischen Abklärung muss auch die Familienanamnese bezüglich Osteoporose mit einbezogen werden. Dies beinhaltet insbesondere Angaben über eine Osteoporose mit/ ohne Frakturen bei Mutter, Vater oder Geschwistern der Patienten. Die Angaben sind zwangsläufig unsicher, da bei den entsprechenden Geburtsjahrgängen die Diagnosen oft ungewiss sind.

Besonderer Wert wurde daher auf die Frakturanamnese der Eltern bzw. Geschwister gelegt.

Von einer positiven Familienanamnese bezüglich Osteoporose wurde ausgegangen, wenn bei mindestens einem Elternteil oder einem der Geschwister eine Osteoporose bekannt war oder sich eine Fraktur, insbesondere Schenkelhalsfraktur, ohne entsprechendes Trauma ereignet hatte.

Insgesamt konnten die Angaben von 189 Patienten zur Familienanamnese ausgewertet werden.

Bei 53 Patienten lagen keine Angaben zur Familienanamnese vor.

Bei 84 von 189 Patienten wurde eine positive Familienanamnese dokumentiert. Daraus ergibt sich ein prozentualer Anteil von 44,4 %. Unter Berücksichtigung der 53 Patienten mit fehlenden Angaben über die Familienanamnese ergibt sich für das Gesamtkollektiv ein Prozentsatz von 34,7 %.

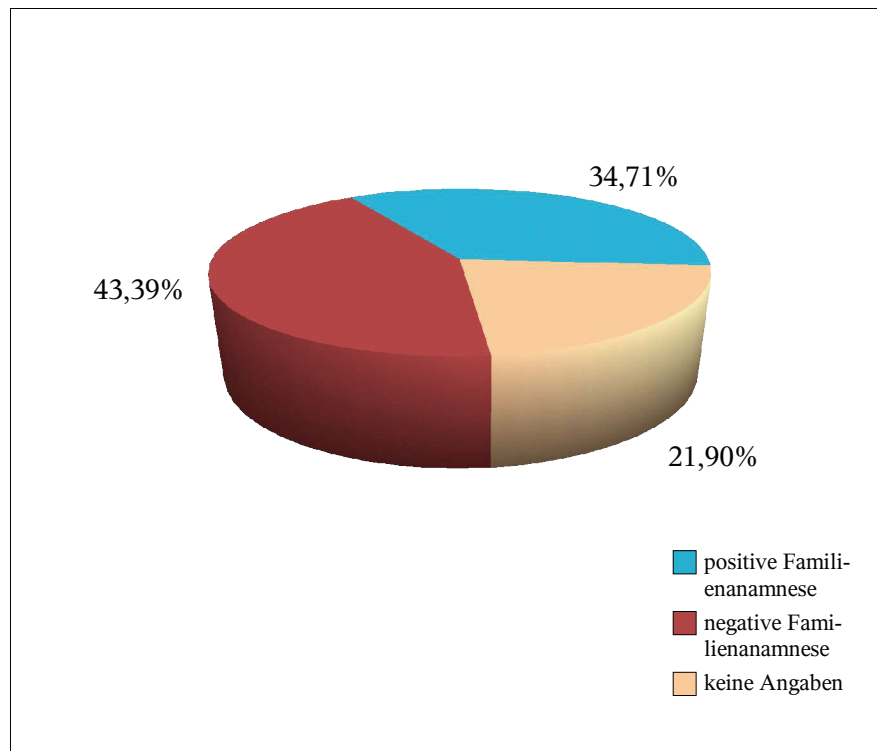


Abbildung 8 Risikofaktor positive Familienanamnese

4.1.7 Glukokortikoide

Glukokortikoide sind in der Behandlung einer Vielzahl von chronischen Erkrankungen weit verbreitet (z.B. rheumatoide Arthritis, COPD, chronisch entzündliche Darmerkrankungen). Zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen zählt unter anderem auch die Steroidosteoporose. Glukokortikoide beeinflussen den Knochenstoffwechsel auf unterschiedlichste Weise. Sie vermindern die Synthese der Knochenmatrix durch die Osteoblasten und reduzieren die gastrointestinale und renale Kalziumabsorption. Dies führt zu einer Verminderung der Knochendichte um 10-40%, v.a. an den trabekulären Knochen. Patienten mit einer Glukokortikoidtherapie weisen ein erhöhtes Frakturrisiko auf. [Reid 1997]

Aus diesem Grund wurde die Einnahme von Glukokortikoiden als ein wesentlicher Risikofaktor in die Auswertung eingeschlossen.

In unserem Patientengut nahmen 29 Patienten (12 %) langfristig hochdosiert Kortikoide (Dosis $\geq 7,5$ mg/d über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten) ein. Die anderen 213 Patienten wurden nach eigenen Angaben nicht mit Glukokortikoiden behandelt.

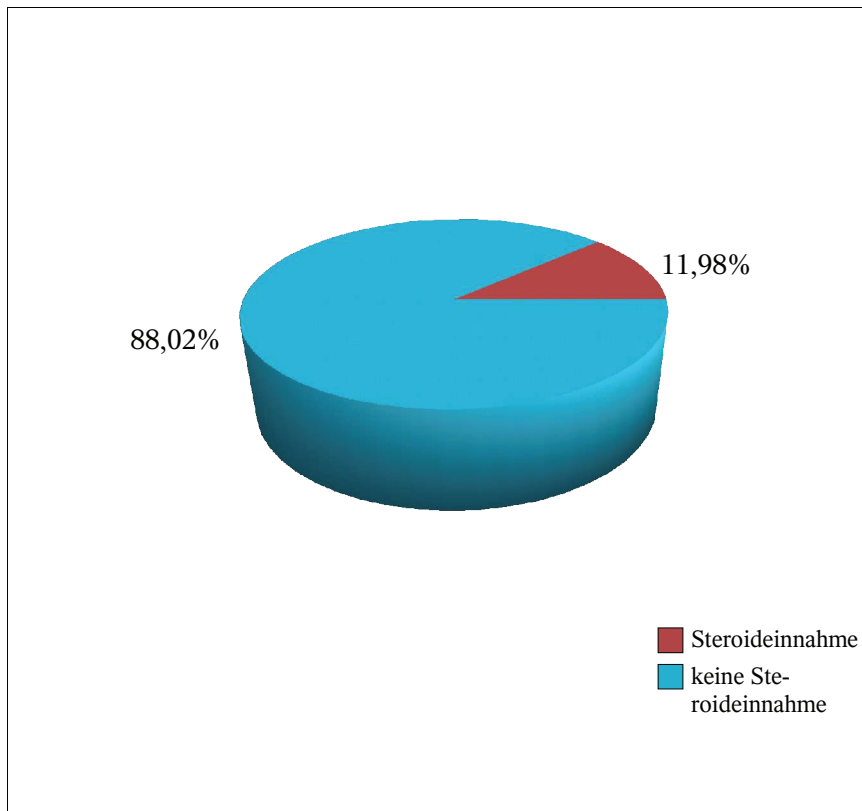


Abbildung 9 Steroideinnahme im Patientengut

4.1.8 Medikamentöse Therapie der Osteoporose

In der vorliegenden Studie wurden 199 Patienten mit einer Basistherapie Kalzium und / oder Cholecalciferol behandelt. Bei 43 Patienten war unter Berücksichtigung ihrer Ernährungs- und Lebensgewohnheiten und der Laborwerte eine Substitution von Kalzium und Vitamin D nicht erforderlich. 149 Patienten nahmen zusätzlich Bisphosphonate und 38 eine Hormonersatztherapie (HRT) ein. Jeweils 8 Patienten wurden mit Raloxifen bzw. Fluoriden behandelt. Eine Übersicht ist in folgendem Diagramm dargestellt. Mehrfachnennungen waren möglich.

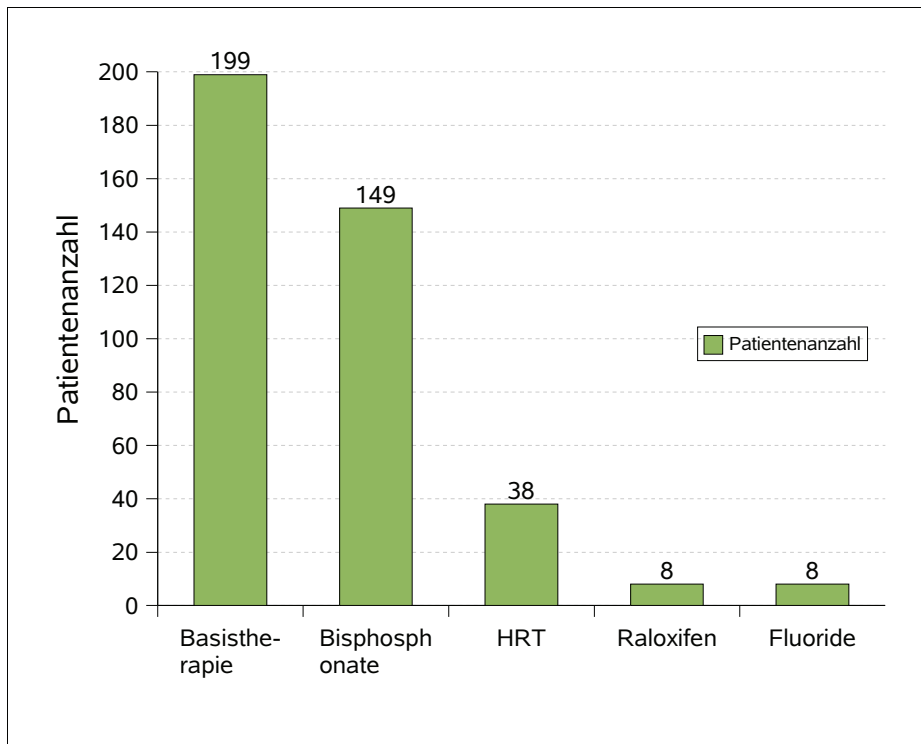


Abbildung 10 Therapien der Patienten

4.2 Korrelationen zwischen den Parametern der DXA und des QUS aller Patienten im Verlauf

Zunächst wurden die Messwerte der Osteosonometrie und der DXA aller 242 Patienten im Verlauf statistisch analysiert. Da es sich hierbei um eine Feldstudie handelt, lagen die Daten der Kontrollmessungen der DXA nicht von allen Patienten zu jedem Zeitpunkt vor. Bei 121 Patienten lagen nur die Messergebnisse zum Zeitpunkt der Ausgangsmessung vor. Die Verlaufsdaten wurden, entsprechend ihres Vorliegens: nach 1 Jahr von 22 Patienten, nach 2 Jahren von 66 Patienten und nach 3 Jahren von 62 Patienten ausgewertet. In der Tabelle 10 sind die Mittelwerte mit Standardabweichung der Messwerte der quantitativen Ultrasonometrie [Ultraschalltransmissionsgeschwindigkeit (SOS), frequenzabhängige Ultraschallabschwächung (BUA), ihre jeweiligen Vergleichswerte mit der jungen Referenzbevölkerung (T-SOS, T-BUA)] und der per DXA ermittelten Knochenmineraldichte (KMD) sowie ihr Vergleichswert zur jungen Referenzbevölkerung (T-Score) zu den einzelnen Zeitpunkten angegeben.

	Zeitpunkt 0 (n = 242)		Nach 1 Jahr (n = 22)		Nach 2 Jahren (n = 65)		Nach 3 Jahren (n = 62)	
	MW	S	MW	S	MW	S	MW	S
SOS [m/s]	1539,790	8,909	1539,027	6,981	1539,533	10,050	1539,768	9,281
T-SOS [SD]	-1,830	0,820	-1,930	0,560	-1,850	0,960	-1,850	0,830
BUA [dB/MHz]	39,178	8,972	39,561	8,710	37,736	8,045	38,646	8,979
T-BUA [SD]	-2,310	1,330	-2,370	1,140	-2,450	1,200	-2,400	1,250
KMD [g/cm ²]	0,724	0,113	0,700	0,074	0,727	0,112	0,721	0,121
T-Score [SD]	-2,920	1,050	-3,280	0,620	-2,930	1,030	-2,990	1,080

Tabelle 10 Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (S) der QUS- und DXA-Werte des gesamten Datensatzes

Nachfolgend wurden die Daten der Patienten im zeitlichen Verlauf ausgewertet. Dabei wurden die Mittelwerte der beiden osteodensitometrischen Verfahren (DXA: KMD; QUS: SOS, BUA) nach 1, 2 bzw. 3 Jahren direkt mit dem entsprechenden Ausgangswert (Zeitpunkt 0) verglichen. In der Tabelle sind zum Zeitpunkt 0 die Mittelwerte aller Patienten zusammengefasst, einschließlich der Patienten, die während des Studienzeitraums keine Verlaufskontrolle erhalten hatten. Daher variieren die Zahlenangaben zum Zeitpunkt 0 der Tabelle mit den Werten im folgenden Textabschnitt.

Die Untersuchung der Messwerte im zeitlichen Verlauf mit dem Wilcoxon-Test erbrachte bei den 22 Patienten, deren Kontrolluntersuchung nach 1 Jahr stattgefunden hatte, eine signifikante Zunahme des SOS-Wertes von 0,14 % (1536,908 → 1539,027 m/s²; p = 0,046), eine nicht-signifikante Steigerung der KMD um 1,11 % (0,692 → 0,700g/cm²; p = 0,236) sowie eine nicht-signifikante Abnahme des BUA-Wertes um 0,74 % (39,857 → 39,562 dB/MHz; p= 0,263).

In der Patientengruppe (65 Patienten), deren Werte nach 2 Jahren kontrolliert wurden, fanden wir eine signifikante Zunahme der KMD um 2,7 % (0,706 → 0,725 g/cm²; p = 0,012). SOS war nicht-signifikant um 0,06 % (1538,926 → 1539,865 m/s²; p = 0,167) angestiegen und BUA war nicht-signifikant um 2,16 % (38,568 → 37,736 dB/MHz; p= 0,300) vermindert im Vergleich zur Ausgangsmessung.

In der Kontrolluntersuchung nach 3 Jahren zeigte sich bei den 62 untersuchten Patienten eine signifikante Steigerung der KMD von 3,71 % (0,695 → 0,721g/cm²; p = 0,002). Verglichen mit den Ausgangswerten konnte bei SOS eine nicht-signifikante Zunahme von 0,07 % (1538,737 → 1539,768m/s²; p = 0,287) und bei BUA eine nicht-signifikante Abnahme von 0,47 % (38,830 → 38,646 dB/MHz; p = 0,41) verzeichnet werden. In der Abbildung 11 sind die prozentualen Veränderungen der Parameter zusammengestellt.

Insgesamt zeigte sich nur bei der Knochenmineraldichte (KMD) im Verlauf eine signifikante stetige Zunahme bis zu 3,7 % nach 3 Jahren. Die Ultraschalltransmissionsgeschwindigkeit (SOS) zeigte nur eine geringe signifikante Zunahme (0,14 %) mit dem Maximum nach 1 Jahr. Die Ultraschallabschwächung wies während des gesamten Beobachtungszeitraum keine signifikanten Veränderungen auf.

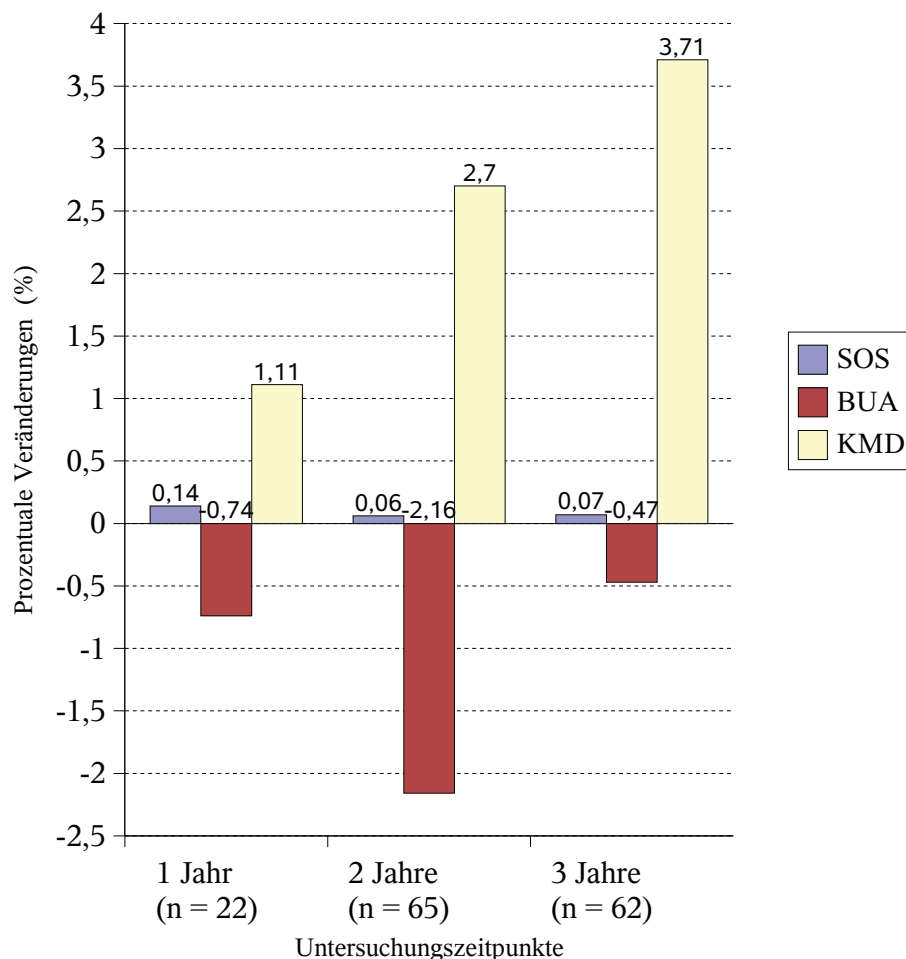


Abbildung 11 Prozentuale Änderungen der DXA und QUS: Parameter des gesamten Datensatzes in Bezug auf die Ausgangsmessung (t_0)

Die Korrelationskoeffizienten wurden zwischen Ultraschallgeschwindigkeit (SOS) und Knochenmineraldichte (KMD), Ultraschallabschwächung (BUA) und KMD, T-SOS und T-Score der KMD sowie T-BUA und T-Score der KMD bestimmt. Zur Kontrolle wurden die Korrelationskoeffizienten zwischen den Ultraschallparametern SOS und BUA sowie T-SOS und T-BUA berechnet.

In Tabelle 11 ist die Rangkorrelation nach Spearman angegeben, da bei einigen Messwerten keine Normalverteilung vorlag bzw. die Fallzahl gering war (≤ 25 Patienten). Signifikante Korrelationskoeffizienten sind rot hervorgehoben.

Geringe Korrelationen waren zwischen der KMD und den Ultraschallparametern ($r = 0,2-0,3$) bzw. dem T-Score und T-SOS ($r = 0,23$) bzw. T-BUA ($r = 0,2$) nachzuweisen. Die Korrelationen waren nicht durchgehend signifikant. Daher sind keine Aussagen über Zusammenhänge zwischen den beiden Messverfahren möglich. Zwischen BUA und SOS bzw. T-SOS und T-BUA war eine mittlere Korrelation ($0,5-0,6$) zu finden.

	Zeitpunkt 0 N = 242	Nach 1 Jahr N = 22	Nach 2 Jahren N = 66	Nach 3 Jahren N = 62
SOS - KMD	0,274	-0,217	0,115	0,175
Signifikanz	<0,001	0,331	0,359	0,173
BUA - KMD	0,284	0,324	0,242	0,336
Signifikanz	<0,001	0,142	0,053	0,008
T-SOS – T-Score	0,230	-0,289	0,067	0,092
Signifikanz	<0,001	0,193	0,594	0,476
T-BUA – T-Score	0,196	0,124	0,18	0,241
Signifikanz	0,002	0,584	0,143	0,059
SOS – BUA	0,482	0,409	0,544	0,559
Signifikanz	<0,001	0,059	<0,001	<0,001
T-SOS – T-BUA	0,518	0,430	0,543	0,612
Signifikanz	<0,001	0,046	<0,001	<0,001

Tabelle 11 Korrelation gesamter Datensatz

Zur besseren Veranschaulichung sind die signifikanten Zusammenhänge zwischen den DXA-Werten und den Parametern der Osteosonometrie in folgenden Abbildungen (12 - 16) dargestellt.

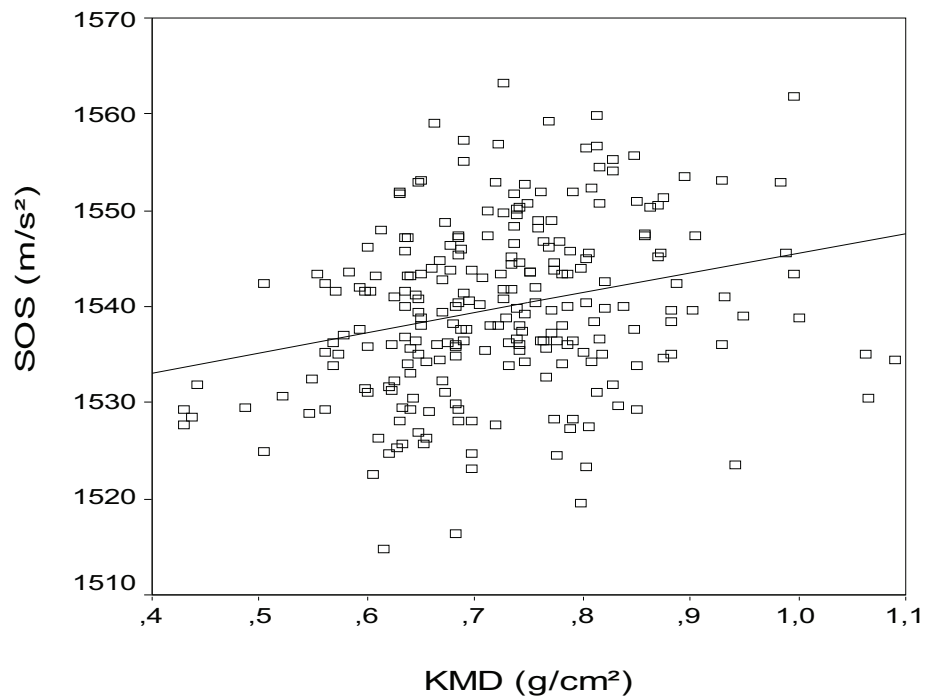


Abbildung 12 Lineare Regression KMD – SOS t_0

Regressionsgeradengleichung: $y = 20,729 \cdot x + 1524,778$, R-Quadrat = 0,069

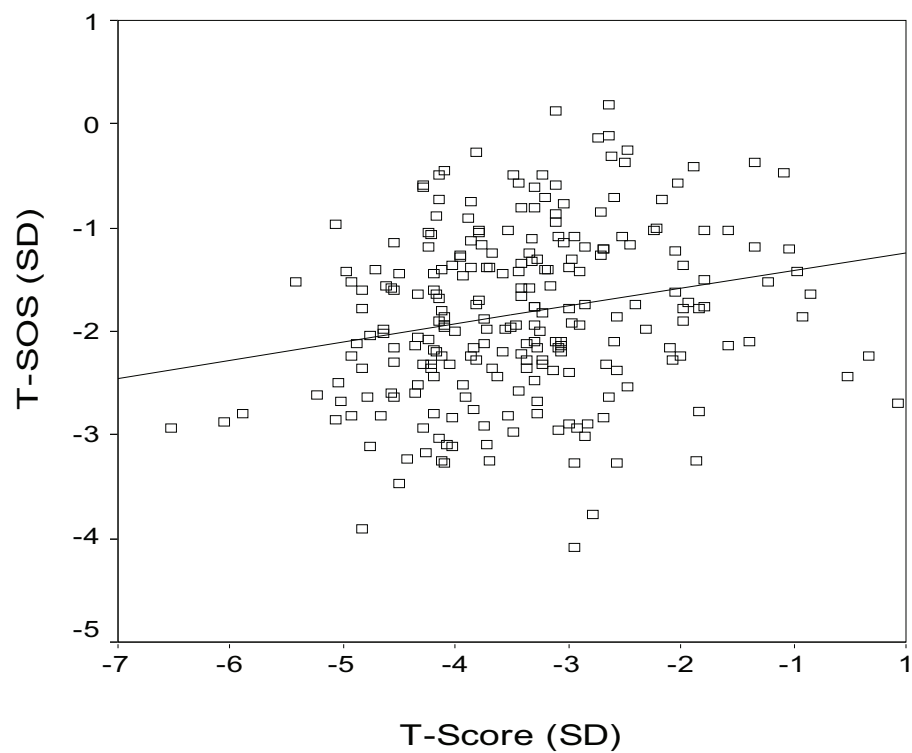


Abbildung 13 Lineare Regression T-Score – T-SOS t_0

Regressionsgeradengleichung: $y = 0,172 \cdot x - 1,332$; R-Quadrat = 0,048

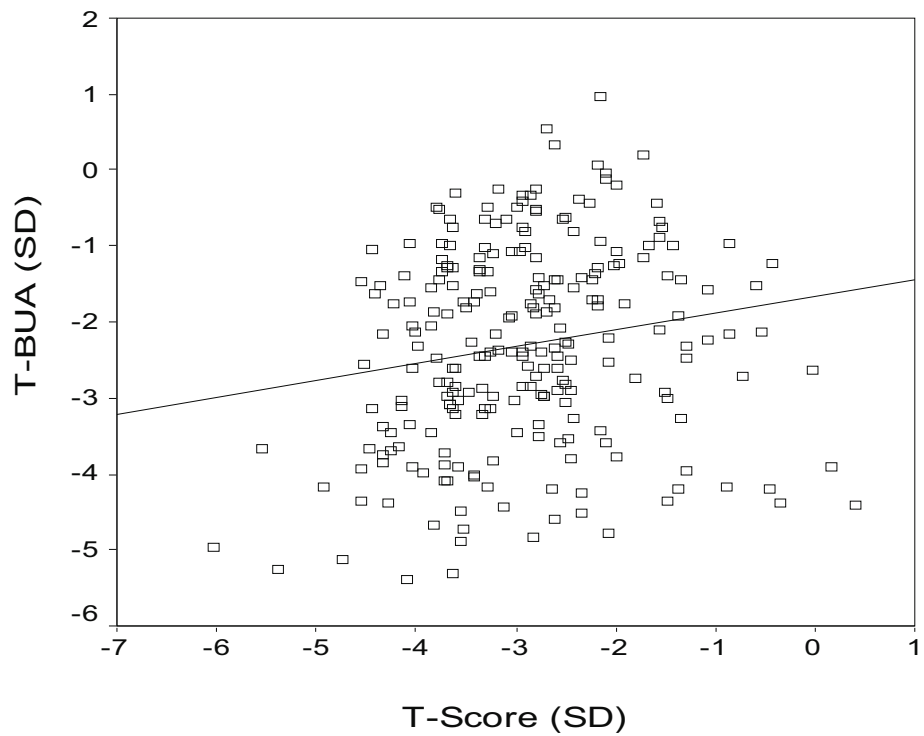


Abbildung 14 Lineare Regression T-Score – T-BUA t_0

Regressionsgeradengleichung: $y = 0,222 \cdot x - 1,659$; R-Quadrat = 0,031

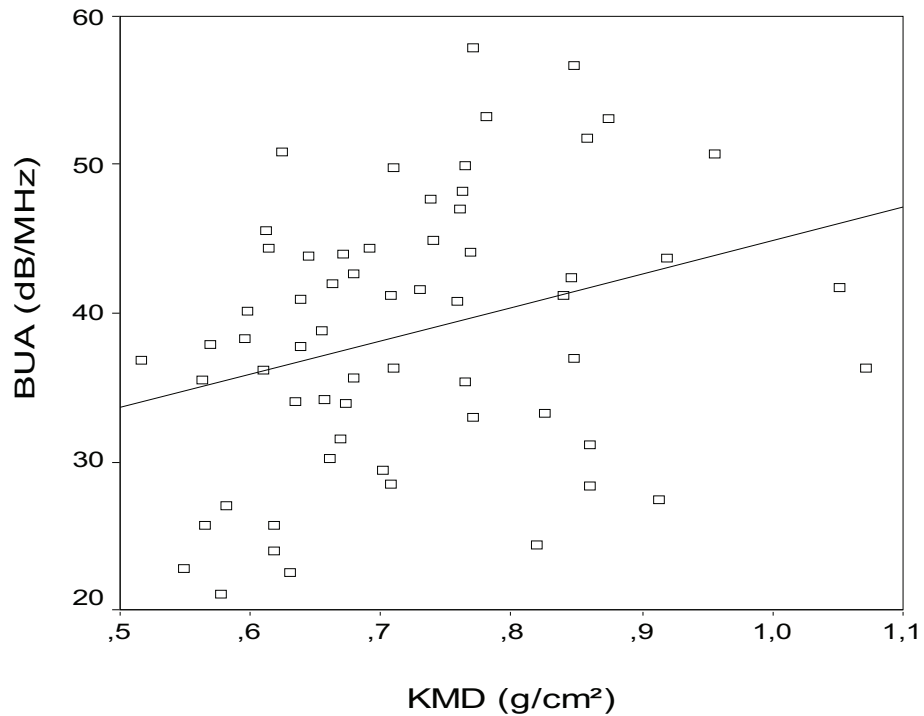
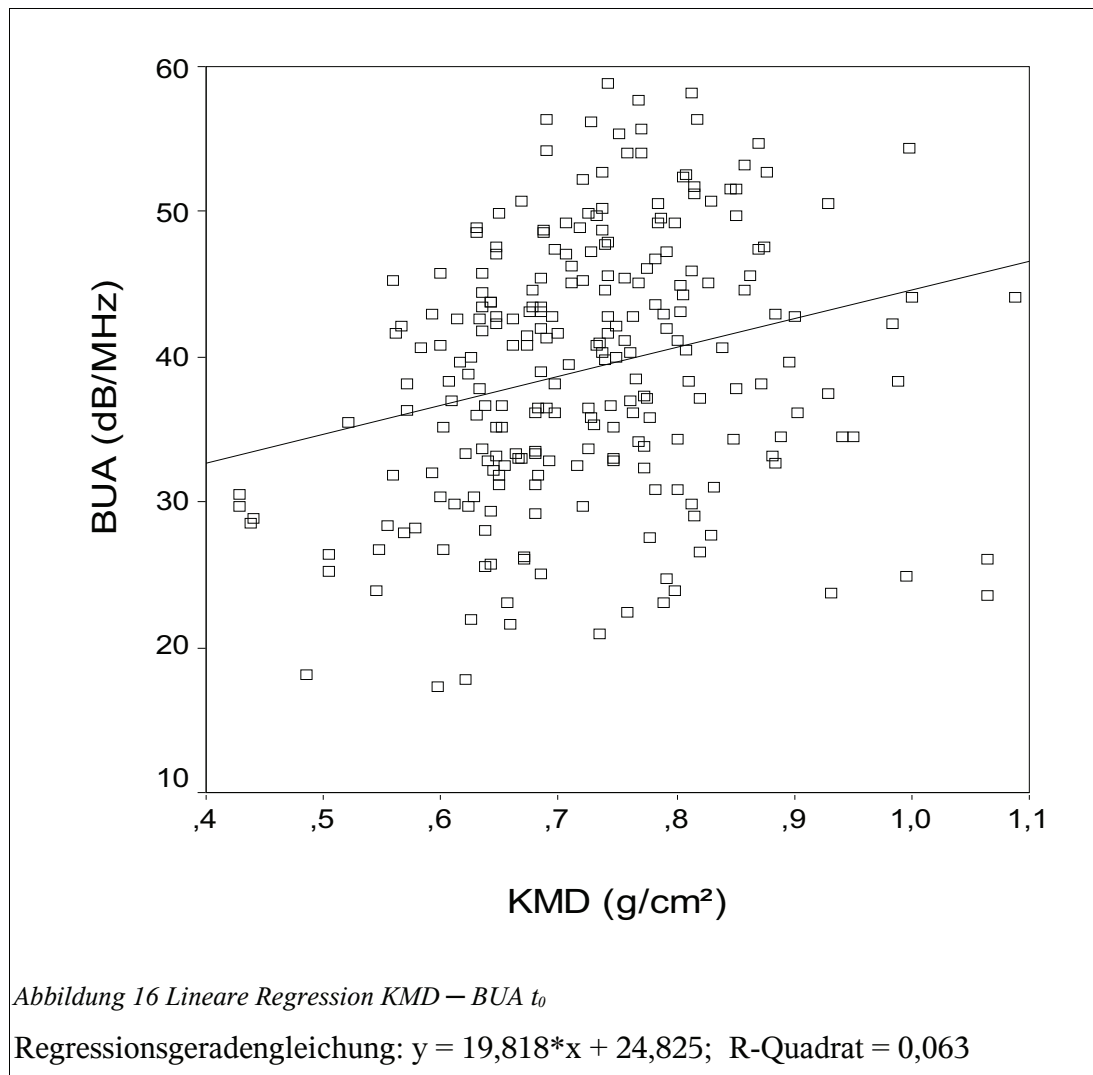


Abbildung 15 Lineare Regression KMD – BUA nach 3 Jahren

Regressionsgeradengleichung: $y = 22,536 \cdot x + 22,392$; R-Quadrat = 0,092



4.3 Korrelation im Verlauf unter Berücksichtigung des Geschlechts

Im folgenden sollen geschlechtsbezogenen Unterschiede der Osteodensitometrie herausgearbeitet werden. Die Auswertung erfolgte wie in Kapitel 4.2 beschrieben.

Die Männer wiesen signifikant höhere BUA-Werte ($p = 0,001$) und KMD-Werte ($p = 0,05$) als Frauen auf. Bezüglich der SOS gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern.

4.3.1 Frauen

In der Tabelle 12 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Ultraschallparameter, der KMD und des T-Scores der weiblichen Patienten zusammengefasst. Bei der Ausgangsmessung (Zeitpunkt 0) lagen die Daten von 188 Patientinnen. 16 dieser Patientinnen hatten nach 1 Jahr, 55 nach 2 Jahren und 48 Patientinnen hatten nach 3 Jahren ihre Verlaufsuntersuchungen.

	Zeitpunkt 0 (n = 188)		Nach 1 Jahr (n = 16)		Nach 2 Jahren (n = 55)		Nach 3 Jahren (n = 48)	
	MW	S	MW	S	MW	S	MW	S
SOS [m/s]	1539,634	8,241	1537,574	4,871	1539,561	10,207	1538,89 9	8,227
T-SOS [SD]	-1,790	0,810	-1,990	0,470	-1,830	1,000	-1,860	0,810
BUA [dB/MHz]	37,517	8,464	36,724	7,631	36,566	7,563	36,422	8,211
T-BUA [SD]	-2,260	1,310	-2,450	1,170	-2,400	1,180	-2,410	1,280
KMD [g/cm ²]	0,717	0,111	0,686	0,078	0,719	0,117	0,704	0,117
T-Score [SD]	-2,900	1,040	-3,300	0,680	-2,900	1,090	-3,050	1,080

Tabelle 12 **Frauen** Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (S) der QUS- und DXA-Werte

Bei der Untersuchung der Messwerte im zeitlichen Verlauf mit dem Wilcoxon-Test wiesen die 16 Patientinnen, deren Kontrolluntersuchung nach einem Jahr stattgefunden hatte, eine signifikante Zunahme des SOS-Wertes um 0,16 % ($1535,121 \rightarrow 1537,574 \text{ m/s}^2$; $p = 0,02$) auf. Des weiteren zeigte sich eine nicht-signifikante Zunahme des BUA-Wertes um 0,38 % ($36,586 \rightarrow 36,724 \text{ dB/MHz}$; $p = 0,535$) sowie eine nicht-signifikante Steigerung der KMD um 0,88 % ($0,680 \rightarrow 0,686 \text{ g/cm}^2$; $p = 0,408$).

In der Kontrolluntersuchung nach 2 Jahren (55 Patientinnen) fanden wir eine signifikante Zunahme der KMD um 2,57 % ($0,701 \rightarrow 0,719 \text{ g/cm}^2$; $p = 0,018$). SOS war nicht-signifikant um 0,03 % ($1539,062 \rightarrow 1539,561 \text{ m/s}^2$; $p = 0,56$) angestiegen. BUA war im Vergleich zur Ausgangsmessung nicht-signifikant um 2,52 % ($37,510 \rightarrow 36,566 \text{ dB/MHz}$; $p = 0,31$) vermindert.

Bei der Kontrolluntersuchung nach 3 Jahren fand sich bei den 48 untersuchten Patientinnen eine fast signifikante Steigerung der KMD um 2,77 % ($0,685 \rightarrow 0,704 \text{ g/cm}^2$; $p = 0,09$). Verglichen mit den Ausgangswerten konnten bei SOS eine nicht-signifikante Zunahme von 0,01 % ($1538,792 \rightarrow 1538,899 \text{ m/s}^2$; $p = 0,83$) und bei BUA eine nicht-signifikante Abnahme von 2,29 % ($37,277 \rightarrow 36,422 \text{ dB/MHz}$; $p = 0,14$) verzeichnet werden. In der Abbildung 17 sind die prozentualen Veränderungen der Parameter zusammengestellt.

Insgesamt zeigte sich nur bei der Knochenmineraldichte (KMD) im Verlauf eine signifikante stetige Zunahme bis zu 2,8 % nach 3 Jahren. Die SOS zeigte nach einem Jahr nur eine diskrete Zunahme auf und war im Verlauf praktisch unverändert. Die Ultraschallabschwächung wies während des gesamten Beobachtungszeitraum keine signifikanten Veränderungen auf.

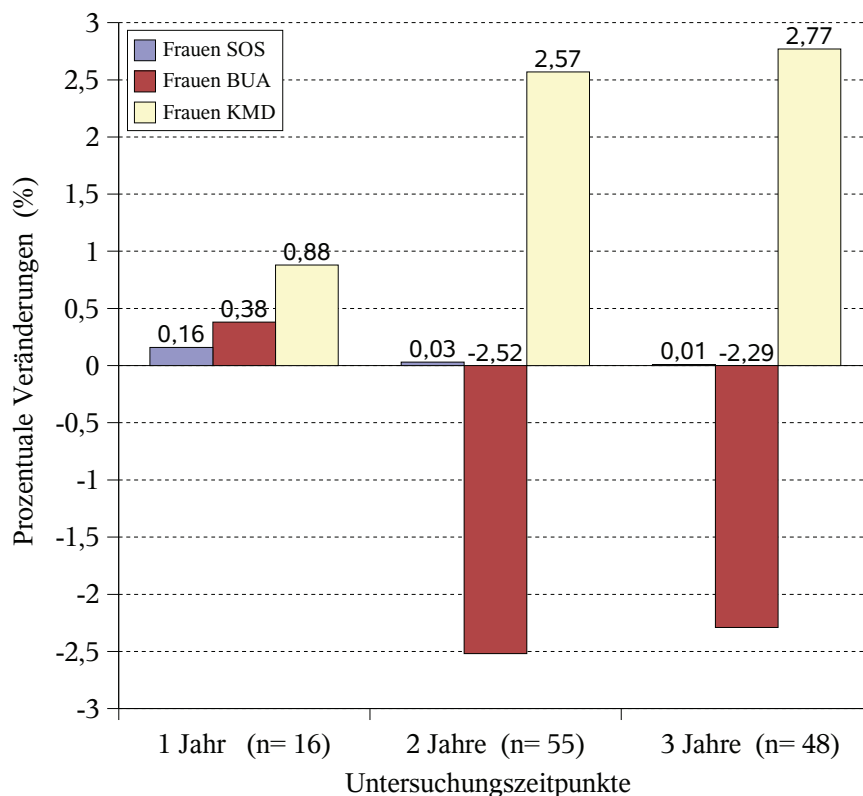


Abbildung 17 Prozentuale Veränderungen der Mittelwerte der QUS- und DXA-Messwerte der Frauen in Bezug auf die Ausgangsmessung t_0

In der Tabelle 13 sind die Rangkorrelationen nach Spearman mit dem Ergebnis der Signifikanztestung zwischen den Messwerten des quantitativen Ultraschalls (SOS, T-SOS, BUA, T-BUA) und den Werten der DXA-Messung (KMD, T-Score) der Patientinnen zusammengefasst. Die signifikanten Ergebnisse sind rot hervorgehoben.

Es zeigte sich eine geringe Korrelation jeweils zwischen dem T-Score der KMD, T-SOS ($r = 0,22$) und T-BUA ($r = 0,16$) sowie zwischen der KMD und SOS ($r = 0,27$) oder BUA ($r = 0,21$). Signifikant ist dies nur zum Zeitpunkt der Ausgangsmessung.

Die Parameter der Osteosonometrie SOS und BUA sowie T-SOS und T-BUA korrelierten signifikant mäßig miteinander ($r = 0,45 - 0,58$).

	Zeitpunkt 0 n = 188	Nach 1 Jahr n = 16	Nach 2 Jahren n = 55	Nach 3 Jahren n = 48
SOS - KMD	0,269	-0,353	0,144	0,099
Signifikanz	<0,001	0,180	0,296	0,502
BUA - KMD	0,214	0,332	0,162	0,271
Signifikanz	0,003	0,208	0,243	0,063
T-SOS – T-Score	0,224	-0,315	0,111	0,024
Signifikanz	0,002	0,235	0,420	0,872
T-BUA – T-Score	0,163	0,262	0,142	0,244
Signifikanz	0,026	0,327	0,306	0,094
SOS – BUA	0,444	0,174	0,579	0,556
Signifikanz	<0,001	0,520	<0,001	<0,001
T-SOS – T-BUA	0,450	0,206	0,579	0,553
Signifikanz	<0,001	0,444	<0,001	<0,001

Tabelle 13 Rangkorrelation nach Spearman zwischen QUS- und DXA-Werten der weiblichen Patienten

4.3.2 Männer

In der Tabelle 14 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Ultraschallparameter, der KMD und des T-Scores der männlichen Patienten zusammengefasst. Sie zeigen ebenfalls deutlich verminderte T-Scores im Sinne einer Osteoporose. Zum Zeitpunkt der Ausgangsmessung lagen die Werte von 54 Patienten vor, nach 1 Jahr von 6 Patienten, nach 2 Jahren von 11 und nach 3 Jahren von 14 Patienten. Die variierende Patientenzahl zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten erklärt sich mit dem Design dieser retrospektiven Studie.

	Zeitpunkt 0 (n = 54)		Nach 1 Jahr (n = 6)		Nach 2 Jahren (n = 11)		Nach 3 Jahren (n = 14)	
	MW	S	MW	S	MW	S	MW	S
SOS [m/s]	1540,335	10,995	1542,901	10,426	1541,386	9,472	1542,747	12,13
T-SOS [SD]	-1,990	0,830	-1,800	0,780	-1,910	0,710	-1,810	0,910
BUA [dB/MHz]	44,959	8,333	47,129	7,026	43,479	8,212	46,272	7,325
T-BUA [SD]	-2,490	1,360	-2,140	1,140	-2,740	1,330	-2,340	1,170
KMD [g/cm ²]	0,748	0,119	0,736	0,054	0,754	0,076	0,781	0,119
T-Score [SD]	-3,010	1,080	-3,230	0,500	-3,070	0,690	-2,790	1,110

Tabelle 14 Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (S) der QUS- und DXA-Werte der männlichen Patienten

Die Auswertung der Messwerte im zeitlichen Verlauf mit dem Wilcoxon-Test erbrachte bei den 6 männlichen Patienten, deren Kontrolluntersuchung nach 1 Jahr stattgefunden hatte, eine nicht-signifikante Zunahme des SOS-Wertes von 0,08 % (1541,672 → 1542,901 m/s²; p = 0,6), eine nicht-signifikante Steigerung der KMD um 1,52 % (0,725 → 0,736 g/cm²; p = 0,35) sowie eine nicht-signifikante Abnahme des BUA-Wertes um 2,98 % (48,579 → 47,129 dB/MHz; p = 0,35). In der Kontrolluntersuchung nach 2 Jahren war bei den 11 untersuchten Patienten ein signifikanter Anstieg der SOS um 0,2 % (1538,243 → 1541,386 m/s²; p = 0,04) nachzuweisen. Im weiteren fanden wir eine nicht-signifikante Zunahme der KMD um 2,72 % (0,734 → 0,754 g/cm²; p = 0,4). BUA war im Vergleich zur Ausgangsmessung nicht-signifikant um 0,9 % (43,859 → 43,479 dB/MHz; p = 0,7) vermindert.

Bei der Kontrolluntersuchung nach 3 Jahren fand sich bei den 14 Patienten eine signifikante Steigerung der KMD von 6,98 % (0,730 → 0,781 g/cm²; p = 0,02). Verglichen mit den Ausgangswerten konnten bei SOS eine nahezu signifikante Zunahme von 0,27 % (1538,550 → 1542,747 m/s²; p = 0,07) und bei BUA eine nicht-signifikante Zunahme von 4,8 % (44,152 → 46,272 dB/MHz; p = 0,3) verzeichnet werden. In der Abbildung 18 sind die prozentualen Veränderungen der Parameter zusammengestellt.

Insgesamt war bei den männlichen Osteoporosepatienten im Verlauf eine stetige Zunahme der Knochenmineraldichte (KMD) bis zu 7 % nach 3 Jahren zu verzeichnen. Die Ultraschalltransmissionsgeschwindigkeit (SOS) zeigte eine geringe signifikante stetige Zunahme um 0,3 % nach 3 Jahren. Die Ultraschallabschwächung wies im Beobachtungszeitraum keine signifikanten Veränderungen auf.

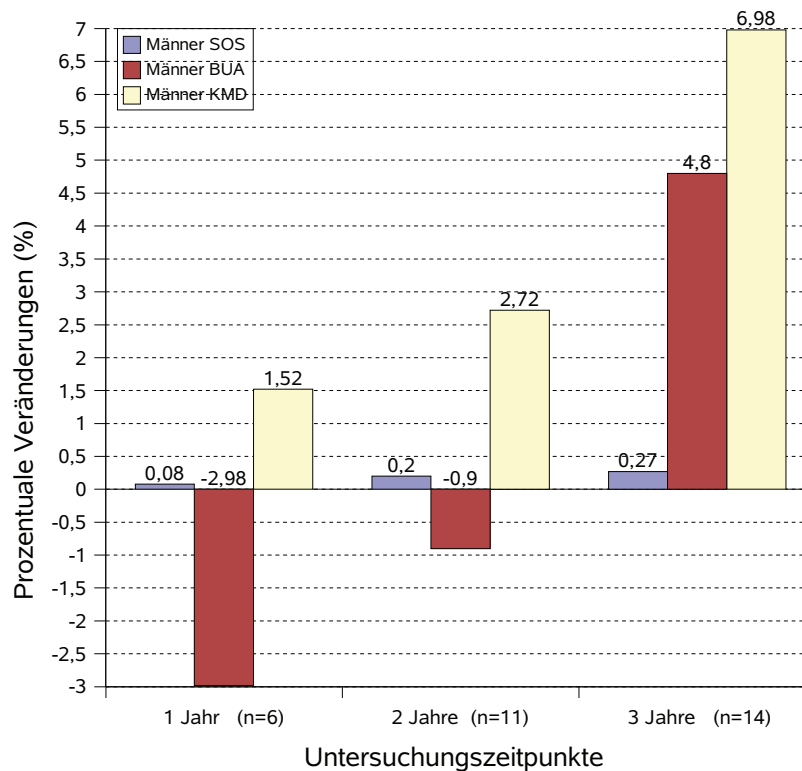


Abbildung 18 Prozentuale Veränderungen der Mittelwerte der QUS- und DXA-Messwerte der Männer in Bezug auf die Ausgangsmessung t_0

In der Tabelle 15 sind die Rangkorrelation nach Spearman mit dem Ergebnis der Signifikanztestung zwischen den Messwerten des quantitativen Ultraschalls (SOS, T-SOS, BUA, T-BUA) und den Werten der DXA-Messung (KMD, T-Score) zusammengefasst. Die signifikanten Ergebnisse sind rot hervorgehoben.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, korrelierten der T-Score mit dem T-SOS bzw. T-BUA und die KMD mit SOS bzw. BUA nur gering miteinander. Tendenziell scheint die KMD eher mit der BUA ($r = 0,395$) zu korrelieren als mit der SOS ($r = 0,285$). Entsprechend scheint auch die T-BUA eher mit dem T-Score der KMD zu korrelieren ($r = 0,31$). Wie schon beschrieben ist dies nur zum Zeitpunkt der Ausgangsmessung signifikant.

Die Parameter der Osteosonometrie SOS und BUA sowie deren Vergleichswerte mit der jungen Referenzbevölkerung (T-SOS, T-BUA) korrelierten zum Zeitpunkt der Ausgangsmessung sowie bei den Kontrolluntersuchungen nach 1 und 3 Jahren signifikant stark miteinander ($r = 0,72 - 0,89$).

	Zeitpunkt 0 N = 54	Nach 1 Jahr N = 6	Nach 2 Jahren N = 11	Nach 3 Jahren N = 14
SOS - KMD	0,285	-0,486	-0,191	0,257
Signifikanz	0,037	0,329	0,573	0,375
BUA - KMD	0,395	-0,429	0,510	0,336
Signifikanz	0,003	0,397	0,109	0,240
T-SOS – T-Score	0,194	-0,486	-0,191	0,260
Signifikanz	0,160	0,329	0,573	0,370
T-BUA – T-Score	0,306	-0,429	0,510	0,415
Signifikanz	0,025	0,397	0,109	0,140
SOS – BUA	0,716	0,886	0,391	0,793
Signifikanz	<0,001	0,019	0,235	0,001
T-SOS – T-BUA	0,712	0,886	0,391	0,768
Signifikanz	<0,001	0,019	0,235	0,001

Tabelle 15 Männer Rangkorrelation nach Spearman zwischen QUS- und DXA-Werten

4.4 Korrelation in Abhängigkeit von Frakturen

In dem folgenden Abschnitt wurden die Korrelationen zwischen der mittels DXA bestimmten KMD und den Messwerten der Osteosonometrie in Hinblick auf bestehende Frakturen analysiert. Unterschieden wurden die folgenden 3 Gruppen:

1. keine Frakturen anamnestisch oder röntgenologisch bekannt
2. extravertebrale Frakturen (v.a. Schenkelhalsfrakturen, Unterarmfrakturen)
3. eine oder mehrere axiale Frakturen (Lendenwirbelsäule, Brustwirbelsäule)

Die Auswertung erfolgte wie in Kapitel 4.2 beschrieben unter Berücksichtigung dieser Gruppen.

4.4.1 Keine Frakturen

In der Tabelle 16 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Ultraschallparameter (SOS, T-SOS, BUA, T-BUA), der KMD und des T-Scores der Patienten ohne bisher bekannte Fraktur zusammengefasst. Bei der Ausgangsmessung (Zeitpunkt 0) wurden die Daten von 125 Patienten ausgewertet. Bei den weiteren Kontrolluntersuchungen lagen unter den oben beschriebenen Bedingungen dieser retrospektiven Feldstudie nach 1 Jahr die Daten von 7 Patienten vor. Nach 2 und 3 Jahren standen uns die Datensätze von 35 bzw. 31 Patienten zur Verfügung. Verglichen mit den Mittelwerten des gesamten Datensatzes waren die durchschnittlichen SOS und BUA Werte und entsprechend auch T-SOS und T-BUA zu allen gemessenen Zeitpunkten höher. Dem entgegengesetzt waren KMD und der T-Score vermindert mit Ausnahme der Kontrolle nach 3 Jahren.

	Zeitpunkt 0 (n = 125)		Nach 1 Jahr (n = 7)		Nach 2 Jahren (n = 35)		Nach 3 Jahren (n = 31)	
	MW	S	MW	S	MW	S	MW	S
SOS [m/s]	1541,873	8,196	1542,389	4,603	1542,765	10,102	1541,036	9,48
T-SOS [SD]	-1,650	0,740	-1,590	0,300	-1,560	0,950	-1,730	0,800
BUA [dB/MHz]	41,167	8,994	41,904	10,035	39,935	8,055	39,758	9,070
T-BUA [SD]	-1,990	1,310	-1,740	1,300	-2,200	1,160	-2,160	1,220
KMD [g/cm ²]	0,714	0,101	0,685	0,081	0,702	0,100	0,732	0,131
T-Score [SD]	-3,060	0,92	-3,350	0,730	-3,200	0,870	-2,890	1,150

Tabelle 16 Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (S) der QUS- und DXA-Werte der Patienten ohne Frakturen

Bei der Untersuchung der Messwerte im zeitlichen Verlauf konnte bei den 7 Patienten ohne bisherige Frakturen, deren Kontrolluntersuchung nach 1 Jahr stattgefunden hatte, eine nicht signifikante Zunahme des SOS-Wertes von 0,086 % (1541,061 → 1542,389 m/s²; p = 0,4), eine nicht

signifikante Steigerung der KMD um 2,54 % ($0,668 \rightarrow 0,685 \text{ g/cm}^2$ $p = 0,18$) sowie eine nicht signifikante Zunahme des BUA-Wertes um 3,15 % ($40,624 \rightarrow 41,904 \text{ dB/MHz}$; $p = 0,87$) nachgewiesen werden.

In der Patientengruppe (35 Patienten), deren Werte nach 2 Jahren kontrolliert wurden, fanden wir eine signifikante Zunahme der KMD um 2,63 % ($0,684 \rightarrow 0,702 \text{ g/cm}^2$; $p = 0,047$). SOS war signifikant um 0,1 % ($1541,190 \rightarrow 1542,765 \text{ m/s}^2$; $p = 0,041$) angestiegen. BUA war im Vergleich zur Ausgangsmessung nicht-signifikant um 0,98 % ($40,329 \rightarrow 39,935 \text{ dB/MHz}$, $p = 0,81$) vermindert.

Bei der Kontrolluntersuchung nach 3 Jahren fand sich bei den 31 untersuchten Patienten eine signifikante Steigerung der KMD von 5,02 % ($0,697 \rightarrow 0,732 \text{ g/cm}^2$; $p = 0,015$). Verglichen mit den Ausgangswerten wurde bei SOS eine nicht-signifikante Abnahme von 0,02 % ($1541,353 \rightarrow 1541,036 \text{ m/s}^2$; $p = 0,97$) und bei BUA eine nicht-signifikante Zunahme von 2,04 % ($38,965 \rightarrow 39,758 \text{ dB/MHz}$; $p = 0,58$) verzeichnet. In der Abbildung 19 sind die prozentualen Veränderungen der Parameter in Bezug auf die Ausgangsmessung zusammengestellt.

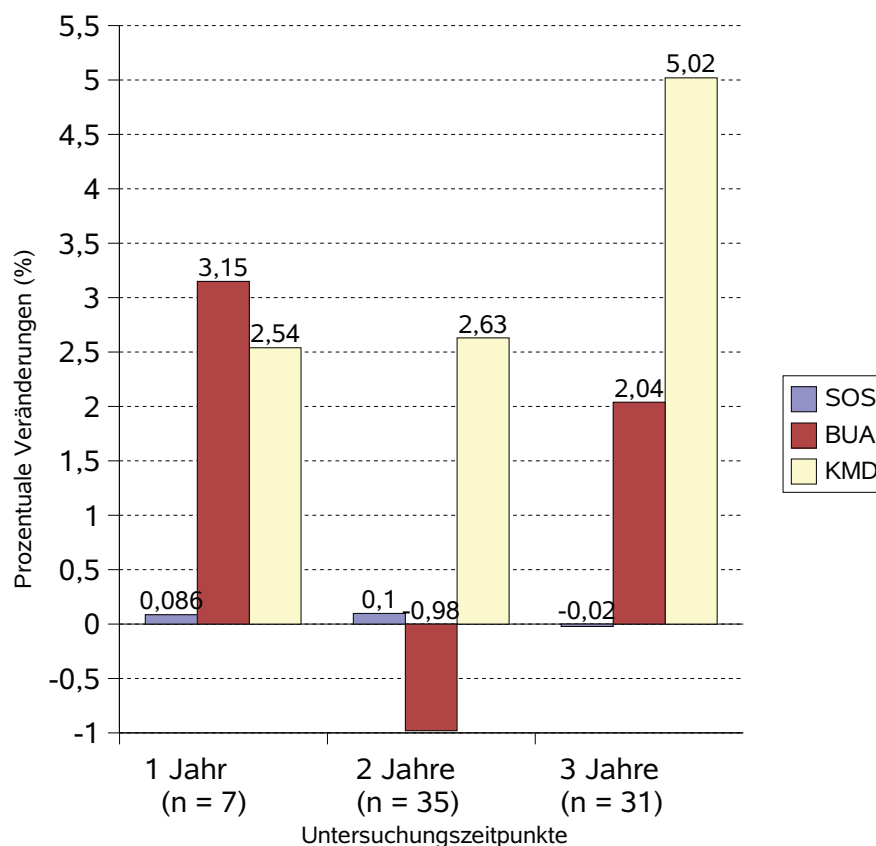


Abbildung 19 Prozentuale Veränderungen der Mittelwerte der QUS- und DXA-Messwerte bei Pat. ohne Frakturen in Bezug auf die Ausgangsmessung t_0

Tabelle 17 zeigt die Korrelationskoeffizienten zwischen den Ultraschallparametern (SOS, BUA, T-SOS, T-BUA) und der mit DXA ermittelten Knochenmineraldichte (KMD) und dem T-Score der Patienten ohne Frakturen. Die signifikanten Werte sind rot hervorgehoben.

Zwischen SOS und KMD fanden wir eine geringe Korrelation zum Zeitpunkt der Ausgangsmessung ($r = 0,385$) und bei der Kontrolle nach 2 Jahren ($r = 0,375$). Bei der Messung zum Zeitpunkt 0 war zwischen T-SOS und T-Score eine geringe Korrelation ($r = 0,344$) nachweisbar.

Zwischen BUA und KMD zeigte sich bei der Ausgangsmessung eine geringe Korrelation ($r = 0,425$) und bei der Kontrolle nach 2 bzw. 3 Jahren eine mittlere Korrelation ($r = 0,571$, $r = 0,542$). Zwischen T-BUA und T-Score konnte eine geringe Korrelation zum Zeitpunkt der Ausgangsmessung und bei den Kontrollen nach 2 und 3 Jahren ($r = 0,360 - 0,452$) gezeigt werden.

Zwischen SOS und BUA bzw. zwischen T-SOS und T-BUA bestand eine geringe bis mäßige Korrelation ($r = 0,463 - 0,681$).

Insgesamt erschien bei dieser Patientengruppe KMD am ehesten mit BUA zu korrelieren. Entsprechend korrelierte auch der T-Score eher mit T-BUA als mit T-SOS.

	Zeitpunkt 0 n = 125	Nach 1 Jahr n = 7	Nach 2 Jahren n = 35	Nach 3 Jahren n = 31
SOS - KMD	0,385	0,000	0,375	0,296
Signifikanz	<0,001	1,000	0,026	0,106
BUA - KMD	0,425	0,714	0,571	0,542
Signifikanz	<0,001	0,071	<0,001	0,002
T-SOS – T-Score	0,344	-0,321	0,286	0,203
Signifikanz	<0,001	0,482	0,096	0,273
T-BUA – T-Score	0,360	0,464	0,423	0,452
Signifikanz	<0,001	0,294	0,011	0,011
SOS – BUA	0,478	0,607	0,578	0,511
Signifikanz	<0,001	0,148	<0,001	0,003
T-SOS – T-BUA	0,463	0,464	0,681	0,565
Signifikanz	<0,001	0,294	<0,001	0,001

Tabelle 17 Rangkorrelation nach Spearman der Patienten ohne bisherige Frakturen

4.4.2 Extravertebrale Frakturen

In der Tabelle 18 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Ultraschallparameter, der KMD und des T-Scores der Patienten mit extravertebralen Frakturen zusammengefasst. Verglichen mit Patienten ohne Frakturen wiesen Patienten mit extravertebralen Frakturen eine deutliche Verminderung der QUS-Parameter auf. Die Knochenmineraldichte und der T-Score waren in der Patientengruppe mit extravertebralen Frakturen nur im Verlauf bei den Kontrolluntersuchungen nach 2 und 3 Jahren niedriger als in der Patientengruppe ohne Frakturen. Signifikant waren diese Unterschiede für BUA ($p = 0,017$), T-BUA ($p = 0,037$) und T-Score ($p = 0,012$) zum Zeitpunkt der Ausgangsmessung sowie für SOS ($p = 0,026$) und T-SOS ($p = 0,026$) bei der Kontrolle nach 1 Jahr.

	Zeitpunkt 0 (n = 30)		Nach 1 Jahr (n = 7)		Nach 2 Jahren (n = 4)		Nach 3 Jahren (n = 13)	
	MW	S	MW	S	MW	S	MW	S
SOS [m/s]	1538,922	9,587	1537,518	7,727	1543,289	5,032	1540,363	8,281
T-SOS [SD]	-1,900	0,900	-2,080	0,550	-1,430	0,500	-1,770	0,750
BUA [dB/MHz]	37,473	7,742	37,089	9,784	33,264	7,764	38,384	10,540
T-BUA [SD]	-2,440	1,110	-2,490	1,260	-2,910	1,210	-2,370	1,360
KMD [g/cm ²]	0,722	0,103	0,686	0,074	0,674	0,104	0,701	0,117
T-Score [SD]	-2,910	0,97	-3,340	0,670	-3,420	0,940	-3,140	1,060

Tabelle 18 Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (S) der QUS- und DXA-Werte der Patienten mit extravertebralen Frakturen

Bei der Untersuchung der Messwerte im zeitlichen Verlauf konnten bei 7 Patienten nach 1 Jahr eine nicht-signifikante Zunahme des SOS-Wertes von 0,19 % ($1534,642 \rightarrow 1537,518 \text{ m/s}^2$; $p = 0,18$), eine nicht-signifikante Abnahme der KMD um 1,3 % ($0,695 \rightarrow 0,686 \text{ g/cm}^2$; $p = 0,5$) sowie eine nicht-signifikante Abnahme des BUA-Wertes um 2,8 % ($38,143 \rightarrow 37,089 \text{ dB/MHz}$; $p = 0,4$) nachgewiesen werden.

In der Patientengruppe (4 Patienten), deren Werte nach 2 Jahren kontrolliert wurden, fanden wir eine nicht-signifikante Abnahme der KMD um 2,03 % ($0,688 \rightarrow 0,674 \text{ g/cm}^2$; $p = 0,72$). SOS war nicht-signifikant um 0,18 % ($1540,497 \rightarrow 1543,289 \text{ m/s}^2$; $p = 0,47$) angestiegen. BUA war im Vergleich zur Ausgangsmessung nicht-signifikant um 8,7 % ($36,435 \rightarrow 33,264 \text{ dB/MHz}$; $p = 0,14$) vermindert.

Bei der Kontrolluntersuchung nach 3 Jahren fand sich bei den 13 untersuchten Patienten mit extravertebralen Frakturen eine nicht-signifikante Steigerung der KMD von 2,04 % ($0,687 \rightarrow 0,701 \text{ g/cm}^2$; $p = 0,48$). Verglichen mit den Ausgangswerten konnten bei SOS eine nicht-signifikante Zunahme von 0,05 % ($1539,520 \rightarrow 1540,363 \text{ m/s}^2$; $p = 0,55$) und bei BUA eine nicht-signifikante Abnahme von 4,5 % ($40,186 \rightarrow 38,384 \text{ dB/MHz}$; $p = 0,087$) verzeichnet werden. Abbildung 20 zeigt die prozentualen Veränderungen der Knochenmineraldichte und der QUS-Parameter (SOS, BUA). Insgesamt konnten im Verlauf bei der kleinen Patientengruppe mit extravertebralen Frakturen keine signifikanten Veränderungen der Knochendichte und der QUS-Parameter belegt werden.

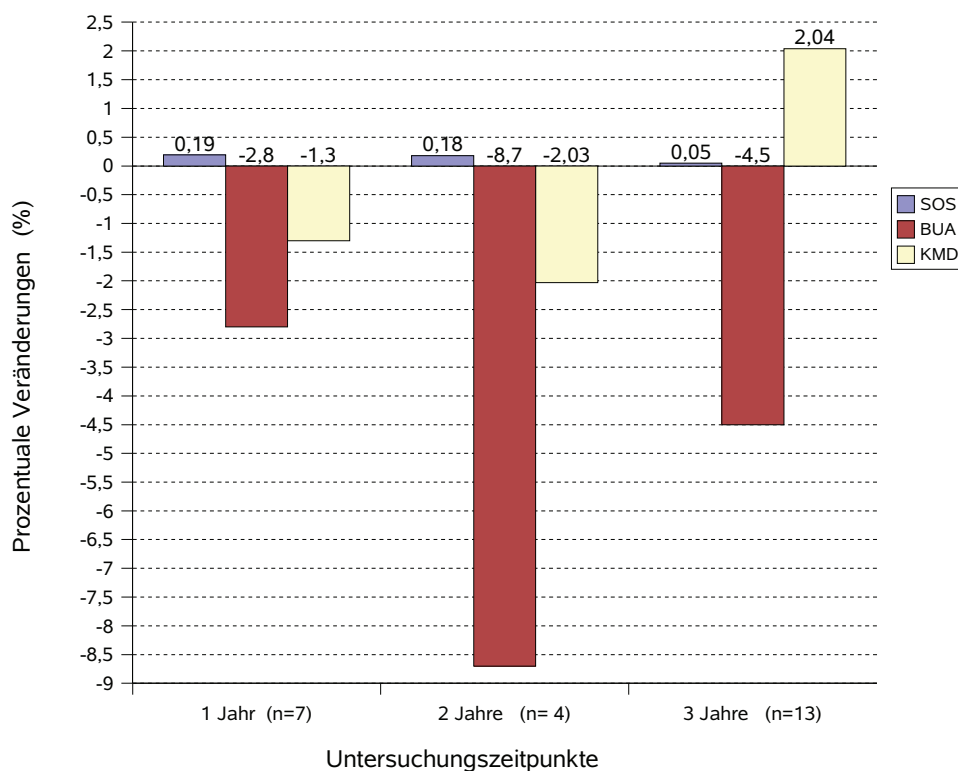


Abbildung 20 Prozentuale Veränderung der Mittelwerte der QUS- und DXA-Messwerte der Pat. mit extravertebralen Frakturen in Bezug auf die Ausgangsmessung t_0

Tabelle 19 zeigt die Korrelationskoeffizienten zwischen den Ultraschallparametern (SOS, BUA, T-SOS, T-BUA) und der mit DXA ermittelten Knochenmineraldichte (KMD) und dem T-Score

der Patienten mit extravertebralen Frakturen. Die signifikanten Werte sind rot hervorgehoben.

Aus der Tabelle geht hervor, dass bei den Patienten mit extravertebralen Frakturen weder zwischen KMD und SOS bzw. BUA noch zwischen T-Score und T-SOS bzw. T-BUA eine signifikante Korrelation besteht.

Zwischen SOS und BUA bzw. zwischen T-SOS und T-BUA besteht zum Zeitpunkt der Ausgangsmessung eine geringe bis mäßige Korrelation ($r = 0,487 - 0,543$).

Die Korrelation konnte bei der Kontrolluntersuchung nach 2 Jahren nicht berechnet werden, da die Patientenzahl zu gering war ($n = 4$).

	Zeitpunkt 0 n = 30	Nach 1 Jahr n = 7	Nach 3 Jahren n = 13
SOS - KMD	0,085	-0,179	-0,198
Signifikanz	0,653	0,702	0,517
BUA - KMD	-0,077	-0,071	0,011
Signifikanz	0,684	0,879	0,972
T-SOS – T-Score	0,063	-0,571	0,291
Signifikanz	0,742	0,180	0,334
T-BUA – T-Score	-0,083	-0,357	-0,011
Signifikanz	0,663	0,432	0,972
SOS – BUA	0,487	0,429	0,335
Signifikanz	0,006	0,337	0,263
T-SOS – T-BUA	0,543	0,357	0,401
Signifikanz	0,002	0,432	0,174

Tabelle 19 Extravertebrale Frakturen Rangkorrelation nach Spearman

4.4.3 Axiale Frakturen

Tabelle 20 fasst die Mittelwerte und Standardabweichungen der Ultraschallparameter, der KMD und des T-Scores der Patienten mit axialen Frakturen zusammen.

Patienten mit axialen Frakturen wiesen zum Zeitpunkt der Ausgangsmessung ($p < 0,001$) und bei der Kontrollmessung nach 2 Jahren ($p < 0,05$) signifikant niedrigere Werte der QUS-Parameter auf als Patienten ohne osteoporose-assoziierte Frakturen in der Anamnese.

KMD und der T-Score waren dem entgegengesetzt höher als in der Patientengruppe ohne Frak-

turen außer bei der Kontrolle nach 3 Jahren. Diese höheren Werte der Knochendichte und des T-Scores waren nur zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nach 2 Jahren signifikant ($p=0,02$). Dies unterstreicht, dass der quantitative Ultraschall Patienten mit Frakturen von Patienten ohne Frakturen bzw. gesunden Kontrollpersonen abgrenzen kann.

	Zeitpunkt 0 (n = 87)		Nach 1 Jahr (n = 8)		Nach 2 Jahren (n = 26)		Nach 3 Jahren (n = 18)	
	MW	S	MW	S	MW	S	MW	S
SOS [m/s]	1537,097	8,982	1537,405	7,762	1535,599	9,919	1537,154	9,569
T-SOS [SD]	-2,079	0,830	-2,108	0,649	-2,199	0,973	-2,103	0,903
BUA [dB/MHz]	36,906	8,762	39,676	6,895	35,464	7,409	36,920	7,765
T-BUA [SD]	-2,718	1,309	-2,798	0,686	-2,733	1,208	-2,822	1,166
KMD [g/cm ²]	0,740	0,131	0,726	0,071	0,763	0,118	0,717	0,108
T-Score [SD]	-2,725	1,211	-3,176	0,555	-2,547	1,129	-3,037	1,011

Tabelle 20 Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (S) der QUS- und DXA-Werte der Patienten mit axialen Frakturen

Die Auswertung der Daten im zeitlichen Verlauf mit dem Wilcoxon-Test erbrachte bei den 8 Patienten mit axialen Frakturen, deren Kontrolluntersuchung nach 1 Jahr stattgefunden hatte, eine fast signifikante Steigerung der KMD um 2,11 % ($0,711 \rightarrow 0,726 \text{ g/cm}^2$ $p = 0,069$), eine nicht-signifikante Zunahme des SOS-Wertes von 0,14 % ($1535,256 \rightarrow 1537,405 \text{ m/s}^2$; $p = 0,263$) sowie eine nicht-signifikante Abnahme des BUA-Wertes um 2,48 % ($40,686 \rightarrow 39,676 \text{ dB/MHz}$; $p = 0,123$).

In der Patientengruppe (26 Patienten), deren Werte nach 2 Jahren kontrolliert wurden, fanden wir eine signifikante Zunahme der KMD um 3,39 % ($0,738 \rightarrow 0,763 \text{ g/cm}^2$; $p = 0,05$). SOS war nicht signifikant um 0,01 % ($1535,758 \rightarrow 1535,599 \text{ m/s}^2$; $p = 0,904$) und BUA war im Vergleich zu den Ausgangswerten nicht-signifikant um 3,11 % ($36,602 \rightarrow 35,464 \text{ dB/MHz}$; $p = 0,304$) reduziert.

Bei der Kontrolluntersuchung nach 3 Jahren fand sich bei den 18 untersuchten Patienten mit axialen Frakturen eine signifikante Steigerung der KMD von 2,72 % (0,698→0,717 g/cm²; p = 0,043). Verglichen mit den Ausgangswerten konnten bei SOS eine nicht signifikante Zunahme von 0,23 % (1533,666→1537,154 m/s²; p = 0,145) und bei BUA eine nicht signifikante Abnahme von 1,86 % (37,618→36,920 dB/MHz; p = 0,420) verzeichnet werden. In der Abbildung 21 sind die prozentualen Veränderungen der Parameter zusammengestellt.

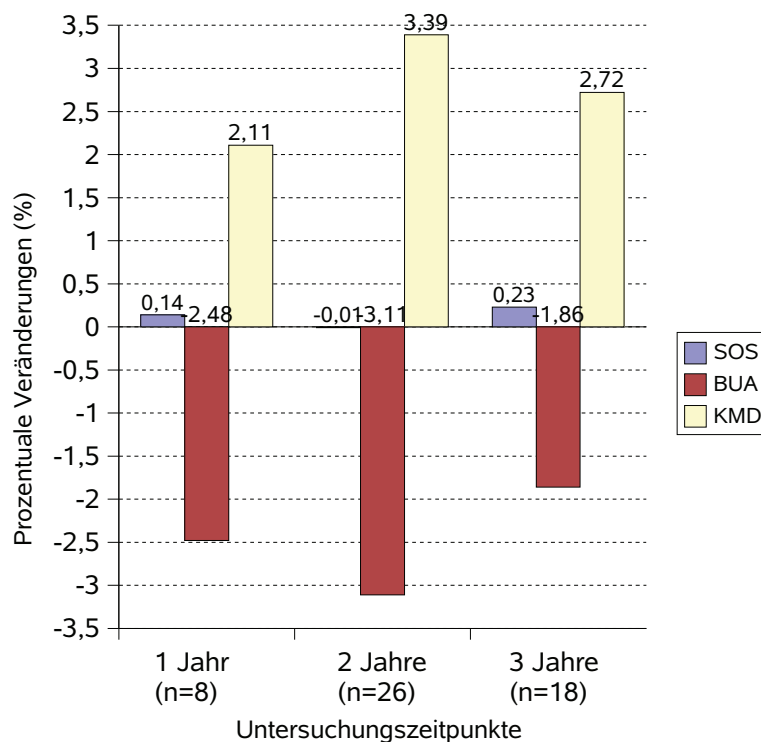


Abbildung 21 Prozentuale Veränderung der Mittelwerte der QUS- und DXA-Messwerte bei Pat. mit axialen Frakturen in Bezug auf die Ausgangsmessung t_0

Tabelle 21 zeigt die Korrelationskoeffizienten zwischen den Ultraschallparametern (SOS, BUA, T-SOS, T-BUA) und der mit DXA ermittelten Knochenmineraldichte (KMD) und dem T-Score der Patienten mit axialen Frakturen (BWS, LWS).

Die Analysen erbrachten bei der Ausgangsmessung eine geringe Korrelation zwischen der Knochenmineraldichte (KMD) und der Ultraschallgeschwindigkeit (SOS) ($r = 0,27$), ebenso für die entsprechenden Vergleichswerte mit der jungen Referenzbevölkerung: T-Score und T-SOS ($r = 0,27$). Zwischen der Knochenmineraldichte und der Ultraschallabschwächung (BUA) sowie zwischen ihren Vergleichswerten mit der jungen Bevölkerung: T-Score und T-BUA konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden. SOS und BUA ($r = 0,40 - 0,64$) korrelierten mäßig miteinander, ebenso T-SOS und T-BUA ($r = 0,49 - 0,79$).

	Zeitpunkt 0 n = 87	Nach 1 Jahr n = 8	Nach 2 Jahren n = 26	Nach 3 Jahren n = 18
SOS - KMD	0,272	-0,381	0,232	0,082
Signifikanz	0,011	0,352	0,244	0,748
BUA - KMD	0,189	0,476	0,098	0,212
Signifikanz	0,080	0,233	0,633	0,399
T-SOS – T-Score	0,270	-0,190	0,168	-0,012
Signifikanz	0,011	0,651	0,402	0,961
T-BUA – T-Score	0,107	0,310	0,082	0,187
Signifikanz	0,322	0,456	0,692	0,458
SOS – BUA	0,401	0,095	0,344	0,639
Signifikanz	<0,001	0,823	0,085	0,004
T-SOS – T-BUA	0,488	0,500	0,319	0,792
Signifikanz	<0,001	0,207	0,113	<0,001

Tabelle 21 Axiale Frakturen Rangkorrelation nach Spearman

4.5 Korrelation in Abhängigkeit vom Messort der DXA-Messung

In diesem Abschnitt werden die Korrelationen zwischen der DXA-Messung und der Osteosonometrie unter Berücksichtigung des Ortes der DXA-Messung untersucht: zum einen an der LWS und zum anderen an der Hüfte.

Bei ca. 90 % der Patienten (n = 216) wurde die KMD mit DXA an der LWS gemessen. Die restlichen Patienten (n = 26) hatten die DXA-Messung an der Hüfte (gesamt). In Tabelle 22 sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen der Messwerte der Osteosonometrie und der Knochendichtemessung per DXA vergleichend gegenübergestellt. Aufgrund der geringen Patientenzahl bei der DXA-Messung an der Hüfte wurden lediglich die Ergebnisse der Ausgangsmessung analysiert.

Der KMD-Wert und der T-Score bei Messungen der LWS waren deutlich niedriger als die Werte der Messungen an der Hüfte. Die Messergebnisse der Osteosonometrie verhielten sich genau umgekehrt. Sie waren höher bei den Patienten, deren Knochendichte an der LWS bestimmt wurde. Insbesondere gilt dies für BUA und T-BUA.

	DXA-Messung im Bereich der LWS		DXA-Messung an der Hüfte (gesamt)	
	(n = 216)		(n = 26)	
	MW	S	MW	S
SOS [m/s]	1539,982	8,778	1538,195	9,976
T-SOS [SD]	-1,820	0,800	-1,980	0,920
BUA [dB/MHz]	39,480	8,984	36,660	8,631
T-BUA [SD]	-2,260	1,330	-2,710	1,270
KMD [g/cm ²]	0,723	0,112	0,733	0,123
T-Score [SD]	-3,020	1,020	-2,090	0,880

Tabelle 22 Mittelwerte (MW) u. Standardabweichung (S) der QUS- und DXA-Messwerte bei DXA-Messung an der LWS und der Hüfte zum Zeitpunkt t0

Tabelle 23 zeigt die Korrelationskoeffizienten der DXA-Messungen mit den Messwerten der Ultraschallmessungen unter Berücksichtigung der Messorte der DXA-Messung. Die signifikanten Ergebnisse sind rot hervorgehoben.

Bei der Bestimmung der Knochendichte an der LWS korrelierte die KMD nur gering mit der SOS ($r = 0,24$) und mit der BUA ($r = 0,29$). Entsprechend gering war auch die Korrelation zwischen den Vergleichswerten mit der jungen Referenzbevölkerung: T-Score – T-SOS ($r = 0,24$) und T-Score – T-BUA ($r = 0,24$).

Bei der Messung der KMD an der Hüfte war eine mäßige Korrelation zwischen der Knochendichte (KMD) und der Ultraschallgeschwindigkeit (SOS) ($r = 0,54$) sowie zwischen T-Score und T-SOS ($r = 0,57$) nachweisbar. Zwischen der Ultraschallabschwächung (BUA) und der Knochendichte zeigte sich keine signifikante Korrelation. Die Korrelationen der Ultraschallparameter untereinander war in beiden Fällen mäßig.

	LWS-DXA n = 216	Hüft-DXA n = 26
SOS - KMD	0,239	0,539
Signifikanz	<0,001	0,005
BUA - KMD	0,286	0,256
Signifikanz	<0,001	0,207
T-SOS – T-Score	0,237	0,569
Signifikanz	<0,001	0,002
T-BUA – T-Score	0,238	0,256
Signifikanz	<0,001	0,207
SOS – BUA	0,481	0,470
Signifikanz	<0,001	0,015
T-SOS – T-BUA	0,522	0,514
Signifikanz	<0,001	0,007

Tabelle 23 Rangkorrelation nach Spearman Vergleich LWS und Hüft-DXA zum Zeitpunkt t_0

4.6 Korrelation in Abhängigkeit von einer Kortikosteroidtherapie

Im folgenden werden die Ergebnisse beider Verfahren zur Knochendichtemessung unter Berücksichtigung der Glukokortikoidtherapie miteinander verglichen.

In dem untersuchten Patientenkollektiv wurden 29 Patienten über einen unbestimmten Zeitraum mit Kortikosteroiden behandelt. Für den Zeitpunkt der Ausgangsmessung wurden die Daten dieser 29 Patienten ausgewertet. Bei den Verlaufskontrollen lagen nach 1 Jahr die Daten von einer Patientin vor. Nach 2 und 3 Jahren standen uns die Datensätze von 9 bzw. 10 Patienten zur Verfügung. In der Tabelle 24 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Ultraschallparameter (SOS, T-SOS, BUA, T-BUA) und der mittels DXA bestimmten Messwerte (KMD, T-Score) der Patienten zusammengefasst.

Verglichen mit den Mittelwerten der Patienten, die keine Glukokortikoide eingenommen haben, waren die durchschnittlichen Werte für die Knochendichte (KMD) und die Ultraschallmesswerte (SOS, BUA, T-SOS und T-BUA) (siehe auch Tabelle 25) höher bei den Patienten mit Glukokortikoidtherapie. Allerdings waren im Mann-Whitney-Test keine signifikanten Unterschiede nachweisbar.

	Zeitpunkt 0 (n = 29)		Nach 1 Jahr (n = 1)		Nach 2 Jahren (n = 9)		Nach 3 Jahren (n = 10)	
	MW	S	MW	S	MW	S	MW	S
SOS								
[m/s]	1541,020	8,708	1531,222	--	1544,342	11,237	1542,696	8,138
T-SOS								
[SD]	-1,737	0,784	-2,610	--	-1,327	1,105	-1,584	0,697
BUA								
[dB/MHz]	40,302	9,955	31,200	--	36,941	7,782	39,829	9,140
T-BUA								
[SD]	-2,233	1,314	-3,230	--	-2,327	1,211	-2,158	1,307
KMD								
[g/cm ²]	0,757	0,130	0,707	--	0,765	0,162	0,806	0,124
T-Score								
[SD]	-2,678	1,186	-3,090	--	-2,440	1,371	-2,049	0,994

Tabelle 24 Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (S) der QUS- und DXA-Messwerte bei Patienten **mit** Glukokortikoidtherapie

	Zeitpunkt 0 (n = 213)		Nach 1 Jahr (n = 21)		Nach 2 Jahren (n = 57)		Nach 3 Jahren (n = 52)	
	MW	S	MW	S	MW	S	MW	S
SOS								
[m/s]	1539,623	8,943	1539,398	6,926	1539,158	10,104	1539,204	9,451
T-SOS								
[SD]	-1,847	0,822	-1,902	0,550	-1,891	0,954	-1,900	0,844
BUA								
[dB/MHz]	39,024	8,845	39,960	8,717	37,848	8,142	38,419	9,020
T-BUA								
[SD]	-2,319	1,329	-2,324	1,152	-2,473	1,208	-2,44	1,244
KMD								
[g/cm ²]	0,720	0,110	0,700	0,076	0,719	0,102	0,705	0,114
T-Score								
[SD]	-2,955	1,03	-3,293	0,636	-3,025	0,955	-3,167	1,008

Tabelle 25 Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (S) der QUS- und DXA-Messwerte bei Pat. **ohne** Glukokortikoidtherapie

In der Tabelle 26 sind die Korrelationskoeffizienten zwischen den Ultraschallparametern (SOS, BUA, T-SOS, T-BUA) und der mit DXA ermittelten Knochenmineraldichte (KMD) und dem T-Score der Patienten, die Glukokortikoide einnahmen, aufgeführt.

Die Analysen ergaben keine signifikante Korrelationen zwischen der Knochenmineraldichte (KMD) und den Ultraschallparametern (SOS, BUA) und entsprechend auch nicht für ihre Vergleichswerte mit der jungen Bevölkerung (T-Score, T-SOS, T-BUA).

SOS und BUA ($r = 0,73$) korrelierten nur bei der Verlaufskontrolle nach 3 Jahren signifikant, mäßig miteinander, ebenso T-SOS und T-BUA ($r = 0,70$).

	Zeitpunkt 0 (n = 29)	Nach 2 Jahren (n = 9)	Nach 3 Jahren (n = 10)
SOS - KMD	0,130	0,267	-0,212
Signifikanz	0,500	0,488	0,556
BUA - KMD	0,300	0,571	0,018
Signifikanz	0,114	0,139	0,960
T-SOS – T-Score	0,207	0,083	-0,224
Signifikanz	0,282	0,831	0,533
T-BUA – T-Score	0,284	0,690	-0,055
Signifikanz	0,135	0,058	0,881
SOS – BUA	0,298	0,619	0,733
Signifikanz	0,117	0,102	0,016
T-SOS – T-BUA	0,325	0,619	0,697
Signifikanz	0,085	0,102	0,025

Tabelle 26 Korrelation der QUS- und DXA-Messwerte bei Patienten mit Glukokortikoidtherapie

Tabelle 27 zeigt die Korrelationskoeffizienten zwischen den Ultraschallparametern (SOS, BUA, T-SOS, T-BUA) und der mit DXA ermittelten Knochenmineraldichte (KMD) und dem T-Score der Patienten, die nicht langfristig mit Glukokortikoiden behandelt wurden.

Die Analysen erbrachten eine geringe Korrelation zwischen der Knochenmineraldichte (KMD) und den Ultraschallparametern (SOS: $r = 0,29$; BUA: $r = 0,28 - 0,36$) und entsprechend auch für T-Score und T-SOS ($r = 0,23$) bzw. T-BUA ($r = 0,19$).

SOS und BUA korrelierten mäßig ($r = 0,51 - 0,52$) miteinander, ebenso T-SOS und T-BUA ($r = 0,52 - 0,58$).

	Zeitpunkt 0 (n = 213)	Nach 1 Jahr (n = 21)	Nach 2 Jahren (n = 57)	Nach 3 Jahren (n = 52)
SOS - KMD	0,286	-0,218	0,075	0,144
Signifikanz	<0,001	0,342	0,580	0,308
BUA - KMD	0,284	0,343	0,187	0,361
Signifikanz	<0,001	0,128	0,163	0,009
T-SOS – T-Score	0,233	-0,269	0,029	0,070
Signifikanz	0,001	0,239	0,833	0,622
T-BUA – T-Score	0,186	0,132	0,111	0,274
Signifikanz	0,007	0,567	0,413	0,049
SOS – BUA	0,513	0,397	0,521	0,518
Signifikanz	<0,001	0,074	<0,001	<0,001
T-SOS – T-BUA	0,543	0,405	0,517	0,582
Signifikanz	<0,001	0,068	<0,001	<0,001

Tabelle 27 Korrelation der QUS- und DXA-Messwerte bei Pat. ohne Glukokortikoideinnahme

4.7 Korrelation unter Berücksichtigung der Therapie

4.7.1 Basistherapie

In dieser Studie wurden 59 Patienten nur mit der Basistherapie aus Kalzium und Vitamin D behandelt. Zu Beginn unserer Studie wurden die Patienten bereits über einen nicht näher bekannten Zeitraum mit der Basistherapie behandelt. Im weiteren Verlauf lagen nach 1 Jahr die Messdaten von 5 Pat., nach 2 Jahren von 12 und nach 3 Jahren von 8 Pat. vor. In Tabelle 28 sind die Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (S) der Ultraschallmessergebnisse (SOS, BUA), deren Vergleichswerte mit der jungen Referenzbevölkerung (T-SOS, T-BUA) sowie die Mittelwerte und Standardabweichungen der mittels DXA ermittelten Knochendichte (KMD) einschließlich des Vergleichswerts mit der jungen Referenzbevölkerung (T-Score) zusammengestellt.

	Zeitpunkt 0 (n = 59)		Nach 1 Jahr (n = 5)		Nach 2 Jahren (n = 12)		Nach 3 Jahren (n = 8)	
	MW	S	MW	S	MW	S	MW	S
SOS [m/s]	1539,359	8,72	1537,083	6,18	1544,638	7,39	1541,012	9,21
T-SOS [SD]	-1,89	0,81	-2,02	0,59	-1,44	0,76	-1,82	0,77
BUA [dB/MHz]	40,565	8,22	38,75	6,93	44,489	6,05	42,276	7,54
T-BUA [SD]	-2,23	1,20	-2,32	1,03	-1,87	1,18	-2,21	0,91
KMD [g/cm ²]	0,762	0,11	0,697	0,06	0,746	0,07	0,789	0,11
T-Score [SD]	-2,61	0,98	-3,27	0,38	-2,91	0,70	-2,49	1,04

Tabelle 28 Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (S) der QUS- und DXA-Messwerte unter Basistherapie

Bei der Untersuchung der Messwerte im zeitlichen Verlauf mit dem Wilcoxon-Test war bei der Kontrolluntersuchung nach 1 Jahr der 5 Patienten mit Basistherapie eine signifikante Zunahme des SOS-Wertes von 0,11 % ($1535,415 \rightarrow 1537,083 \text{ m/s}^2$; $p < 0,001$), eine nicht-signifikante Verminderung der KMD um 0,29 % ($0,699 \rightarrow 0,697 \text{ g/cm}^2$; $p = 0,893$) sowie eine nicht-signifikante Abnahme des BUA-Wertes um 3,13 % ($40,00 \rightarrow 38,75 \text{ dB/MHz}$; $p = 0,686$) nachzuweisen.

In der Patientengruppe (12 Patienten), deren Werte nach 2 Jahren kontrolliert wurden, fanden wir eine signifikante Zunahme der SOS um 0,16 % ($1542,127 \rightarrow 1544,638 \text{ m/s}^2$; $p = 0,015$). KMD war im Vergleich zur Ausgangsmessung nicht-signifikant um 0,54 % ($0,742 \rightarrow 0,746 \text{ g/cm}^2$; $p = 0,969$) und BUA nicht-signifikant um 0,28 % ($44,365 \rightarrow 44,489 \text{ dB/MHz}$; $p = 0,875$) angestiegen.

Bei der Kontrolluntersuchung nach 3 Jahren fand sich bei den 8 untersuchten Patienten eine nicht-signifikante Steigerung der KMD von 2,87 % ($0,767 \rightarrow 0,789 \text{ g/cm}^2$; $p = 0,293$). Verglichen mit den Ausgangswerten war bei SOS eine nicht-signifikante Zunahme von 0,51 % ($1533,253 \rightarrow 1541,012 \text{ m/s}^2$; $p = 0,069$) und bei BUA eine nicht-signifikante Abnahme von 0,23% ($42,373 \rightarrow 42,276 \text{ dB/MHz}$; $p = 0,575$) zu verzeichnen. In der Abbildung 22 sind die prozentualen Veränderungen der Parameter zusammengestellt.

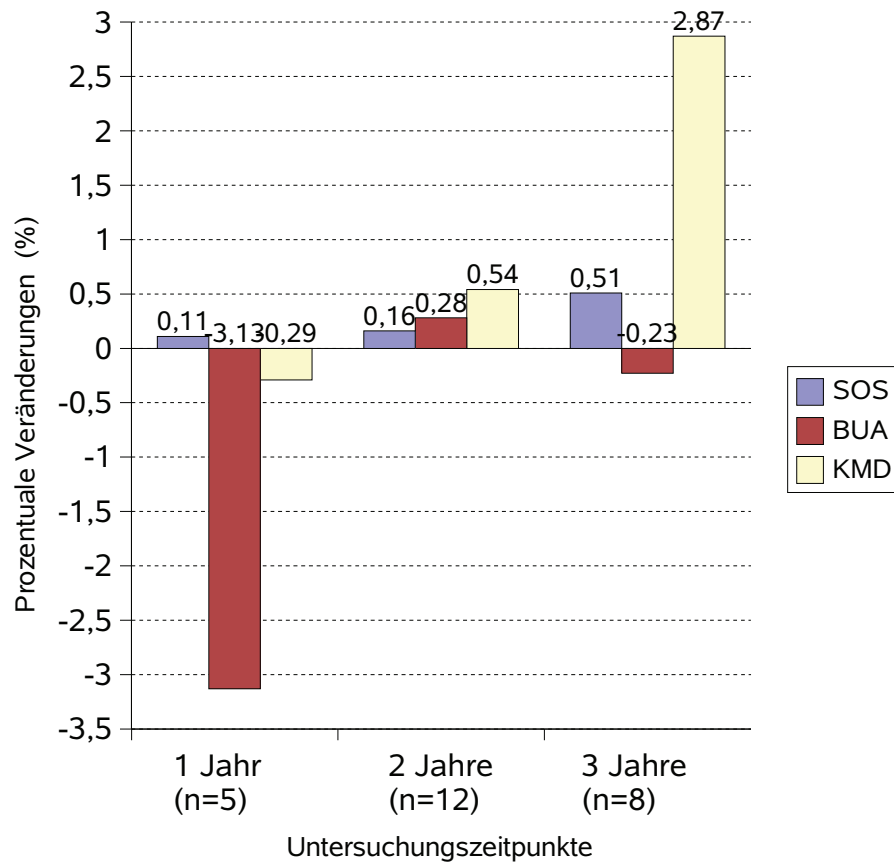


Abbildung 22 Prozentuale Veränderungen der Mittelwerte der QUS- und DXA-Messwerte unter Basistherapie in Bezug auf die Ausgangsmessung t_0

4.7.2 Basistherapie + Bisphosphonate

In der vorliegenden Studie wurden 149 Patienten zusätzlich zur Basistherapie (Ca/ Vitamin D) mit einem Bisphosphonat (Alendronat, Risedronat, Etidronat, Ibandronat) behandelt. Im weiteren Verlauf lagen aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nach 1 Jahr die Messdaten von 16 Patienten, nach 2 Jahren von 46 und nach 3 Jahren von 45 Patienten vor.

In der Tabelle 29 sind die Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (S) der Ultraschallmessergebnisse (SOS, BUA), deren Vergleichswerte mit der jungen Referenzbevölkerung (T-SOS, T-BUA) sowie die Mittelwerte und Standardabweichungen der mittels DXA ermittelten Knochendichte (KMD) einschließlich des Vergleichswerts mit der jungen Referenzbevölkerung (T-Score) zu den einzelnen Zeitpunkten zusammengestellt.

	Zeitpunkt 0 (n = 149)		Nach 1 Jahr (n = 16)		Nach 2 Jahren (n = 46)		Nach 3 Jahren (n = 45)	
	MW	S	MW	S	MW	S	MW	S
SOS [m/s]	1539,421	9,031	1539,793	7,293	1538,332	10,019	1539,690	9,848
T-SOS [SD]	-1,871	0,819	-1,895	0,562	-1,932	0,982	-1,848	0,878
BUA [dB/MHz]	37,987	9,257	39,907	9,471	35,495	7,140	38,118	9,578
T-BUA [SD]	-2,486	1,364	-2,393	1,209	-2,692	1,142	-2,446	1,354
KMD [g/cm ²]	0,706	0,115	0,699	0,082	0,727	0,121	0,715	0,125
T-Score [SD]	-3,089	1,049	-3,313	0,695	-2,885	1,115	-3,042	1,121

Tabelle 29 Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (S) der QUS- und DXA-Messwerte unter Basistherapie und Bisphosphonate

Bei der Untersuchung der Messwerte im zeitlichen Verlauf mit dem Wilcoxon-Test konnten bei den 16 Patienten mit Basistherapie und Bisphosphonaten nach 1 Jahr eine signifikante Zunahme des SOS-Wertes von 0,15 % ($1537,457 \rightarrow 1539,793 \text{ m/s}^2$; $p = 0,044$), eine grenzwertig signifikante Steigerung der KMD um 1,9 % ($0,686 \rightarrow 0,699 \text{ g/cm}^2$; $p = 0,063$) sowie eine nicht-signifikante Zunahme des BUA-Wertes um 0,03 % ($39,897 \rightarrow 39,907 \text{ dB/MHz}$; $p = 0,33$) nachgewiesen werden.

In der Patientengruppe (46 Patienten), deren Werte nach 2 Jahren kontrolliert wurden, fanden wir eine signifikante Zunahme der KMD um 4,01 % ($0,699 \rightarrow 0,727 \text{ g/cm}^2$; $p = 0,002$). SOS war nichtsignifikant um 0,04 % ($1537,775 \rightarrow 1538,332 \text{ m/s}^2$; $p = 0,58$) erhöht. BUA war im Vergleich zur Ausgangsmessung nicht-signifikant um 2,62 % ($36,450 \rightarrow 35,495 \text{ dB/MHz}$; $p = 0,85$) vermindert.

Bei der Kontrolluntersuchung nach 3 Jahren fand sich bei den 45 Patienten eine hochsignifikante Steigerung der KMD um 5,15 % ($0,680 \rightarrow 0,715 \text{ g/cm}^2$; $p = 0,001$). Verglichen mit den Ausgangswerten konnten bei SOS eine nicht-signifikante Abnahme von 0,03 % ($1540,081 \rightarrow 1539,690 \text{ m/s}^2$; $p = 0,80$) und bei BUA eine nicht signifikante Zunahme von 0,24 %

(38,027 → 38,118 dB/MHz; $p = 0,85$) verzeichnet werden. In der Abbildung 23 sind die prozentualen Veränderungen der Parameter zusammengestellt. Aus diesen Daten kann geschlussfolgert werden, dass die Osteosonometrie für den Verlauf wenig geeignet ist. Die DXA-Messung zeigte einen stetigen, signifikanten Anstieg.

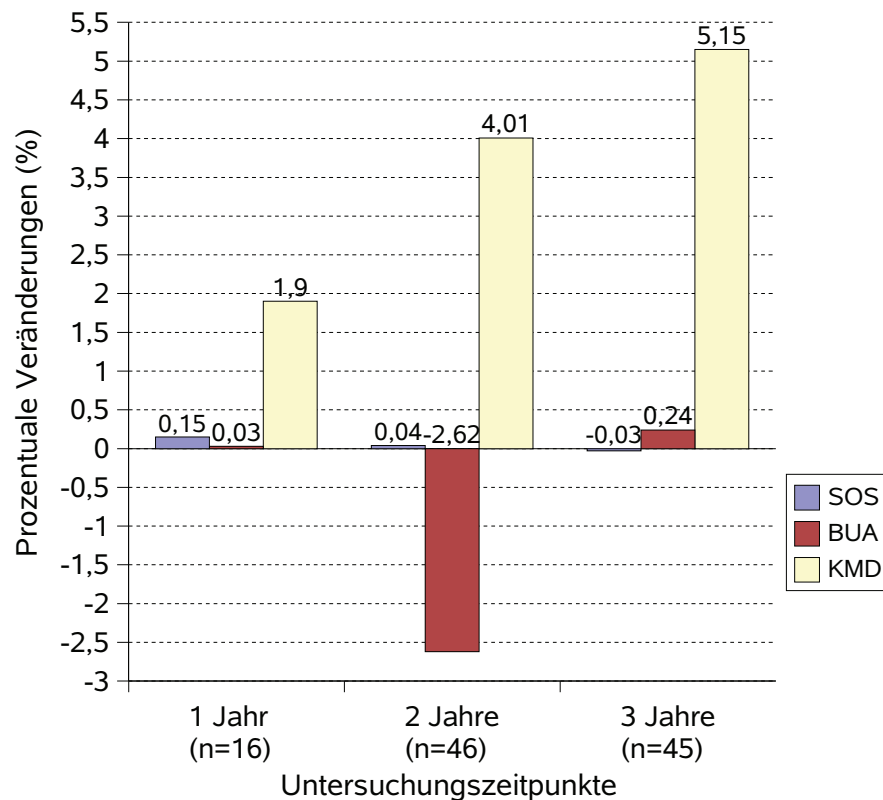


Abbildung 23 Prozentuale Veränderungen der Mittelwerte der QUS- und DXA-Messwerte unter Basistherapie und Bisphosphonaten in Bezug auf die Ausgangsmessung t_0

4.7.3 Basistherapie + Hormonersatztherapie (Östrogen)

Zum Ausgangspunkt dieser retrospektiven Studie lagen die Messdaten von 38 Patienten vor, die zusätzlich zur Basistherapie noch mit Östrogenen behandelt wurden. Wie lange Hormonersatztherapie (HRT) im Vorfeld dieser Studie bestand und ob diese kontinuierlich fortgeführt wurde, war aus den vorliegenden Patientenakten nicht zu entnehmen. Im weiteren Verlauf standen nach 1 Jahr die Messdaten von 2 Patienten, nach 2 Jahren von 12 und nach 3 Jahren von 15 Patienten zur Verfügung.

In der Tabelle 30 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Ultraschallmessergebnisse (SOS, BUA), deren Vergleichswerte mit der jungen Referenzbevölkerung (T-SOS, T-BUA) sowie die Mittelwerte und Standardabweichungen der mittels DXA ermittelten KMD einschließlich des Vergleichswerts mit der jungen Referenzbevölkerung (T-Score) zusammengestellt.

	Zeitpunkt 0 (n = 38)		Nach 1 Jahr (n = 2)		Nach 2 Jahren (n = 12)		Nach 3 Jahren (n = 15)	
	MW	S	MW	S	MW	S	MW	S
SOS [m/s]	1540,19	7,593	1537,507	1,46	1540,519	9,339	1538,838	6,695
T-SOS [SD]	-1,741	0,753	-2,000	0,141	-1,700	0,918	-1,882	0,660
BUA [dB/MHz]	40,028	7,997	36,412	2,358	37,225	7,237	38,414	7,391
T-BUA [SD]	-1,930	1,201	-2,420	0,368	-2,297	1,125	-2,21	1,153
KMD [g/cm ²]	0,737	0,101	0,728	0,001	0,734	0,095	0,700	0,085
T-Score [SD]	-2,739	1,04	-2,900	0,014	-2,792	1,000	-3,137	0,807

Tabelle 30 Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (S) der QUS- und DXA-Messwerte unter Basistherapie und HRT

Bei der Untersuchung der Messwerte im zeitlichen Verlauf mit dem Wilcoxon-Test war bei den 2 Patientinnen mit der Kombination aus Basistherapie und Hormonersatztherapie nach 1 Jahr eine nicht-signifikante Zunahme des SOS-Wertes von 0,06 % (1536,623 → 1537,507 m/s²; p = 0,18), eine nicht-signifikante Abnahme der KMD um 0,14 % (0,729 → 0,728 g/cm²; p = 0,66) sowie eine nicht-signifikante Zunahme des BUA-Wertes um 1,96 % (35,711 → 36,412 dB/MHz; p = 0,66) nachzuweisen.

Bei der Kontrolle nach 2 Jahren (12 Patienten) fanden wir eine nicht-signifikante Zunahme der KMD um 1,1 % (0,726 → 0,734 g/cm²; p = 0,75). SOS war im Vergleich zur Ausgangsmessung nicht-signifikant um 0,12 % (1542,356 → 1540,519 m/s²; p = 0,27) und BUA nicht-signifikant um 0,96 % (37,586 → 37,225 dB/MHz, p = 0,78) vermindert.

Bei der Kontrolluntersuchung nach 3 Jahren fand sich bei den 15 Patienten eine nicht-signifikante Steigerung der KMD um 0,14 % ($0,698 \rightarrow 0,699 \text{ g/cm}^2$; $p = 0,78$). Verglichen mit den Ausgangswerten konnten bei SOS eine nicht-signifikante Zunahme von 0,09 % ($1537,506 \rightarrow 1538,838 \text{ m/s}^2$; $p = 0,39$) und bei BUA eine nicht-signifikante Abnahme um 1,43% ($38,97 \rightarrow 38,414 \text{ dB/MHz}$; $p = 0,57$) verzeichnet werden. In der Abbildung 24 sind die prozentualen Veränderungen der Parameter zusammengefasst.

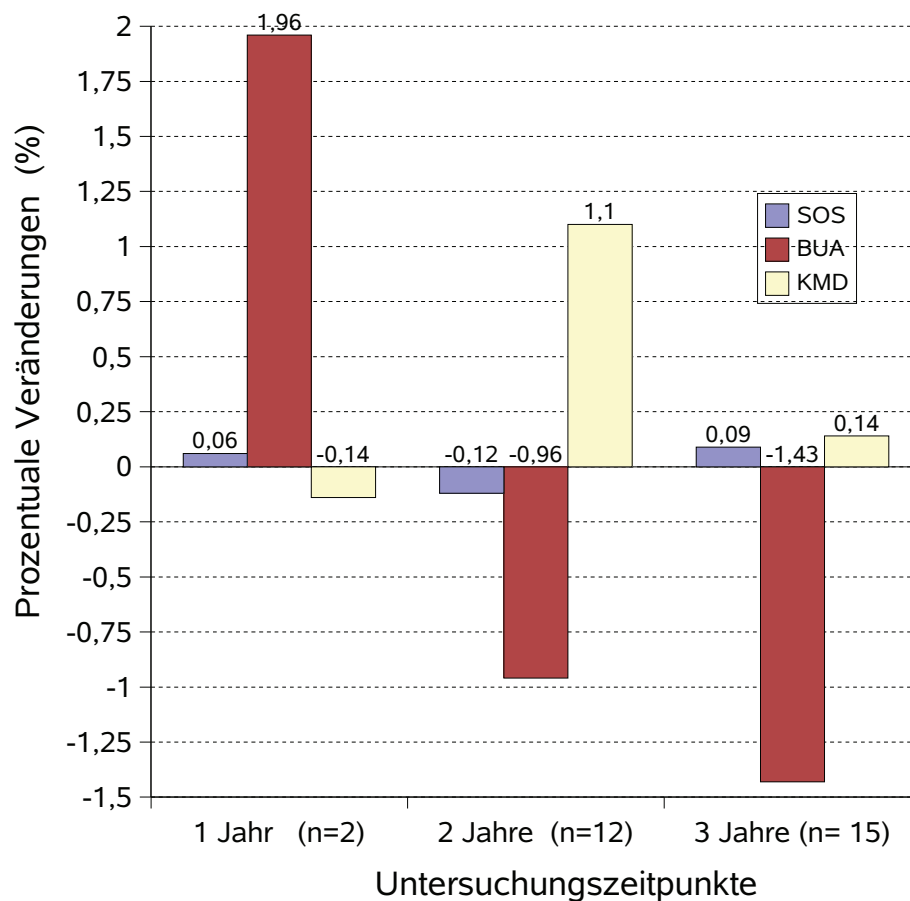


Abbildung 24 Prozentuale Veränderungen der Mittelwerte der QUS- und DXA-Messwerte unter Basistherapie und Hormonersatztherapie in Bezug auf die Ausgangsmessung t_0

4.7.4 Basistherapie + Raloxifen

In dieser Studie wurden 8 Patienten zusätzlich zur Basistherapie mit Raloxifen behandelt. Im weiteren Verlauf lagen nach 2 Jahren die Messdaten von einer Patientin und nach 3 Jahren von 2 Patienten vor. In der Tabelle 31 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Ultraschallmessergebnisse (SOS, BUA), deren Vergleichswerte mit der jungen Referenzbevölkerung (T-SOS, T-BUA) sowie die Mittelwerte und Standardabweichungen der mittels DXA ermittelte KMD einschließlich der Vergleichswerte mit der jungen Referenzbevölkerung (T-Score) zusammengestellt.

	Zeitpunkt 0 (n = 8)		Nach 2 Jahren (n = 1)		Nach 3 Jahren (n = 2)	
	MW	S	MW	S	MW	S
SOS [m/s]	1545,13	7,936	1530,618	--	1537,406	6,633
T-SOS [SD]	-1,248	0,781	-2,670	--	-2,010	0,651
BUA [dB/MHz]	39,218	8,818	30,88	--	31,126	10,071
T-BUA [SD]	-1,986	1,370	-3,280	--	-3,25	1,563
KMD [g/cm ²]	0,720	0,110	0,561	--	0,607	0,016
T-Score [SD]	-2,885	1,17	-4,420	--	-4,005	0,148

Tabelle 31 Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (S) der QUS- und DXA-Messwerte unter Basistherapie und Raloxifen

Die Untersuchung der Messwerte im zeitlichen Verlauf mit dem Wilcoxon-Test zeigte bei einer Patientin nach 2 Jahren eine Zunahme der KMD um 0,17 % (0,560 → 0,561 g/cm²), der SOS um 0,09 % (1529,255 → 1530,618 m/s²; p = 0,66) und der BUA um 2,52 % (31,86 → 30,88 dB/MHz). Bei der Kontrolluntersuchung nach 3 Jahren fand sich bei den 2 untersuchten Patienten eine Verminderung der KMD um 5,6 % (0,643 → 0,607 g/cm²; p = 0,66), der SOS um 0,45 % (1544,307 → 1537,406 m/s²) und der BUA um 13,7 % (36,074 → 31,126 dB/MHz). Aufgrund der geringen Patientenanzahl war eine Signifikanztestung nicht möglich. In der Abbildung 25 sind die prozentualen Veränderungen der Parameter zusammengestellt.

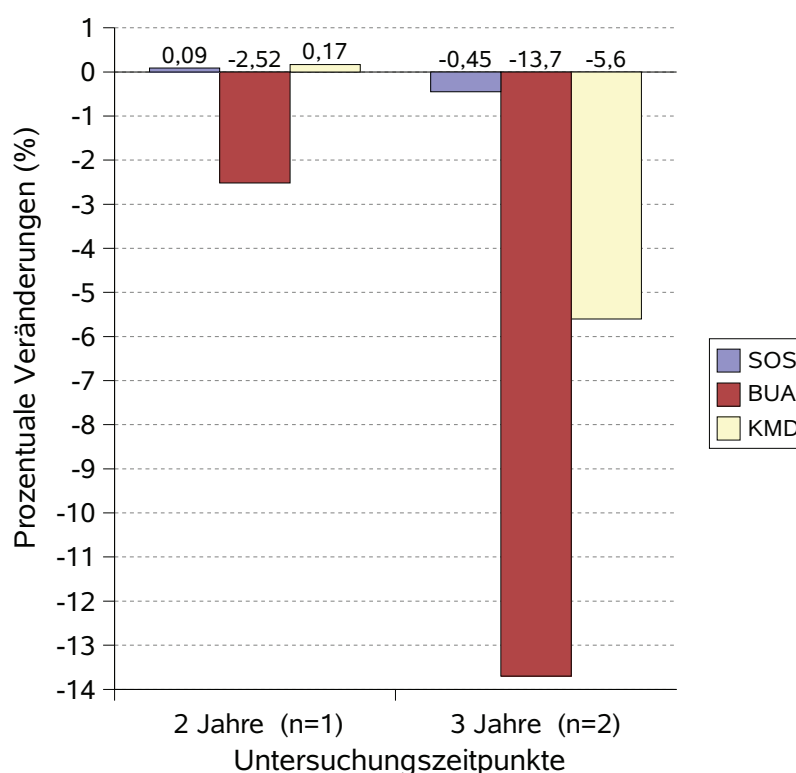


Abbildung 25 Prozentuale Veränderungen der QUS- und DXA-Messwerte unter Basistherapie und Raloxifen in Bezug auf die Ausgangsmessung t_0

5 Diskussion

Im Mittelpunkt dieser retrospektiven Feldstudie stand der Vergleich der zwei densitometrischen Verfahren Duale-Röntgenenergie-Absorptionsmetrie (DXA) versus quantitative Ultrasonometrie (QUS) mit dem Ziel einzuschätzen, ob die quantitative Ultrasonometrie für die Diagnostik und Beurteilung des Therapiefortschrittes der Osteoporose ausreichend zuverlässig ist, um die Knochendichtemessung mittels DXA im klinischen Alltag ersetzen zu können.

Die Auswertung umfasste die Daten von 242 zuvor nicht selektierten Patienten, die mit dem Verdacht auf oder mit der Diagnose „Osteoporose“ in der Knochenstoffwechselambulanz der Universität Rostock vom 01.07.1999 bis 31.10.2004 betreut wurden.

Die Betreuung der Patienten in der „Osteoporose-Ambulanz“ erfolgte zwar nach einem vorgegebenen Fragebogen, aber unter klinischen „Alltagsbedingungen“. Daraus ergaben sich folgende Einschränkungen: variierende Angaben im Anamnesebogen, mehrere Ärzte mit differierenden Dokumentationsgewohnheiten. Aus den anamnestischen Daten waren beispielsweise nicht in jedem Fall eindeutig der Beginn der Menopause, Anzahl der Fertilitätsjahre und bei Frakturen die Frage nach der Ursache ersichtlich. Besonders erschwerend wirkten bei dieser retrospektiven Studie die variierende Zeitabstände zwischen den DXA-Messungen und den klinischen Kontrolluntersuchungen mit Ultraschallmessungen und Laborkontrollen.

Der gesamte Beobachtungszeitraum umfasste 65 Monate (5 Jahre und 5 Monate). Nach Zusammenschau der Untersuchungsdaten wurden orientierend an der DXA-Messung folgende Zeitpunkte zur Auswertung festgelegt: Ausgangszeitpunkt 0 sowie die Kontrollen nach 1, 2 und 3 Jahren. Ein zeitliches Intervall zwischen der DXA-Messung und der quantitativen Ultrasonometrie von bis zu 6 Monate wurde als klinisch akzeptabel betrachtet. Basierend auf diesen Vereinbarungen resultierten variierende Patientenzahlen zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten. Nach einem Jahr unter Therapie, sind aufgrund des Präzisionsfehler der Messmethoden (DXA: 1,2 %, QUS: 2-8%) und den initial nur gering zu erwartenden Veränderungen der Knochendichte noch keine Signifikanzen zu erwarten, so dass die Kontrollmessung in der Regel erst nach 2 - 3 Jahren und nur in Ausnahmefällen früher erfolgte. Bei 122 Patienten lagen nur ein Satz von Messwerten (Ausgangsmessung) vor, da sie sich im Studienzeitraum entweder erstmalig vorstellten und anschliessend aus der Spezialambulanz wieder entlassen wurden bzw. die weiteren Verlaufskontrollen erst nach der Beendigung der Datenerfassung stattgefunden haben. Die meisten dieser Patienten stellten sich innerhalb der letzten 2 Jahre des Beobachtungszeitraumes vor.

Nach 1 Jahr lagen die Daten von 22 Patienten, nach 2 Jahren von 65 Patienten und nach 3 Jahren von 62 Patienten vor. Die Verlaufsbeurteilung konnte anhand der vorliegenden Daten nur in Form eines direkten Vergleichs zwischen dem jeweiligen Untersuchungsergebnis nach 1, 2 bzw. 3 Jahren und den Werten der Ausgangsmessung durchgeführt werden. Nach Aufarbeitung der Daten unter Berücksichtigung der oben genannten Einschränkungen wurden sämtliche Daten mit dem Statistikprogramm SPSS 11.0 für Windows analysiert.

Bei den 242 untersuchten Patienten handelte es sich um 188 Frauen (78 %) und 54 Männer (22 %). Dies bestätigt, dass, wie aus der Literatur [Häussler 2006], bekannt, hauptsächlich Frauen von der Osteoporose betroffen sind.

Vereinbar mit Befunden früherer Studien [Adami 2003, Tromp 1999] fanden wir bei Frauen signifikant niedrigere Messwerte sowohl für die Knochenmineraldichte als auch für die Ultraschallmesswerte (SOS, BUA) als bei den Männern.

Die Altersverteilung der in unserer Studie untersuchten Patienten belegt, dass die Osteoporose meist eine Erkrankung des alternden Menschen ist. Das Durchschnittsalter betrug bei den Frauen 67,5 Jahre (Standardabweichung $\pm 9,2$ Jahre) und bei den Männern 62,7 Jahre (Standardabweichung $\pm 10,6$ Jahre).

Nach Erreichen der maximalen Knochenmasse (peak bone mass) im jungen Erwachsenenalter findet ein jährlicher Knochenschwund von ca. 1 % statt. Bei postmenopausalen Frauen zeigte sich eine Abnahme der Knochenmasse bis zu 4 % pro Jahr [Steiger 1992, Bartl 2001]. Wie bei der mittels DXA erfassten Abnahme der Knochendichte konnten Studien auch altersabhängige Veränderungen der quantitativen Ultraschallsonometrie belegen. Die größte Verminderung zeigte sich bei postmenopausalen Frauen [Hadjj 1999].

Die Auswertung unserer Daten erbrachte eine geringe inverse Korrelation zwischen Alter und Knochenmineraldichte ($r = -0,13$ bis $-0,47$). Auch zwischen Alter und den QUS-Parametern SOS ($r = -0,23$ bis $-0,32$), BUA ($r = -0,24$ bis $-0,39$) zeigte sich eine geringe negative Korrelation, analog dem Knochenabbau im Alter. Die Korrelationskoeffizienten bezüglich des Alters zeigten ähnliche Werte für die beiden osteodensitometrischen Verfahren DXA und QUS. Dies entspricht den Ergebnissen vorangegangener Studien [Turner 1995, Herd 1992, Kroger 1995, Adami 2003]. Höhere, inverse Korrelationen ($r = -0,49$ bis $-0,57$) zwischen Alter und Knochenmineraldichte bzw. zwischen Alter und den Ultraschall-Messwerten konnte Kang [1998] nachweisen.

Zur Bewertung des Osteoporoserisikos müssen neben dem Geschlecht und dem Lebensalter weitere Faktoren berücksichtigt werden. Dazu zählen die Körpermaße (Gewicht, Größe, Body-Mass-Index), genetische Veranlagung, Operationen am Gastrointestinaltrakt und die Einnahme von Steroiden.

Bezüglich des BMI zeigten sich geringe Korrelationen sowohl zur mit DXA gemessenen Knochendichte ($r = 0,18 - 0,32$), als auch zu den QUS-Parametern SOS ($r = 0,15$) und BUA ($r = 0,25$). Ähnlich geringe Korrelationen fanden wir zwischen Gewicht und Knochenmineraldichte ($r = 0,25 - 0,38$) sowie zwischen Gewicht und BUA ($r = 0,29 - 0,38$).

Tendenziell waren stärkere Korrelationen zwischen BUA und Körpergröße ($r = 0,26-0,34$) als zwischen Größe und KMD ($r = 0,16$) nachweisbar. Positive Korrelationen zwischen BUA und Gewicht wurden auch in anderen Studien gefunden [Stewart 2006, Massie 1993, Yamazaki 1994]. In der Literatur variieren die Angaben zu Korrelationen zwischen den anthropometrischen Maßen und der Knochenmineraldichte bzw. den QUS-Werten. Es fanden sich geringe Korrelationen, wie bei unseren Daten, bis hin zu mäßigen Korrelationen [Stewart 2006, Adami 2003, Tromp 1999, Gregg 1997, Yamazaki 1994, Massie 1993]. Andere Studien konnten keine Korrelation zwischen den QUS-Werten und dem Body-Mass-Index [Cetin 2001] bzw. zwischen den Ultraschallmesswerten und Größe und Gewicht nachweisen. Aber es zeigten sich geringe bis mäßige Korrelationen zwischen der Knochenmineraldichte und Größe ($r = 0,32 - 0,46$) sowie zwischen Knochendichte und Gewicht ($r = 0,27-0,36$) [Kang 1998].

Personen, bei deren Eltern anamnestisch eine osteoporotische Fraktur vorliegt, haben ein gering erhöhtes Risiko für Frakturen unabhängig von der Knochendichte [Kanis 2004]. Entsprechend der Leitlinie [2006] ist die Anamnese einer proximalen Femurfraktur bei Mutter oder Vater die prognostisch verlässlichste Angabe des genetischen Risikos für osteoporotische Frakturen. Nach den uns vorliegenden Daten hatten fast 35 % der Patienten eine positive Familienanamnese.

Glukokortikoide greifen über direkte und indirekte Mechanismen in den Knochenstoffwechsel ein [Reid 1997, 1998]. Insbesondere in der Anfangsphase der Therapie kommt es zu einem rapiden Knochenverlust. Laan [1993] fand in einer prospektiven Studie nach 20 Wochen Therapie-dauer mit einer durchschnittlicher Tagesdosis von 7,5 mg Prednisolon eine Abnahme des trabekulären Knochens der LWS von 8 %. Die Therapie mit Glukokortikoiden in mittleren bis hohen Dosen (tägliche Prednisolondosis $> 7,5$ mg) geht mit einem deutlich erhöhten Frakturrisiko einher. Ca. 30-40 % der mit Glukokortikoiden behandelten Patienten erleiden eine Fraktur. In weiteren Studien [van Staa 2000, 2002, 2003] wurde beobachtet, dass im ersten Jahr der Therapie mit Glukokortikoiden das Risiko für extravertebrale Frakturen um bis zu 54 % steigt. In anderen

Studien [Javaid 2001, Luengo 1991, Peel 1995] wurde bei Patienten mit einer Glukokortikoidtherapie im Vergleich zu Patienten mit einer postmenopausalen Osteoporose ein bis zu 6-fach erhöhtes Frakturrisiko beobachtet. Patienten mit Glukokortikoidtherapie wiesen eine höhere Knochendichte auf und die konventionelle Knochendichtemessung ergab trotz des erhöhten Frakturrisikos nur eine geringe Abnahme der Knochendichte. Daher ist es denkbar, dass die DXA die von Kortikosteroiden induzierten Veränderungen der Knocheneigenschaften nicht hinreichend erfassen kann.

Das Frakturrisiko hängt hauptsächlich von der täglichen Dosis und nicht von der Gesamtdosis ab [van Staa 2000]. In unserer Studie nahmen 29 Patienten (12 %) langfristig Glukokortikoide (Dosis $\geq 7,5$ mg/d) ein. Vergleichbar mit den Angaben in der Literatur [Reid 1997, van Staa 2000, 2003, hatten 12 (41,4 %) von ihnen eine Fraktur.

Bei der Gegenüberstellung unserer Daten hinsichtlich der Einnahme von Glukokortikoiden fiel auf, dass bei den Patienten mit einer Glukokortikoidtherapie die Knochenmineraldichte und die Messwerte der Ultraschallmetrie nicht-signifikant höher waren als bei den Patienten ohne eine solche Therapie. In der Literatur [Javaid 2001, Cepollaro 2004] sind im Gegensatz zu unseren Daten bei Patienten unter Glukokortikoidtherapie eine Verminderung der axial gemessenen DXA-Werte und der am Calcaneus gemessenen QUS-Parameter beschrieben. Eine mögliche Erklärung für unsere Ergebnisse ist, dass einige Patienten sich bereits zu Beginn der Glukokortikoidtherapie, als noch keine messbaren Veränderungen am Knochen vorlagen, in der Spezialambulanz vorstellten. Des Weiteren erhielten Patienten mit einer bereits langandauernden Glukokortikoidtherapie parallel eine antiresorptive Therapie (Basistherapie, Bisphosphonate (Alendronat, Etidronat, Risedronat) und /oder Hormonersatztherapie.

Bei der Auswertung der Korrelation konnten wir bei den Patienten mit einer Glukokortikoidtherapie keine signifikanten Korrelationen zwischen der Knochendichte und den Ultraschallparametern beobachten. Damit konnten wir die Ergebnisse einer früheren Studie [Javaid 2001], die bei Patienten unter Glukokortikoidbehandlung eine mäßige Korrelation ($r = 0,47 - 0,55$) zwischen der axialen DXA-Messung und der quantitativen Ultraschallmetrie des Calcaneus fanden, nicht belegen.

In der Patientengruppe ohne Glukokortikoidtherapie fanden wir jeweils eine geringe Korrelation ($r = 0,28$) zwischen der Knochendichte und den Ultraschallparametern (BUA, SOS).

Die quantitative Ultraschallmetrie könnte bei Patienten mit einer Glukokortikoid-induzierten Osteoporose besondere Beachtung erlangen, weil sie möglicherweise neben der Knochendichte andere von Glukokortikoiden ausgelöste Veränderungen der Knochenstruktur erfassen kann und somit weitere Faktoren, die zu dem erhöhten Frakturrisiko der Glukokortikoid-induzierte Osteo-

porose beitragen, aufzeigen kann [Javaid 2001]. Dass die Therapie mit Glukokortikoiden das Frakturrisiko durch andere, von der Knochendichte unabhängigen Faktoren beeinflusst, ist vorbeschrieben [van Staa 2003, Peel 1995, Luengo 1991]. Ein denkbarer Mechanismus ist die Apoptose der Osteozyten mit daraus resultierender Verschlechterung der Knochenqualität und erhöhter Fragilität des Knochens.

Osteoporose wird oft erst nach dem Auftreten von Frakturen (ohne adäquate Traumata) diagnostiziert. Typischerweise treten osteoporose-assoziierte Frakturen am proximalen Femur, am distalen Radius und an den Wirbelkörpern der Brust- und Lendenwirbelsäule auf.

Von den in unserer Studie untersuchten Patienten hatten 30 Patienten (12 %) extravertebrale Frakturen (Schenkelhalsfrakturen, Radiusfrakturen), 87 Patienten (36 %) hatten Wirbelkörperfrakturen erlitten. Dies verdeutlicht das in der Literatur beschriebene hohe Frakturrisiko. Bei 125 Patienten (52 %) lagen bisher keine Frakturen vor.

Aktuellen Studien zufolge beträgt die Inzidenz osteoporotischer Frakturen insgesamt allein in Deutschland 500 000 pro Jahr. Davon sind 100 000 Frakturen am proximalen Femur, 225 000 Wirbelfrakturen, 80 000 Radiusfrakturen und 95 000 sonstige Frakturen. [Ringe 2003] In der BoneEVA-Studie lagen die Schätzungen für das Jahr 2003 etwas geringer: 333 322 der ca. 7,8 Millionen Osteoporose-Patienten (4,3 %) hatten eine Fraktur erlitten; 99 973 Patienten hüftgelenksnahe Frakturen, 42 242 Patienten Handgelenksfrakturen und 40 741 Patienten Wirbelfrakturen. [Häussler 2006]

Bei der Bewertung des Frakturrisikos macht die Knochendichte ca. 60 - 70 % aus. [Ross 1998, Kulak 1999] Daneben müssen weitere Faktoren wie das Alter, Stoffwechselerkrankungen, prävalente Frakturen, niedriges Körpergewicht, Gleichgewichts- und Sehstörungen und Fallneigung mit in Betracht gezogen werden [Hernández 2004, Kulak 1999, Massie 1993].

Den besten prädiktiven Wert bezüglich des Frakturrisikos erhält man bei der direkten Messung der frakturgefährdeten Körperstelle. So ist die Knochendichtemessung an der Hüfte für das Hüftfrakturrisiko aussagekräftiger als eine Messung an der LWS, Radius oder Calcaneus. [Mulleman 2002, Faulkner 2001, Njeh 2000, Woodhouse 2000, Cummings 1993, Aloia 1992] Eine Ausnahme bildet die Wirbelsäule älteren Patienten, da durch osteoarthritische Veränderungen falsch positive Werte in der Knochendichtemessung erfasst werden können. [Drinka 1992]

Die am häufigsten von osteoporose-assoziierten Frakturen betroffenen Regionen: Lendenwirbelsäule und Hüfte, sind für den quantitativen Ultraschall (QUS) nicht zugänglich, da sie von Weichteilgewebe umgeben sind. Der QUS kann nur an direkt exponierten Knochen, z.B. Calca-

neus, Tibia durchgeführt werden. Der Calcaneus ist ein gewichtstragender Knochen, der zu 90-95 % aus trabekulären Knochen besteht. Trabekulärer Knochen ist stoffwechselaktiver als kortikaler Knochen und somit ein guter Messort zur Beurteilung des Frakturrisikos. [Massie 1993] Da der Calcaneus oder die Tibia nicht die Hauptlokalisationen osteoporoseassoziiierter Frakturen darstellen, ist es wichtig, ihre Bedeutung für die frakturgefährdeten Bereiche (LWS, Hüfte) herauszuarbeiten. Um eine verlässliche Aussage über das Frakturrisiko treffen zu können, sollten die QUS-Messwerte gut mit der Knochenmineraldichte der LWS und der Hüfte korrelieren. [Cetin 2001]

Wir haben in dieser Arbeit bei der Auswertung des gesamten Datensatzes, wie in der Literatur beschrieben, signifikante, geringe Korrelationen ($r = 0,27 - 0,34$) zwischen der zentral gemessenen KMD und den quantitativen Ultraschallwerten (SOS, BUA) des Calcaneus gefunden. Die per DXA gemessene Knochendichte korrelierte mit der BUA zuverlässiger als mit der SOS, wie von Tromp [1999] beschrieben. Zwischen den Ultraschallwerten SOS und BUA war die Korrelation mäßig ($r = 0,48 - 0,56$). Dies liegt im Bereich vorangegangener Studien ($r = 0,55 - 0,84$) [Waud 1992, Faulkner 1994, Gonelli 1995, Turner 1995, Cunningham 1996, Cepallaro 1997, Kang 1998, Diessel 2000].

Bei der Subgruppen-Analyse unserer Daten zeigte sich in der Gegenüberstellung von männlichen und weiblichen Patienten, dass bei den Männern tendenziell die Knochenmineraldichte eher mit der BUA korrelierte ($r = 0,40$) als mit der SOS ($r = 0,29$). Bei den Frauen zeigte sich jeweils eine geringe Korrelation zwischen der Knochenmineraldichte und den QUS-Messwerten (SOS: $r = 0,27$; BUA: $r = 0,21$). Bei den Frauen ($r = 0,44 - 0,58$) fiel eine geringere Korrelation der QUS-Parameter untereinander auf als bei den Männern ($r = 0,72 - 0,89$).

Hinsichtlich der Messorte der Knochendichte beobachteten wir zwischen der am Calcaneus gemessenen Ultraschallgeschwindigkeit (SOS) und der Knochendichte der Hüfte eine höhere Korrelation ($r = 0,54$) als zwischen SOS und Knochendichte der LWS ($r = 0,24$). Damit lässt sich das Frakturrisiko an der Hüfte mittels Ultraschall recht gut einschätzen. Entgegen den Ergebnissen früherer Studien [Diessel 2000, He 2000, Kang 1998, Massie 1993, Young 1993] konnten wir keine signifikante Korrelation zwischen BUA des Calcaneus und der an der Hüfte gemessenen Knochendichte feststellen. Wir fanden aber eine geringe Korrelation zwischen der im Bereich der LWS gemessenen Knochendichte und BUA ($r = 0,29$).

Die Analyse der Patientengruppen mit oder ohne Frakturen ergab signifikante Korrelationen zwischen den DXA und den Ultraschallparametern nur in den Patientengruppen ohne Frakturen und mit axialen Frakturen.

Die Patienten ohne Frakturen zeigten bei der Ausgangsmessung geringe bis mäßige Korrelationen zwischen der Knochendichte und den Ultraschallmesswerten. Tendenziell korrelierte die Knochendichte eher mit der BUA ($r = 0,43 - 0,57$) als mit der SOS ($r = 0,38 - 0,39$).

In der Patientengruppe mit axialen Frakturen fanden wir zum Zeitpunkt der Ausgangsmessung eine geringe, signifikante Korrelation zwischen der Knochendichte und der Ultraschallgeschwindigkeit (SOS) ($r = 0,27$). In der Patientengruppe mit extravertebralen Frakturen waren keine signifikanten Korrelationen zwischen den DXA- und QUS-Werten nachweisbar.

Der Metaanalyse von Gregg [1997] ist zu entnehmen, dass die Korrelationskoeffizienten zwischen der Knochenmineraldichte und den QUS-Werten (SOS, BUA) eine große Variationsbreite ($r = 0,14$ bis $r = 0,8$) aufweisen. Die meisten Studien der Metaanalyse [u.a. Massie 1993, Young 1993] belegen eine geringe bis mäßige Korrelation ($r = 0,4 - 0,7$) zwischen den QUS-Werten am Calcaneus und der Knochendichte an Hüfte und LWS. Auch in neueren Untersuchungen [Damilakis 2004, Cetin 2001, Ekman 2001, Diessel 2000, He 2000, Garnero 1998, Kang 1998, Cepollaro 1997, Rosenthal 1995, 1996; Tromp 1993] fanden sich mäßige Korrelationen zwischen der Knochenmineraldichte der LWS und Ultraschallgeschwindigkeit am Calcaneus ($r = 0,30 - 0,73$) und zwischen KMD der LWS und Ultraschallabschwächung am Calcaneus ($r = 0,34 - 0,63$). Ähnliche Ergebnisse liegen für die Korrelationen zwischen der Knochendichte der Hüfte und der Ultraschallgeschwindigkeit am Calcaneus ($r = 0,30 - 0,67$) sowie zwischen Knochendichte der Hüfte und Ultraschallabschwächung am Calcaneus ($r = 0,35 - 0,69$) vor. Höhere Korrelationen ($r = 0,69 - 0,81$) zwischen der mittels DXA ermittelten Knochendichte und den QUS-Parametern (SOS, BUA) wurden nur in wenigen Studien [Diessel 2000, Kang 1998] gefunden, wenn beide Verfahren am Calcaneus eingesetzt wurden.

Gründe für die geringe bis mäßige Korrelation zwischen der mittels DXA bestimmten Knochenmineraldichte und den per Ultraschall ermittelten Werten (SOS, BUA) sind unterschiedliche Messorte beider Verfahren, Einfluss von Weichteilgewebe, mikro- und makrostrukturelle Eigenschaften (Knochengeometrie, Stärke, Ausrichtung der Knochentrabekel). Bei der Untersuchung mit QUS kommt erschwerend eine geringere Reproduzierbarkeit hinzu, aufgrund von Ungenauigkeiten beim Wiederauffinden der Messregion. Die variierenden Korrelationen zwischen den Studien kann auf die verschiedenen Ultraschall-Geräte und /oder verschiedenen Studienpopulationen zurückgeführt werden.

Speziell bei unserer Studie müssen die variierenden Zeitabstände zwischen QUS und DXA-Messung (maximal 6 Monate), das relativ inhomogene Patientenkollektiv und unterschiedlich lang

vorbehandelte Patienten berücksichtigt werden. Es ist zu beachten, dass unter Therapie und bei sekundären Osteoporosen der Knochenmineralgehalt und die Knochenstruktur sich in unterschiedlichem Maße verändern [Glüer 2000].

Trotz der in den meisten Studien belegten geringen bis mäßigen Korrelation zwischen der axialen Knochendichte (lumbal, Hüfte) und den Parametern der quantitativen Ultrasonometrie (QUS) des Calcaneus verfügen beide Verfahren über eine gleichwertige Aussagekraft bezüglich des Frakturrisikos. Die EPIDOS [Hans 1996], die SOF Studie [Cummings 1993], die OPUS [Glüer 2004], die Basel-Osteoporose-Studie [Hartl 2002] und einige kleinere Studien [Stewart 1996, Huang 1998, Pluijm 1999] haben gezeigt, dass eine Verminderung der mit DXA gemessenen Knochendichte um eine Standardeinheit bei peri- und postmenopausalen Frauen mit einem zwei- bis dreifach höheren Hüftfrakturrisiko verbunden ist. Die Risikogradienten der am Calcaneus gemessenen Ultraschallparameter: SOS (1,6-1,9) und BUA (1,5-2,3) entsprachen nahezu denen der DXA-Messungen (1,9-2,6). Man kann dementsprechend von einer Verdopplung des Frakturrisikos pro Abnahme der KMD bzw. der SOS und BUA um eine Standardabweichung ausgehen. Die genauesten Einschätzungen bezüglich des Hüftfrakturrisikos ergaben Messungen der Knochenmineraldichte mit DXA an der Hüfte. Einzelne Studien ergaben, dass die Knochendichtemessung an anderen Körperstellen (Wirbelsäule, Handgelenk) ein niedrigeres relatives Risiko erbrachte als QUS. [Gambacciani 2003, Mulleman 2002, Faulkner 2001, Njeh 2000, Woodhouse 2000, Cummings 1993].

In unserer Studie war in der Patientengruppe mit extravertebralen Frakturen die Knochenmineraldichte nur im Verlauf bei den Kontrolluntersuchungen nach 2 und 3 Jahren niedriger als in der Patientengruppe ohne Frakturen. Mögliche Erklärungen dafür können die geringe Patientenzahl und die bereits laufenden Therapien sein. Darüber hinaus ist denkbar, dass die extravertebralen Frakturen nicht so eng mit der Knochendichte assoziiert sind wie die axialen Frakturen. Die meisten extravertebralen Frakturen sind Folge eines Sturzes.

In der kleinen Patientengruppe mit axialen Frakturen fielen bei der DXA-Messung im Bereich der LWS höhere Knochendichtewerte auf als in der Patientengruppe ohne Frakturen. Dies kann damit erklärt werden, dass bei einigen Patienten die frakturierten Wirbelkörper und/ oder degenerative Veränderungen bei der Knochendichtemessung mit erfasst wurden. Offensichtlich erfasst die DXA nicht alle Materialeigenschaften des Knochens. Jedenfalls liegt hier ein Umstand vor, der weiter Klärung und Forschung bedarf.

Im Vergleich zu den Patienten ohne bisherige Frakturen zeigten sich bei den Patienten mit extra-vertebralen und axialen Frakturen signifikant niedrigere Werte für SOS, BUA. Die Unterschiede waren bei den einzelnen Verlaufsuntersuchungen aber nicht durchgehend signifikant. Dies kann auf die geringe Patientenzahl bei den einzelnen Verlaufsuntersuchungen zurückgeführt werden. Dennoch kann daraus das Ergebnis vorangegangenen Studien [Mautalen 1995, Schott 1995, Turner 1995, Hans 1996, Bauer 1997, Cepollaro 1997, Gregg 1997, Garnero 1998, Huang 1998, Pluijm 1999, He 2000, Ekman 2001, Frost 2001, Hartl 2002, Mulleman 2002, Damilakis 2004, Hernandez 2004, Glüer 2004] abgeleitet werden, dass der quantitative Ultraschall zwischen Patienten mit Frakturen und Kontrollpersonen (sowohl Männer als auch Frauen) unterscheiden kann. Dabei wies v.a. der SOS-Wert und der von einigen Geräten angegebene Stiffness Index auf Frakturen hin [Mulleman 2002].

Weitere prospektive und cross sectional Studien belegen, dass QUS gleichwertig zur DXA der Hüfte Patienten mit Hüftfrakturen von Gesunden unterscheiden kann [Massie 1993, Gonelli 1995, Ross 1995, Hans 1996, Bauer 1997, Huang 1998, Pluijm 1999, He 2000]. Auch für Patienten mit Frakturen anderen Lokalisationen (Handgelenk und weitere Lokalisationen außer Hüfte) wurde gezeigt, dass die Osteosonometrie am Calcaneus genauso gut vom Gesunden abgrenzen kann, wie die axiale Osteodensitometrie (Hüfte, LWS) [Frost 2002]. Entsprechend waren bei Patienten mit vertebrealen Frakturen geringere Werte für SOS und BUA nachweisbar [Cunningham 1996, Kaufman 1993, Hans 1996, Cetin 2001, Cepollaro 97].

Bei einer kleinen Untergruppe von Patienten mit Frakturen der LWS fand Rosenthal [1996] mit der SOS des Calcaneus und der Knochendichte der Hüfte keine Unterschiede zum altersgematchten Vergleichskollektiv. Nur die Messung der Knochendichte an der LWS und die BUA des Calcaneus zeigten signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Bei ähnlicher Aussagekraft für das Hüftfrakturrisiko, aber gleichzeitig geringer bis fehlender Korrelation zwischen DXA und QUS ist anzunehmen, dass die beiden Verfahren verschiedene Knochencharakteristika erfassen. Die DXA erlaubt nur Aussagen über die Materialdichte (Knochenmineralgehalt). Zusätzlich zur Materialdichte spielen bei der QUS auch strukturelle Eigenschaften eine Rolle, wie z.B. der Elastizitätskoeffizient [Dubs 2002], Porosität [Glüer 2000]. Wu [1998] konnte in einer In-vitro-Studie eine signifikante Assoziation zwischen der BUA und der trabekulären Ausrichtung belegen, die bereits in anderen Studien [Glüer 1993, Nicholson 1994, Njeh 1996, Wu 1998] beschrieben worden war. Diese Assoziation ist zumindest teilweise unabhängig von der Knochendichte. Sie belegt, dass QUS, insbesondere BUA, potentiell auch die Knochenstruktur erfassen kann. Inwieweit die Osteosonometrie zusätzliche, andere Informa-

tionen über die Knocheneigenschaften zur Verfügung stellt, ist letztendlich noch nicht sicher geklärt. Eine klare Aussage, welcher Parameter der QUS eher auf strukturelle Veränderungen oder auf das Frakturrisiko schliessen lässt und damit Relevanz für den klinischen Alltag erlangen könnte, ist noch schwierig zu treffen.

Frakturpräventionsstudien zeigten, dass verschiedene antiresorptive Medikamente die Frakturinzidenz um 35-55% reduzieren konnten. Gleichzeitig wurde aber nur eine geringe Zunahme der Knochenmineraldichte um 3-8 % beobachtet! [Black 1996, Ettinger 1999] Daher gilt es als sicher, dass die antiresorptiven Substanzen nicht nur die Knochendichte beeinflussen, sondern auch andere Knocheneigenschaften (z.B.: Erhalt der Spongiosa, insbesondere der horizontalen Bälkchen, Zunahme der Mineralisationsdichte, Verbreiterung der Kompakta und Reduktion der kortikalen Porosität), die sich der Röntgenmessung entziehen, möglicherweise aber anderen Untersuchungsverfahren zugänglich sind [Bartl 2003, 2001; Gambacciani 2003, Banse 2002, Dempster 2002, Roschger 2001, Tonino 2000].

In der vorliegenden Studie erbrachte die Analyse des gesamten Datensatzes im Verlauf nur bei der mittels DXA gemessenen Knochenmineraldichte (KMD) eine signifikante stetige Zunahme bis zu 3,7 % nach 3 Jahren. Die Ultraschallgeschwindigkeit (SOS) zeigte nur eine geringe signifikante Zunahme (0,14 %) mit dem Maximum nach 1 Jahr. Für die Ultraschallabschwächung jedoch konnten während des gesamten Beobachtungszeitraum keine signifikanten Änderungen nachgewiesen werden.

Bei der Gegenüberstellung der weiblichen und männlichen Patienten fiel eine wesentlich stärkere Zunahme der Knochendichte bei den Männern als bei den Frauen auf. Die Ultraschallgeschwindigkeit nahm bei beiden Geschlechtern nur gering zu (0,2 %). Bei der Ultraschallabschwächung (BUA) konnten im Verlauf weder bei den Frauen noch bei den Männer signifikante Veränderungen festgestellt werden.

Der Vergleich der Patienten in Abhängigkeit vom Frakturstatus zeigte bei Patienten ohne bisherige Frakturen eine signifikante Zunahme der mit DXA gemessenen Knochendichte um 5 % nach 3 Jahren und eine geringe signifikante Zunahme der SOS (0,1%) nach 1 Jahr. In der Patientengruppe mit bereits bekannten axialen Frakturen war eine signifikante Zunahme der Knochendichte bis zu 3,4 % nachweisbar. Die Ultraschallparameter wiesen keine signifikanten Veränderungen im Verlauf auf. In der kleinen Patientengruppe mit extravertebralen Frakturen ergaben sich im Verlauf keine signifikanten Änderungen der Knochendichte und der QUS-Parameter.

Unter Berücksichtigung der medikamentösen Therapie ergaben sich folgende Spezifizierungen: Bei Patienten, die mit der Basistherapie behandelt wurden, war eine signifikante Zunahme der SOS um 0,16 % nach 2 Jahren nachweisbar. Die BUA und die Knochendichte wiesen keine signifikanten Veränderungen auf. Die z.T. stark variierenden Ergebnisse der BUA und KMD in dieser Patientengruppe sind auf die schwankenden und geringen Patientenzahlen zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten zurückzuführen. Des weiteren war anhand der vorliegenden Daten die exakte Therapiedauer nicht sicher zu eruieren, da manche Patienten bereits zum Zeitpunkt „t₀“ vorbehandelt waren.

Unsere Daten decken sich nicht mit den Ergebnissen von Krieg [1997]. Bei älteren, in Heimen lebenden Frauen beobachtet er, dass es nach 2 Jahren unter Vitamin D und Calcium-Gabe zu einem signifikanten Anstieg der BUA und einer Abnahme der SOS kam. Allerdings fiel bei der Kontrollgruppe eine Abnahme der BUA und SOS auf [Krieg 1997].

Eine wesentliche Stellung in der Behandlung der Osteoporose nehmen die Bisphosphonate ein. Die modernen stickstoffhaltigen Bisphosphonate reichern sich auf der Oberfläche der Knochen an und hemmen die Osteoklastenaktivität. Über eine Enzymblockierung im Mevalonat-Stoffwechsel führen sie eine Störung des Zytoskeletts der Osteoklasten herbei [Hosfield 2004]. Nach dem dann verminderten Knochenumbau kommt es zu einer vermehrten Mineralisation des Knochengewebes und zu einer Verbesserung der Knochenarchitektur. Für Alendronat und Risedronat wurden auch positive Effekte auf die Knochendichte und -struktur bei postmenopausalen Frauen, Männern und Patienten mit einer steroidinduzierten Osteoporose [Saag 1998] nachgewiesen. Viele Studien [Black 1996, Cummings 1998, Harris 1999, Pols 1999, Black 2000, Reginster 2000, McClung 2001, Sorensen 2003] konnten für Alendronat und Risedronat eine 40-50%ige Risikoreduktion bezüglich vertebraler Frakturen und Hüftfrakturen 40 % nachweisen.

In einer der wenigen Verlaufsstudien konnte Gonelli [2002] unter Alendronat und Kalziumsubstitution nach vier Jahren eine Zunahme der KMD von 7,6 %, der SOS von 1,2 % und der BUA von 1,9% beobachten. Die Autoren schlussfolgerten, dass die DXA der LWS die optimale Methode zur Verlaufsbeurteilung einer Therapie mit Alendronat ist, aber auch die quantitative Ultraschometrie, insbesondere der von einigen Geräten ermittelte Stiffness-Index, eine hinreichende Sensitivität aufweist.

In einer weiteren Studie konnte Gonelli [2003] bei Männern mit einer primären Osteoporose nach 3jähriger Therapie mit Alendronat und Calcium eine signifikante Zunahme der KMD (Hüfte: 4 %, LWS: 8,8 %), der BUA (3,2 %) und des Stiffness-Index (4,9 %) feststellen.

In unserer Untersuchung fanden wir unter Basistherapie und Bisphosphonaten eine signifikante Zunahme der Knochendichte bis zu 5,15 % nach 3 Jahren. Bezüglich der Zunahme der Knochendichte entsprechen unsere Ergebnisse nahezu den Daten früherer Studien [Gonelli 2002, 2003]. In Hinblick auf die zuvor beschriebene geringe Zunahme der Ultraschallparameter, fanden wir eine diskrete Zunahme des SOS-Wertes um 0,15 % nach 1 Jahr. Bei den SOS-Werten nach zwei und drei Jahren sowie den per QUS gemessenen BUA-Werten konnten keine signifikanten Veränderungen im Verlauf gefunden werden. Die von uns gefundene signifikante Zunahme der Knochenmineraldichte unter der Therapie mit Kalzium, Vitamin D und Bisphosphonaten bestätigt die von früheren Studien gezeigten positiven Effekte der Bisphosphonate auf die lumbale Knochendichte [Tucci 1996, Black 1996, Pols 1999, Gonelli 2002]. Die Entwicklung des Frakturrisikos unter den verschiedenen Therapien war aus den uns vorliegenden Daten nicht beurteilbar.

Die Hormonersatztherapie ist seit den 80er Jahren in der Prävention der postmenopausalen Osteoporose etabliert, spielt aber seit der WHI-Studie [Women's Health Initiative Group 2002] aufgrund der beobachteten unerwünschten Nebenwirkungen eine deutlich geringere Rolle. Dazu zählen das erhöhte Risiko für thromboembolische Ereignisse, zerebrale Insulte, Karzinomkrankungen (Mammakarzinom; Endometrium- und Ovarialkarzinom unter alleiniger Östrogen-therapie). Die Östrogene haben aber sicher einen positiven Effekt und auf die Knochendichte und auf die Frakturreduktion. [Marcus 2002, Bartl 2003] Eine neuere Studie konnte auch einen signifikanten Rückgang von Oberschenkelhals- und Wirbelsäulenfrakturen sowie von extravertebralen Frakturen belegen. [Women's Health Initiative Group 2002]. Sahota [2000] fand nach 4 Jahren unter Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen eine Zunahme der Ultraschallparameter [SOS (1,1 %), BUA (6,4 %)] und der Knochendichte (lumbal 11,4%, Hüfte 7,4 %). Die Autoren schlussfolgerten, dass die Hormonersatztherapie zu einer Zunahme der Knochendichte führt und zu einer Verbesserung der QUS-Parameter (SOS, BUA) beiträgt.

In unserer Studie konnten im Verlauf bei der kleinen Patientengruppe, die mit einer Hormonersatztherapie behandelt wurde, keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Dies entspricht den Ergebnissen von Balikian [1998]. Er fand in seiner kleinen Studie von nur 21 postmenopausalen Patientinnen weder einen protektiven Effekt auf die Knochendichte der Hüfte oder des Calcaneus noch auf die BUA des Calcaneus. Die geringe Patientenanzahl in unserer Studie erklärt sich damit, dass die Hormonersatztherapie zur Behandlung der Osteoporose in den letzten Jahren nur noch selten angewendet wird.

Raloxifen gehört in die Gruppe der Selektiven Estrogen Rezeptor Modulatoren (SERM). Es ist am Knochen antiresorptiv wirksam. Die MORE-Studie belegt eine Senkung des Risikos vertebraler Frakturen um 30-50 % nach 36 Monaten Therapie. Es zeigte sich aber nach 3 Jahren nur eine geringe Zunahme der Knochendichte: an der Wirbelsäule um 2,7 % und am Oberschenkelhals um 2,4 % [Ettinger 1999]. Die Senkung der Frakturrisikos entspricht jedoch nahezu den Ergebnissen anderer prospektiver Studien über Bisphosphonate, u.a. Alendronat. [Cummings 1998, Black 1996, Libermann 1995].

Bei unserer Studie wurde nur eine sehr kleine Patientengruppe (initial n = 8, im Verlauf n = 2) mit Raloxifen behandelt. Aufgrund der geringen Patientenanzahl im Verlauf konnten aus den vorliegenden Daten keine signifikanten Veränderungen der Knochendichte und der Ultraschallwerte nachweisbar werden.

Aufgrund der in Frakturpräventionsstudien [Ettinger 1999, Cummings 1998, Black 1996,] unter antiresorptiver Medikation beobachteten deutlichen Reduktion der Frakturinzidenz (35-55%), bei gleichzeitig nur geringer Zunahme der Knochenmineraldichte (3-8 %) werden Knochendichtemessungen in den Leitlinien der DVO als nur bedingt einsetzbar empfohlen. Die Leitlinien empfehlen die DXA bei Patienten ohne Therapie nicht vor dem Ablauf von 2 Jahren, da über die Messfehlergrenze hinausgehende Abnahmen der Knochendichte nach Erreichen des postmenopausalen stabilen Knochenstoffwechsels selten sind. [DVO-Leitlinie Osteoporose 2006].

Nach den bisher vorliegenden Studien ist die Ultrasonometrie für die Überwachung des Therapieverlaufs ungeeignet, da die messbaren Unterschiede der QUS-Parameter (<7%) bei einem größeren Präzisionsfehler als dem der DXA (DXA 1-3%; QUS: 2-8%) zu gering sind. Die Überwachungszeiträume müssten für den quantitativen Ultraschall 2 – 3 mal länger sein als bei der Knochendichtemessung mittels DXA. [Sahota 2000, Gonelli 2002, 2003] Damit von einem signifikanten Unterschied zwischen zwei Untersuchungen ausgegangen werden kann, muss dieser größer als das 2,8-fache des Präzisionsfehler der Messmethode sein. [Grampp 2002] Die Vielzahl von QUS-Geräten und das Fehlen einheitlicher Normwerte erschweren die Beurteilung darüber hinaus. Fest steht, dass der Grenzwert der WHO für die Knochendichte mit einem T-Score von -2,5 für den quantitativen Ultraschall nicht übernommen werden kann [Frost 2000]. Obwohl die Osteosonometrie aufgrund der schlechten Ergebnisse der Langzeitpräzision für die Überwachung des Therapieverlaufs nicht geeignet ist, kann sie in der Einstiegsdiagnostik eingesetzt werden. Sie ist für die Risikostratifizierung und auch für die Indikationsstellung zur Therapie geeignet. Hinsichtlich des gesamten Frakturrisikos müssen aber die bereits genannten Risi-

kofaktoren, z.B. Gewicht oder Sturzneigung in das Versorgungskonzept der Patienten mit einbezogen werden.

Die DXA und der quantitative Ultraschall sind zwei grundsätzlich verschiedene technische Verfahren zur Analyse von Knochengewebe. Daraus resultiert die Erfassung unterschiedlicher Knocheneigenschaften mit folglich begrenzter Korrelation zwischen beiden Verfahren. Aktuell basiert die Definition der Osteoporose nur auf der per DXA-Messung bestimmten Knochendichte. Somit sollte der quantitative Ultraschall als alleiniges Diagnostikum nicht genutzt werden. Der quantitative Ultraschall trägt aber auch zu einer verbesserten Prädiktion des Frakturrisikos bei als die alleinige Erfassung der klinischen Risikofaktoren (z.B. positive Familienanamnese, Therapie mit Glukokortikoiden, früher Beginn der Menopause) [Stewart 2000].

Einige Kosten-Nutzen-Studien zeigten, dass bei der Kombination aus QUS am Calcaneus und DXA der LWS die Abschätzung des Frakturrisikos etwas verbessert werden kann. Aus ökonomischer Sicht übersteigen allerdings die Kosten für beide Untersuchungen den Informationsgewinn bezüglich des Frakturrisikos. [Frost 2001, Marin 2004]

Für die klinische Diagnostik ist zu empfehlen, mit Anamnese, klinischer Untersuchung und einem definierten Laborprogramm die Risikofaktoren zu erfassen. Bei prävalenten osteoporose-assoziierten Frakturen sollte rasch eine spezifische Therapie eingeleitet werden. Bei fraglicher Risikokonstellation kann zunächst die Osteosonometrie eingesetzt werden. Bei erniedrigten Messwerten kann dann die Indikation zur Therapie gestellt werden. Bei grenzwertigen und / oder unauffälligen QUS-Messwerten sollte, ebenso wie bei einer hohen Risikokonstellation eine DXA-Messung zur Therapieentscheidung mit herangezogen werden.

6 Zusammenfassung

Die Osteoporose ist weltweit die häufigste systemische Skeletterkrankung. Sie ist charakterisiert durch eine verminderte Knochenmasse und Beeinträchtigung der Mikroarchitektur des Knochengewebes mit der Folge einer erhöhten Frakturanfälligkeit. Personen mit einem erhöhten Frakturrisiko sollten identifiziert werden, bevor es zu Frakturen kommt.

Die WHO-Definition der Osteoporose basiert auf der Knochendichtemessung mit der DXA. Alle Veränderungen der Mikroarchitektur werden mit der DXA nicht erfasst. Mehrere Studien erlauben hingegen die Vermutung, dass die Messwerte des quantitativen Ultraschalls (SOS, BUA) neben der Knochendichte weitere Knocheneigenschaften z.B. Knochenstruktur, Elastizität erfassen können. Die quantitative Ultrasonometrie (QUS) hat außerdem gegenüber der DXA den Vorteil, dass sie ohne Röntgenstrahlung auskommt, transportabel und kostengünstiger ist.

In unserer retrospektiven Studie wurde die QUS mit der DXA hinsichtlich der Diagnosestellung und Verlaufsbeurteilung bei Patienten mit Osteoporose im klinischen Alltag verglichen. Dabei wurden Korrelationskoeffizienten zwischen der mit DXA ermittelten Knochenmineraldichte (KMD) und den QUS-Parametern: Ultraschallabschwächung (BUA) und Ultraschallgeschwindigkeit (SOS) errechnet. Für die Verlaufsbeurteilung wurden die ermittelten Veränderungen auf Signifikanz getestet. Neben der Knochendichte müssen für die Risikobewertung der Osteoporose weitere Risikofaktoren u.a. Sturzrisiko, Geschlecht, genetische Belastung, prävalente Frakturen, Glukokortikoideinnahme und anthropometrische Daten mit einbezogen werden. Daher wurden diese Faktoren in der Auswertung mit berücksichtigt. Insbesondere für die Verlaufsbeurteilung wurden die Patientendaten getrennt nach verschiedenen medikamentösen Therapien analysiert.

Es wurden Daten von 242 Patienten, die über einen Zeitraum von 65 Monaten in der internistischen Knochenstoffwechselambulanz der Universität Rostock betreut wurden, ausgewertet.

Die Auswertung des gesamten Datensatzes zeigte, wie in der Literatur beschrieben, geringe Korrelationen ($r = 0,27 - 0,34$) zwischen der mittels DXA bestimmten Knochendichte und den QUS-Parametern (SOS, BUA). In der Subgruppen-Analyse fiel auf, dass bei den männlichen Patienten die Knochendichte tendenziell mehr mit der BUA ($r = 0,40$) als mit der SOS ($r = 0,29$) korrelierte. Bei den Frauen zeigte sich jeweils eine geringe Korrelation zwischen der Knochenmineraldichte und den QUS-Messwerten (SOS: $r = 0,27$; BUA $r = 0,21$).

Als wesentlichen Punkt konnten wir herausstellen, dass QUS ebenso wie DXA Patienten mit Frakturen von Patienten ohne prävalente Frakturen differenzieren kann. Patienten mit extraver-

tebralen wiesen im Vergleich zu den Patienten ohne bisherige Frakturen niedrigere Werte für SOS, BUA und KMD auf.

In der Patientengruppe mit axialen Frakturen fielen im Vergleich zu den Patienten ohne Frakturen bei der DXA-Messung im Bereich der LWS höhere Knochendichtewerte, aber niedrigere QUS-Parameter am Calcaneus auf. Die Knochendichte korrelierte bei den Patienten ohne Frakturen eher mit der BUA ($r = 0,43 - 0,57$) als mit der SOS ($r = 0,38 - 0,39$). In der Patientengruppe mit axialen Frakturen fanden wir eine geringe Korrelation zwischen der Knochendichte und der Ultraschallgeschwindigkeit (SOS) ($r = 0,27$).

In der Patientengruppe mit extravertebralen Frakturen waren keine signifikanten Korrelationen zwischen beiden osteodensitometrischen Verfahren nachweisbar.

Bei ähnlicher Aussagekraft für das Frakturrisiko, aber gleichzeitig geringer bis fehlender Korrelation zwischen DXA und QUS ist anzunehmen, dass beide Verfahren verschiedene Knochencharakteristika erfassen.

Der wichtigste Messort der QUS (Calcaneus) entspricht nicht der Hauptlokalisation osteoporose-assoziiierter Frakturen. Um eine verlässliche Aussage über das Frakturrisiko treffen zu können, sollten die QUS-Messwerte gut mit der Knochenmineraldichte der LWS und der Hüfte korrelieren. Die SOS korrelierte eher mit der am Schenkelhals bestimmten Knochendichte ($r = 0,54$) als mit der an der LWS gemessenen Knochendichte ($r = 0,24$). Die BUA korrelierte gering mit der im Bereich der LWS gemessenen Knochendichte ($r = 0,29$). Zwischen BUA und der an der Hüfte gemessenen Knochendichte war keine signifikante Korrelation festzustellen.

Bei der Analyse des gesamten Datensatzes bezüglich des Verlaufs zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Knochenmineraldichte um 3,7 % innerhalb von 3 Jahren. Die SOS wies nur eine diskrete Zunahme (0,14 %) auf. Bei der BUA waren keine signifikanten Veränderungen festzustellen.

Die stärkste Zunahme der KMD (5,15 %) zeigte sich bei Patienten, die zusätzlich zur Basistherapie mit Bisphosphonaten behandelt wurden. Es ist davon auszugehen, dass während einer Therapie zur Erfassung von signifikanten Veränderungen mit QUS ein wesentlich längerer Zeitraum erforderlich ist, als bei der DXA.

Schlussfolgernd bleibt festzustellen, dass die Osteosonometrie für die Verlaufskontrolle nicht gut geeignet ist. Zur Erfassung des Frakturrisikos bei Erstdiagnostik/ als Screeninguntersuchung ist sie mit der DXA vergleichbar. Die Einschätzung des Frakturrisikos insgesamt und schließlich die Indikationsstellung zu einer Therapie muss eine gründliche Anamnese und klinische Untersuchung einbeziehen.

Literaturverzeichnis

1. Adami S, Giannini S, Giorgino R, Isaia GC, Maggi S, Sinigaglia L, Filipponi P, Crepaldi G, DiMunno O.: The effect of age, weight and lifestyle factors on calcaneal quantitative ultrasound: the ESOPO study. *Osteoporos Int* 2003; 14: 198- 207
1. Aloia JF, McGowan D, Erens E, Miele G. Hip fracture patients have generalized osteopenia with a preferential in the femur. *Osteoporosis Int* 1992; 2: 716-23
2. Anonymous: Consensus Development Conference (1993) Diagnosis, Prophylaxis and Treatment of Osteoporosis. *Am J Med* 94: 646-650
3. Balikian P, Burbank K, Houde j et al.: Bone mineral density and broadband ultrasound attenuation with estrogen treatment of postmenopausal women. *J Clin Densitom* 1998; 1: 19-26
4. Banse X. When density fails to predict bone strength. *Acta Orthop Scand* (2002) 73, Suppl 303: S2-S53
5. Bartl, R, Frisch B. Das Bisphosphonat-Manual – Wirkungen, Indikationen, Strategien, Trends. Blackwell, Berlin 2001
6. Bartl R: Osteoporose – Prävention-Diagnostik-Therapie Georg Thieme Verlag Stuttgart 2001
7. Bartl R: Diagnostik und Therapie der Osteoporose (2003) *Unfallchirurg* 2003; 106: 526-541
8. Bauer DC, Glüer CC, Cauley JA et al.: Bone ultrasound predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women: a prospective study. *Arch Intern Med* 1997; 157: 629-634
9. Bestehorn K, Zink A, Dreher R et al. Pharmakotherapie bei postmenopausaler Osteoporose. Analyse der Versorgungssituation. *Z ärztl Fortbild Quallsich* 2002; 96: 699-704
10. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al., for the Fracture Intervention Trial Research Group. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-41
11. Black D, Thompson D, Bauer D et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: The Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118 – 4124
12. Çakir B, Odabasi E, Turan M, Güler S, Kutlu M: Secondary osteoporosis in women – A retrospective analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266: 214 – 217

13. Cepollaro C, Gonelli S, Pondrelli C, Martini S, Montagnani A, Rossi S, Gennari L, Gennari C: The combined use of ultrasound and densitometry in the prediction of vertebral fracture. *The British Journal of Radiology* 1997; 70: 691-696
14. Cepollaro C, Gonelli S, Rottoli P, Montagnani A, Caffarelli C, Bruni D, Nikiforakis N, Fossi A, Rossi S, Nuti R: Bone ultrasonography in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2004 epub ahead of print
15. Çetin A, Ertürk H, Çeliker R, Sivri A, Hascelik Z: The role of quantitative ultrasound in predicting osteoporosis defined by dual X-ray absorptiometry. *Rheumatol Int* 2001; 20: 55-59
16. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, Genant HK, Hulley SB, Palermo L, Scott J, Vogt TM. Bone density at various sites for prediction of hip fractures: The study of osteoporotic fractures. *Lancet* 1993; 341: 72-75
17. Cummings S, Black D, Thompson D et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. *JAMA* 1998; 280: 2077-2082
18. Cunningham JL, Fordham JN, Hewitt TA, Speed CA. Ultrasound velocity and attenuation at different skeletal sites compared with bone mineral density measured using dual energy X-ray absorptiometry. *Br J Radiol* 1996; 69: 25-32
19. Damilakis J, Dretakis E, Gourtsoyiannis NC. Ultrasound attenuation of the calcaneus in the female population: normative data. *Calcif Tissue Int* 1992; 51: 413-418
20. Damilakis J, Perisinakis K, Gourtsoyiannis N: Imaging ultrasonometry of the calcaneus: optimum T-score thresholds for the identification of osteoporotic subjects. *Calcif Tissue Int* 2001; 68: 219-224
21. Damilakis J, Papadokostakis G, Perisinakis K, Maris T, Dimitriou P, Hadjipavlou A, Gourtsoyiannis N.: Discrimination of hip fractures by quantitative ultrasound of the phalanges and the calcaneus and dual X-ray absorptiometry. *European Journal of Radiology* 2004; 50: 268 -272.
22. Dempster D. The impact of bone turnover and bone-active agents on bone quality: focus on the hip. *Osteoporos Int* 2002; 13: 349-352
23. Diessel E, Fuerst T, Njeh CF, Hans D, Cheng S, Genant HK.: Comparison of an imaging heel quantitative ultrasound device (DTU-one) with densitometric and ultrasonic measurements. *The British Journal of Radiology* 2000; 73: 21-30

24. Drinka PJ DeSmet AA, Bauwens SF, et al. The effect of overlying calcification on lumbar bone densitometry. *Calcif Tissue Int* 1992; 50: 507-510
25. Dubs B: Quantitativer Ultraschall (Osteosonometrie) in der Osteoporosedagnostik - Wo stehen wir heute? *Orthopäde* 2002; 31: 176-180 Springer Verlag
26. Ekman A, Michaelsson K, Petrén-Mallmin M, Ljunghall S, Mallmin H. DXA of the hip and heel ultrasound but not densitometry of the fingers can discriminate female hip fracture patients from controls: A comparison between four different methods. *Osteoporos Int* 2001; 12: 185-191
27. Ettinger B, Black DM et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) investigators. *JAMA*. 1999; 282: 637 – 645
28. Evans WD, Jones EA, Owen GM. Factors affecting the in vivo precision of broad band ultrasonic attenuation. *Phys Med Biol* 1995; 40: 137-151
29. Faulkner KG, McClung M, Coleman LJ, Kingston-Sandahl E. Quantitative ultrasound of the heel: correlation with densitometric measurements at different skeletal sites. *Osteoporos Int* 1994; 4: 42-47
30. Faulkner KG, Abbott TA, Furman WD, et al. Fracture risk assessment in NORA is comparable across peripheral sites. *J Bone Miner Res*. 2001; 16 (suppl 1): S 144
31. Felder M, Haldemann R, Anderhub HP. Stellenwert von Ultraschalluntersuchung und Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) zur Abklärung des Osteoporoserisikos. *Praxis* 2000; 89: 233-239
32. Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Can the WHO criteria for diagnosing osteoporosis be applied to calcaneal quantitative ultrasound? *Osteoporos Int*. 2000; 11(4): 321-30
33. Frost ML, Blake GM, Fogelman I. A comparison of fracture discrimination using calcaneal quantitative ultrasound and dual X-ray absorptiometry in women with a History of fracture at sites other than the spine and hip. *Calcif Tissue Int* 2002; 71: 207-211
34. Gambacciani M. Advances in bone assessment. *Contemporary OB/GYN* September 2003: 73-83
35. Garnero P, Dargent-Molina P, Hans D Schott AM, Bréat G, Meunier PJ, Delma PD: Do Markers of bone resorption add to bone mineral density and ultrasonographic heel measurement for the prediction of hip fracture in elderly women? The EPIDOS prospective study. *Osteoporos Int* (1998) 8: 563-569

36. Gerdhem P, Obrant K: Effects of cigarette-smoking on bone mass as assessed by dual-energy X-ray absorptiometry and ultrasound. *Osteoporos Int* 2002; 13: 933-936
37. Glüer CC, Wu CY, Genant HK. Broadband ultrasound attenuation signals depend on trabecular orientation: an in vitro study. *Osteoporosis Int* 1993; 3: 185-191
38. Glüer CC, Wu CY, Jergas M, Goldstein SA, Genant HK. Three quantitative ultrasound parameters reflect bone structure. *Calcif Tissue Int* 1994; 55: 46-52
39. Glüer CC, Barkmann R, Heller M. Quantitativer Ultraschall Status 1999. *Radiologe* 1999; 39: 213-221. Springer Verlag
40. Glüer CC, Barkmann R, Heller M. Osteoporosediagnostik mit Hilfe quantitativer Ultraschallverfahren. *Z. Ärztl. Fortbild. Qual.sich.* 2000; 94: 416-468
41. Glüer CC, Eastell R, Reid MD, Felsenberg D, Roux D, Barkmann R, Timm W, Blenk T, Armbrrecht G, Stewart A, Clowers J, Thomasius F, Kolta S. 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* 2004; 19: 782-793
42. Gonelli S, Cepallaro C, Agnusdei D, Palmieri R, Rossi S, Gennari C. Diagnostic value of ultrasound analysis and bone densitometry as predictors of vertebral deformity in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1995; 5: 413-418.
43. Gonelli S, Cepallaro C, Montagnani A, Martini S, Gennari L, Mangeri M, Gennari C. Heel Ultrasonography in Monitoring Alendronate Therapy: A Four-Year Longitudinal Study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 415-421
44. Gonelli S, Cepallaro C, Montagnani A, Bruni D, Caffarelli C, Breschi M, Gennari L, Gennari C, Nuti R: Alendronate treatment in men with primary osteoporosis: a three-year longitudinal study. *Calcif Tissue Int.* 2003 Aug; 73 (2): 133-139
45. Grampp S. Klinische Anwendung für Densitometrie. *J Miner.Stoffwechs.* 2002; 9(4), 16-21
46. Gregg EW, Kriska AM, Salamone LM, Roberts MM, Cauley JA, et al. The epidemiology of quantitative ultrasound: A review of the relationships with bone mass, osteoporosis and fracture risk. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 89-99
47. Hadji P, Hars O, Bock K, Albert U.S, Beckmann MW, Emons G, Schulz KD: Age changes of calcaneal ultrasonometry in healthy german women. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 117-120

48. Häussler B, Gothe H, Mangiapane S, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D: Versorgung von Osteoporose-Patienten in Deutschland. Dtsch Arztebl 2006; 103 (39): B 2199-2205
49. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM et al.: Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. Lancet 1996; 348: 511-514
50. Hans D, Fürst T, Lang T, Majumdar S, Lu Y, Genant HK: How can we measure bone quality? Baillieres Clin Rheumatol 1997; 11: 495-515
51. Hans D, Hartl F, Tahintzi-Zawadynski S, Krieg MA: Knochendichtemessung mit Ultraschall und Screening bei Osteoporose. J. Menopause 2002; 4: 20-24
52. Harris S, Watts N, Genant G et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. JAMA 1999; 282: 1344-1352
53. Hartl F, Tyndall A, Kraenzlin M, Bachmaier C, Guckel C, Senn U, Hans D, Theiler R. Discriminatory ability of quantitative ultrasound parameters and bone mineral density in a population-based sample of postmenopausal women with vertebral fractures: Results of the Basel Osteoporosis Study. J Bone Miner Res. 2002; 17: 321-330
54. He YQ, Fan B, Hans D, Li J, Wu CY, Njeh CF, Zhao S, Lu Y, Tsuda-Futami E, Fuerst T, Genant HK. Assessment of a new quantitative ultrasound calcaneus measurement: Precision and Discrimination of Hip fractures in elderly women compared with Dual X-ray Absorptiometry. Osteoporos Int 2000; 11: 354-360
55. Hernández JL, Marin F, González-Macias J, Díez-Pérez A, Arriaza et al. Discriminative Capacity of calcaneal quantitative ultrasound and of osteoporosis and fracture risk factors in postmenopausal women with osteoporotic fractures. Calcif Tissue Int 2004; 74: 357-365
56. Herd RJM, Ramalingham T, Ryan T, Fogelman I, Blake GM: Measurements of broadband ultrasonic attenuation in the calcaneus in premenopausal and postmenopausal women. Osteoporos Int 1992; 2: 247-251
57. Hosfield DJ, Zhang Y, Dougan DR, Brooun A, Finn J, et al. Structural basis for bisphosphonate-mediated inhibition of isoprenoid biosynthesis. J Biol Chem 2004; 279 (10): 8526-8529
58. Huang C, Ross PD, Yates AJ, et al.: Prediction of fracture risk by radiographic absorptiometry and quantitative ultrasound: a prospective study. Calcif Tissue Int 1998; 63: 380-384

59. Javaid MK, McCrudden PR, Taylor P, Petley GW, Stroud M, Fine DR, Cooper C, Arden NK. Comparison of calcaneal ultrasound and DXA to assess the risk of corticosteroid-induced osteoporosis: A cross-sectional study. *Osteoporos Int* 2001; 12: 788-793
60. Kang C, Speller R: Comparison of ultrasound and dual energy X-ray absorptiometry measurements in the calcaneus. *The British Journal of Radiology* 71 (1998), 861- 867
61. Kanis JA, Glüer CC: An Update on the diagnosis and Assessment of Osteoporosis with Densitometry. *Osteoporos Int* 2000; 11: 192-202
62. Kanis JA, Johansson H et al. A family history of fracture and fracture risk:a meta-analysis. *Bone* (2004); 35 (5): 1029-37
63. Kann P H: Osteodensitometrie und Ultraschalluntersuchungen des Knochens – Methoden, Indikationen und Aussagekraft. *Orthopäde* (2001) 30: 437-443 Springer Verlag
64. Kaufman JJ, Einhorn TA. Perspective's ultrasound assessment of bone. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 517-525
65. Knapp KM, Blake GM, Spector TD et al.: Multisite quantitative ultrasound: precision, age- and menopause-related changes, fracture discrimination and T-Score equivalence with dual-energy X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int* 2001; 12: 456-464
66. Krentz H: Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin Band 1 und 2. Shaker Verlag Aachen 2005
67. Krieg MA, Thiebaud D, Burckhardt P. Effect of calcium and vitamin D 3 on bone ultrasound parameters in elderly institutionalized women: a controlled two-year-study. *J Bone Miner Res* 1997; 12 (suppl): S169
68. Krieg MA, Jacquet AF, Bremgartner M, Cuttelod S, Thiebaud D, Burckhardt P. Effect of supplementation with vitamin D3 and calcium on quantitative ultrasound of bone in elderly institutionalized women: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 1999; 9: 483 – 488
69. Kroger H, Jurvelin J, Arnala I, et al. Ultrasound attenuation of the calcaneus in normal subjects and in patients with wrist fracture. *Acta Orthop Scand* 1995; 66: 47-52
70. Kroger H, Lunt M, Reeve J, Dequeker J, Adams JE, Birkenhager JC, et al. Bone density reduction in various measurement sites in men and women with osteoporotic fractures of spine and hip. The European Quantitation of Osteoporosis Study. *Calcific Tissue Int* 1999; 64: 191- 199
71. Kulak C, Bilezikian J. Bone mass measurement in identification of women at risk for osteoporosis. *Int J Fertil.* 1999; 44 (6): 269-278

72. Laan RFJM, Vanriel PLCM, Vandeputte LBA, Vanerning LJTO, Vanthof MA & Lemmens JAM. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis – a randomized, controlled study. *Annals of Internal Medicine* 1993; 119: 963–968
73. Langton CM, Palmer SB, Porter RW. The measurement of broadband ultrasound attenuation in cancellous bone. *Eng Med* 1984; 13: 89-91
74. Liberman U, Weiss SR, Broll J, et al. for the Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1437-1443
75. Luengo M, Picado C, del Rio L et al. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osteoporosis: a comparative study. *Thorax* 1991; 46: 803- 806
76. Marin F, López-Bastida J, Díez-Pérez et al. Bone Mineral Density Referral for Dual-Energy X-Ray Absorptiometry using Quantitative Ultrasound as a Prescreening Tool in Postmenopausal Women from the General Population: A Cost-Effectiveness Analysis. *Calcif Tissue Int* 2004; 74: 277-283
77. Marcus R, Wong M, Heath H et al. Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. *Endocrine Reviews* 2002; 23: 16-37
78. Massie A, Reid DM, Porter RW. Screening for osteoporosis: comparison between dual energy X-ray absorptiometry and broadband ultrasound attenuation in 1000 perimenopausal women. *Osteoporos Int* 1993; 3: 107-110
79. Mautalen C, Vega E, Gonzalez D, Carrilero P, Otano A, Silberman F. Ultrasound and dual x-ray absorptiometry densitometry in women with hip fracture. *Calcif Tissue Int* 1995; 57: 165-168
80. McClung M, Eastell R, Benhamouul et al. Risedronate reduces hip fractures in elderly postmenopausal women. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-340
81. Merlin C: Osteoporose – Leitfaden für die Praxis, Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart 1998
82. Mohr A, Njeh CF, Guermazi A, Genant HK: Quantitativer Ultraschall. *J. Miner. Stoffwechs.* 2002; 9 (4): 32 - 35
83. Mulleman D, Legroux-Gerot I, Duquesnoy B, Marchandise X, Delcambre B, Cortet B. Quantitative Ultrasound of bone in male Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 388-391

84. Nicholson PHF, Haddaway MJ, Davie MWJ. The dependence of ultrasound properties on orientation in human vertebral bone. *Phys Med Biol* 1994; 39: 1013 -1024
85. Njeh CF, Hodgskin R, Currey JD, Langton CM. Orthogonal relationships between ultrasonic velocity and material properties of bovine cancellous bone. *Med Eng Phys* 1996; 18: 373 -381
86. Njeh CF, Kuo CW, Langton CM, Atrah HI, Boivin CM: Prediction of human femoral bone strength using ultrasound velocity and BMD: an in vitro study. *Osteoporos Int* 1997; 7: 471- 477
87. Njeh CF, Hans D, Li J, et al. Comparison of six calcaneal quantitative ultrasound devices: precision and hip fracture discrimination. *Osteoporos Int*. 2000; 11: 1051-1062
88. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604 – 610
89. Peel NF, Moore DJ, Barrington NA et al. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 801-6
90. Peterlik M, Hoffmann O, Swetly P, Klaushofer K, Koller K. Recombinant γ -interferon inhibits prostaglandin-mediated and parathyroid hormone-induced bone resorption in cultured neonatal mouse calvaria. *FEBS Lett* 1985; 185: 287-290
91. Pfeilschifter J: Jahresbericht der Sektion Calcium-Regulierende Hormone und Knochenstoffwechsel (CRHUKS). *Endokrinol Inf* 2000; 24: 70-73
92. Pfeilschifter J. Evidenzbasierte Konsensus-Leitlinie zur Osteoporose – Prophylaxe, Diagnostik und Therapie bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr- Langfassung 2006. Schattauer Verlag Stuttgart
93. Pietschmann P, Peterlik M. Pathophysiologie und Therapie der Osteoporose. *Radio- loge* 1999; 39: 228 – 234 Springer Verlag
94. Pluijm SMF, Graafmans WC, Bouter LM et al. Ultrasound measurements for the prediction of osteoporotic fractures in elderly people. *Osteoporos Int* (1999) 9: 550-556
95. Pollhähne W, Minne HW: Epidemiologie, Diagnostik und klinisches Bild der Osteoporose. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 2001. 44 : 32-36 Springer-Verlag

96. Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporos Int* 1999; 9: 461-468
97. Reginster J, Minne H, Sorensen O et al. Randomized trial of the effects of residronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11: 83-91
98. Reid IR. Glucocorticoid osteoporosis – mechanisms and management. *European Journal of Endocrinology* 1997; 137: 209-217
99. Reid IR. Glucocorticoid effects on bone. *J.Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1860-1862
100. Ringe JD: Osteoporose – Differentialdiagnose und Differentialtherapie – Praxiskompendium mit 34 ausgewählten Kasuistiken, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1997
101. Ringe JD: Osteoporose Dialog 100 Fragen – 100 Antworten, Georg Thieme Verlag Stuttgart 2003
102. Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J et al. Alendronate increases degree and uniformity of mineralisation in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women. *Bone* 2001; 29: 185-191
103. Rosenthall L, Tenenhouse A, Caminis J. A correlative study of ultrasound calcaneal and dual-energy X-ray absorptiometry bone measurements of the lumbar spine and femur in women. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 402-406
104. Rosenthall L, Caminis J, Tenenhouse A: Correlation of Ultrasound velocity in the tibial cortex, calcaneal ultrasonography and bone mineral densitometry of the spine and femur. *Calcif Tissue Int* 1996; 58: 415 -418
105. Ross P, Huang C, Davis J et al. Predicting vertebral deformity using bone densitometry at various skeletal sites and calcaneus ultrasound. *Bone* 1995; 16: 325-332
106. Ross PD: Risk factors for osteoporosis fracture. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1998; 27 (2): 289-301
107. Saag K, Emkey R, Schnitzer T et al. Alendronate for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 292 – 299
108. Sahota O, San P, Cawte SA, Pearson D, Hosking DJ: A comparison of the longitudinal changes in quantitative ultrasound with dual-energy X-ray absorptiometry: the four-year effects of hormone replacement therapy. *Osteoporos Int*. 2000; 11 (1): 52-8

109. Schott AM, Weill-Engerer S, Hans et al. Ultrasound discriminates patients with hip fracture equally well as dual energy X-ray absorptiometry and independently of bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 243- 249
110. Shields AT, Chesnut CH: Diagnosis of postmenopausal osteoporosis: reviews in endocrine and metabolic disorders. *Reviews in endocrine & metabolic disorders* 2001; 2; 23-33
111. Sorensen O, Crawford G, Mulder H et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 2003; 32; 120-126
112. Stewart A, Torgerson DJ, Reid DM: Prediction of fractures in perimenopausal women: a comparison of dual energy x-ray absorptiometry and broadband ultrasound attenuation. *Ann Rheum Dis* (1996) 55: 140-142
113. Stewart A, Reid DM. Quantitative ultrasound or clinical risk factors – which best identifies women at risk of osteoporosis? *The British Journal of Radiology* 2000; 73: 165 -171
114. Tonino R, Meunier P, Emkey R et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3109-3115
115. Tromp AM, Smit JH, Deeg DJH, Lips P: Quantitative Ultrasound Measurements of the Tibia and Calcaneus in Comparison with DXA Measurements at Various Skeletal Sites. *Osteoporos Int* 1999; 9: 230-235
116. Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, Peverly CA, Kher U, Santora II AC, for the US Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med* 1996; 101: 488-501
117. Turner CH, Peacock M, Timmermann L, Neal JM, Johnston CC jr. Calcaneal ultrasonic measurements discriminate hip fracture independently of bone mass. *Osteoporos Int* 1995; 5: 130-135
118. van Staa TP, Leufken H, Abenhaim L, Zang B, Cooper C: Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993-1000
119. van Staa TP, Leufkens H, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Fractures and oral corticosteroids: relationship to daily and cumulative dose. *Rheumatol* 2000;39:1383–9
120. van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777–87

121. van Staa TP, Laan RF, Barton LP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone Density Threshold and Other Predictors of Vertebral Fracture in Patients Receiving Oral Glucocorticoid Therapy 2003; 48 (11): 3224-3229
122. Watanabe K, Tanaka Y, Morimoto I, Yahata K, Zeki K, Fujihira T, Yamashita U, Eto S: Interleukin-4 as a potent inhibitor of bone resorption. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 87: 1035 – 1041
123. Waud CE, Lew R, Baran DT. The relationship between ultrasound and densitometric measurements of bone mass at the calcaneus in women. *Calcif Tissue Int* 1992; 51: 415-8
124. WHO: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series, Geneva 1994; p 843
125. Women's Health Initiative Group Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-333
126. Woodhouse A, Black DM. BMD at various sites for the prediction of hip fractures: a meta analysis. *J Bone Miner Res.* 2000; 15 (suppl 1): S145
127. Wu C, Glüer C, Lu Y, Fürst T, Hans D, Genant HK. Ultrasound characterization of bone demineralisation. *Calcific Tissue Int* 1998; 62: 133-39
128. Yamazaki K, Kushida K, Ohmura A, Sano M, Inoue T. Ultrasound bone densitometry of the os calcis in Japanese women. *Osteoporos Int* 1994; 4: 220-225
129. Young H, Howey S, Purdie DW: Broadband ultrasound attenuation compared with dual-energy X-ray Absorptiometry in screening for postmenopausal low bone density. *Osteoporosis Int* 1993; 3: 160-164

7 Anhang

7.1 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe angefertigt, andere als die von mir angegebenen Hilfsmittel und Quellen nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche gekennzeichnet habe.

Die hier vorgelegte Dissertation wurde weder vorher noch gleichzeitig bei einer anderen Fakultät eingereicht.

7.2 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. habil. R. Hampel für die Vergabe des Dissertationsthemas.

Herrn Dr. med. Knauerhase danke ich sehr für die wertvolle und freundliche Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Besonders danken möchte ich meiner Familie, die mir durch ihre Unterstützung meinen Lebens- und Bildungsweg ermöglicht hat. Ich möchte mich auch herzlich bei meinem Ehemann bedanken, der mich im Studium und Beruf stets bestärkt und mir eine wertvolle Stütze ist.

7.3 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name, Vorname	Beier, geb. Korpel, Susanne
Geburtsdatum und -ort	13.05.1979, Rostock
Familienstand	verheiratet
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulbildung

1985-1991	Clara-Zetkin-Oberschule Rostock
1991-1995	Gymnasium Große Stadtschule Rostock
1995-1996	Austauschschülerin in Rhode Island, U.S.A.
1996-1998	Gymnasium Große Stadtschule Rostock mit Abschluss Allgemeine Hochschulreife

Medizinische Ausbildung

1998-1999	Ausbildung zur Physiotherapeutin an der Beruflichen Schule “ Alexander Schmorell” am Klinikum Südstadt und der Hansestadt Rostock
1999-2005	Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock

Berufliche Tätigkeit

04/2006 – 07/2006	Assistenzärztin für Chirurgie im Städtischen Krankenhaus „14 Nothelfer“ Weingarten
seit 08/2006	Assistenzärztin für Neurologie in der Oberschwabenklinik Krankenhaus St. Elisabeth, Ravensburg

Thesen der Dissertation

Vergleichende Wertung der Knochendichtemessung mittels DXA oder Osteosonometrie im Rahmen von Diagnostik und Therapiekontrolle der Osteoporose - eine Feldstudie

1. Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine verminderte Knochenmasse und Beeinträchtigung der Mikrostruktur des Knochengewebes gekennzeichnet ist. Sie geht mit einer erhöhten Frakturanfälligkeit einher.
2. Die Osteoporose gehört zu den 10 wichtigsten und teuersten Volkskrankheiten. Besonders postmenopausale Frauen haben ein hohes Risiko, an Osteoporose zu erkranken. Es wird angenommen, dass 40 % aller Frauen einmal in ihrem Leben eine osteoporoseassoziierte Fraktur erleiden.
3. Ziel dieser retrospektiven Arbeit war bei einem unselektierten, ambulanten Patientengut zu überprüfen, ob die Diagnose „Osteoporose“ und der Therapiefortschritt einer spezifischen Osteoporosebehandlung im klinischen Alltag im Vergleich zur herkömmliche Knochendichtemessung mittels DXA auch mittels Osteosonometrie zuverlässig beurteilt werden kann. Verglichen wurden die zentral gemessene Knochenmineraldichte (LWS, Hüfte) mit den peripher erfassten Messwerten des quantitativen Ultraschalls unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren, u.a. Geschlecht, prävalente Frakturen, Glukokortikoid-Therapie, DXA-Messorte.
4. Voraussetzung für den Vergleich zweier Messverfahren zur Erfassung der Knocheneigenschaften ist eine standardisierte Datenerfassung. Bei dieser Studie wurde eine Systematik erst retrospektiv aufgebaut. Es besteht somit kein Anspruch auf Vollständigkeit.
5. Bei den anthropometrischen Maßen zeigten sich geringe positive Korrelationen sowohl zur Knochendichte als auch zu den Messwerten des quantitativen Ultraschalls. Zwischen dem Alter der Patienten und der Knochenmineraldichte sowie zwischen Alter und den QUS-Parametern bestand eine geringe inverse Korrelation.
6. Neben der Knochenmineraldichte müssen zur Bewertung des Frakturrisikos bei Osteoporosepatienten weitere Faktoren, z.B.: Immobilität, multiple Stürze, niedriger BMI, prävalente Frakturen berücksichtigt werden.

7. Patienten mit extravertebralen und axialen Frakturen wiesen im Vergleich zu den Patienten ohne bisherige Frakturen niedrigere Werte für SOS, BUA auf. QUS kann Patienten mit Frakturen von Patienten ohne Frakturen/ gesunden Kontrollpersonen abgrenzen.
8. Patienten mit axialen Frakturen wiesen höhere Knochendichtewerte auf als Patienten ohne Frakturen.
9. In dieser Studie zeigte sich fast stets zu Beginn eine Korrelationen zwischen der Knochendichte und den quantitativen Ultraschallwerten (SOS, BUA). Für die Diagnosestellung und ggf. für eine Therapieentscheidung kann der quantitative Ultraschall im klinischen Alltag eingesetzt werden.
10. Die Analyse des gesamten Datensatzes im Verlauf erbrachte eine signifikante stetige Zunahme der Knochenmineraldichte bis zu 3,7 % nach 3 Jahren. Die Ultraschalltransmissionsgeschwindigkeit (SOS) zeigte nur eine geringe signifikante Zunahme (0,14 %) mit dem Maximum nach 1 Jahr. Für die Ultraschallabschwächung (BUA) konnte während des gesamten Beobachtungszeitraum keine signifikante Veränderung nachgewiesen werden.
11. Bei Patienten, die mit der Basistherapie behandelt wurden, war eine signifikante Zunahme der SOS um 0,16 % nach 2 Jahren nachweisbar. Die BUA und die Knochendichte (g/cm^2) wiesen nicht-signifikante Veränderungen auf.
12. Unter der Therapie mit Bisphosphonaten und Basistherapie war die stärkste Zunahme der Knochendichte (5,15 %) nachweisbar und eine geringe Zunahme des SOS-Wertes. Für die Ultraschallabschwächung konnte keine signifikanten Veränderungen im Verlauf gefunden werden.
13. Der quantitative Ultraschall ist in der Beurteilung des Langzeitverlaufs und des Therapieerfolgs kaum verwertbar. Auch die DXA ist zur Überwachung des Therapieverlaufs nur bedingt geeignet. Bezüglich der Osteosonometrie sind größere Zeitabstände zur Feststellung individueller Unterschiede als bei der DXA erforderlich.

Dekan: Prof. Dr. med. E. Reisinger

Datum der Verteidigung: 11.05.2010

1. **Gutachter: Prof. Dr. med. R. Hampel**, Universität Rostock, Klinik für Innere Medizin, Abt. für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten
2. **Gutachter: PD Dr. med. H.-Chr. Schober**, Klinikum Südstadt Rostock, Klinik für Innere Medizin I
3. **Gutachter: Prof. Dr. med. W.J. Faßbender M.Sc.**, Hospital zum Hl. Geist Kempen, Abt. für Innere Medizin