

Aus dem Städtischen Klinikum München GmbH
Klinikum München Schwabing
Dritte Medizinische Abteilung
Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München
Chefarzt: Prof. Dr. E. Standl

**Osteoporosescreeing mit quantitativer Ultrasonometrie bei
Krankenhauspatienten**

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

vorgelegt von

Nicolle Windhager

aus

Kemnath

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Ludwig Schaaf

Mitberichterstatter: Prof. Dr. R. Bartl

Prof. Dr. K. Hahn

Dekan: Prof. Dr. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 27.04.2006

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Ludwig Schaaf für die Überlassung des Themas, die wertvollen Ratschläge und die konstruktive Kritik.

Großen Dank schulde ich zudem meiner Mitdotorandin Frau Christine Wieshuber für ihre Unterstützung und Motivation während der gemeinsamen Knochendichtemessungen an über 500 Patienten und Probanden. Wer hätte gedacht, dass wir dieses Ziel je erreichen!
Weiterhin danke ich Ihr für die zahlreichen Anregungen und abendfüllenden Diskussionen in den letzten Jahren, aber auch für die unendliche Geduld mit mir und mit meinen möglichen und unmöglichen Ideen während der Entstehung dieser Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Patienten und Probanden, die durch ihre Teilnahme diese Studie erst ermöglicht haben.

In diesem Zusammenhang gilt mein Dank allen Beteiligten des Schwabinger Krankenhauses, besonders der Dritten Medizinischen Abteilung, die mich bei der Patientenrekrutierung und bei allen logistischen Fragen und Problemen über das normale Maß hinaus behilflich waren. Zudem danke ich Frau Dr. Bruder von der Abteilung für Betriebsmedizin, ohne deren Engagement die Rekrutierung der Probanden der Kontrollgruppe deutlich schwieriger gewesen wäre.

Danke auch an Herrn Robert Rose, der mir bei der statistischen Auswertung mit vollem Eifer und unerschöpflichem Wissen zur Seite stand und an Herrn Dr. Michael Zitzmann für die Überlassung zusätzlicher Daten zur Vervollständigung der Kontrollgruppe.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Walter Rambeck, Tiermedizinische Fakultät der LMU und seiner Gattin Frau Dr. Brigitta Rambeck, die mich bei meiner Literaturrecherche und allen Problemen stets mit vielen wertvollen Ratschlägen unterstützt haben.

Zu guter letzt gilt mein Dank meiner Familie, allen voran meiner Mutter, die mir das Medizinstudium und diese Arbeit ermöglicht und während aller Höhen und Tiefen der letzten Jahre immer an mich geglaubt hat.

1	EINLEITUNG	3
2	FRAGESTELLUNGEN	3
3	THEORETISCHE GRUNDLAGEN	4
3.1	Grundlagen des Knochenstoffwechsels	4
3.1.1	Morphologie des Knochens	4
3.1.2	Zusammensetzung des Knochens	4
3.1.3	Knochenwachstum	6
3.1.4	Calciumhomöostase und endokrine Regulation	6
3.2	Krankheitskomplex Osteoporose	7
3.2.1	Definition	7
3.2.2	Einteilung von Osteoporose	9
3.2.3	Postmenopausale Osteoporose	10
3.2.4	Osteoporose des Mannes	11
3.2.5	Risikofaktoren	12
3.2.6	Genetik der Osteoporose	14
3.2.7	Prävalenz der Osteoporose	14
3.2.8	Gesundheitspolitische Bedeutung	15
3.3	Diagnostik osteoporotischer Veränderungen	15
3.3.1	Anamnese und körperliche Untersuchung	15
3.3.2	Bildgebende Verfahren	16
3.3.3	Histologie und biochemische Parameter des Knochenumbaus	19
3.4	Prävention und Therapie	24
3.4.1	Körperliche Aktivität und physikalische Maßnahmen	24
3.4.2	Calcium und Vitamin D	25
3.4.3	Osteoprotektive Medikamente	28
4	MATERIAL UND METHODEN	33
4.1	Patienten	33
4.2	Probanden	33
4.3	Datenerhebung	33
4.3.1	Stabilität und Objektivierbarkeit der Knochendichtemessung	33
4.3.2	Anamnese und körperliche Untersuchung	34
4.3.3	Labor	34
4.3.4	Knochendichtemessung	35
4.4	Statistische Auswertung	37

5	ERGEBNISSE	38
5.1	Patienten- und Probandendaten	38
5.2	Parameter der Knochendichte und Knochenstruktur	38
5.2.1	AD-SoS (Amplitude-depend Speed of Sound)	38
5.2.2	T-Score (Standardabweichung vom Mittelwert des Referenzkollektivs)	38
5.2.3	UBPI (Ultrasound Bone Profile Index)	39
5.3	Mittelwertsvergleiche der Knochenparameter	39
5.4	Einflussfaktoren	40
5.4.1	Nicht beeinflussbare Faktoren	40
5.4.2	Beeinflussbare Faktoren	44
6	DISKUSSION	45
6.1	Methodik	45
6.1.1	Studiendesign und Studiendurchführung	45
6.1.2	Anamnese und körperliche Untersuchung	45
6.1.3	Knochendichtemessung	46
6.2	Parameter der Knochendichte und Knochenstruktur	47
6.2.1	AD-SoS und T-Score	47
6.2.2	UBPI	47
6.3	Einflussfaktoren	47
6.3.1	Nicht beeinflussbare Faktoren	48
6.3.2	Beeinflussbare Faktoren	49
7	ZUSAMMENFASSUNG	52
8	LITERATURVERZEICHNIS	53
9	ANHANG	66
9.1	Anamneseerhebung - Fragebogen	66
9.2	Körperliche Untersuchung - Fragebogen	68

1 Einleitung

Die Osteoporose ist ein gesellschaftlich und ökonomisch prioritäres Gesundheitsproblem. Vereinfacht dargestellt beträgt in Europa die 10-Jahreswahrscheinlichkeit für morphometrisch nachweisbare Wirbelkörperverformungen für 50 – 80jährige Frauen etwa 10%, für Männer liegt sie bei etwa 6 %.

Die entsprechende Wahrscheinlichkeit für nichtvertebrale Frakturen beträgt etwa 19% bei Frauen und 7% bei Männern.

Schätzungen zufolge gehen bei peri- und postmenopausalen Frauen 50 – 80% und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr 30 – 70% aller Frakturen auf eine Osteoporose zurück.

Osteoporotische Frakturen führen nicht nur zu irreversiblen Einbussen an Lebensqualität und Behinderungen, sondern sie verursachen nach Schätzungen in Deutschland derzeit jährlich auch etwa 2,5 – 3 Mrd. Euro an direkten und indirekten Kosten. Hochrechnungen zufolge wird das Problem der Fragilitätsfrakturen in den kommenden Jahrzehnten aufgrund der demographischen Entwicklung an Brisanz um ein Vielfaches zunehmen. Aus diesem Grund hat die WHO die Osteoporose auf die Liste der 10 wichtigsten Erkrankungen gesetzt.

In den letzten Jahren sind diagnostische und therapeutische Verfahren entwickelt worden, die eine effektive und ökonomisch vertretbare Sekundärprävention der Osteoporose nach einer Fraktur sowie gezielte Maßnahmen bei Patienten mit einem sehr hohen Frakturrisiko ermöglichen. Von einer Umsetzung der Diagnostik- und Therapiemaßnahmen ließe sich sowohl eine Senkung der Frakturrate und der Folgeschäden, als auch der damit verbundenen Kosten erwarten. Bis heute gibt es allerdings im deutschsprachigen Raum kein standardisiertes Versorgungskonzept zur Sekundärprävention von osteoporotischen Frakturen und zur Identifikation von Hochrisikopersonen. Die Versorgung weist eine erhebliche Variabilität auf. Gründe hierfür sind u.a. widersprüchliche Aussagen zur Diagnostik und Therapie, sowie fehlende Zuständigkeiten und ein mangelndes Bewusstsein der einzelnen Fachrichtungen gegenüber diesem sehr komplexen Problem. Zusätzlich stellt die teilweise sehr eingeschränkte Vergütung ein Problem dar. Die Folge ist ein gleichzeitiges Vorliegen von Fehl-, Über-, und Unterversorgung der betroffenen Patienten (Pfeilschifter, 2003).

Die Osteoporose ist keine Erkrankung, die mit der Entwicklung einer erniedrigten Knochenmasse auch gleichzeitig zu einem typischen klinischen Beschwerdebild führt. Trotzdem ist sie bereits vor dem Eintritt einer Fraktur als Krankheitsentität einzuordnen. Ohne klinische Symptomatik ist aber die Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der Osteoporose auf Screening – Untersuchungen angewiesen (Felsenberg, 2001).

2 Fragestellungen

Ziel der vorliegenden Studie war es, an einem durchschnittlichen Krankenkollektiv von hospitalisierten Personen zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr, bei denen keine verminderte Knochenmasse bekannt war, ein Osteoporose – Screening mittels Ultraschall durchzuführen.

Anhand der erhobenen Daten sollte festgestellt werden, wie viele Personen eine verminderte Knochendichte aufweisen.

Zusätzlich wurde untersucht, ob das Ultraschallgerät Bone Profiler der Firma I.G.E.A. bezüglich seiner Handhabung im klinischen Alltag für Screening-Untersuchungen geeignet ist.

3 Theoretische Grundlagen

3.1 Grundlagen des Knochenstoffwechsels

Der Knochen ist das am höchsten differenzierte mesenchymale Gewebe und erfüllt, neben seiner Funktion als Stütz- und Halteapparat, auch die wichtige Aufgabe der Speicherung von Kalzium und Phosphat im Mineralhaushalt des Körpers. Die Beanspruchung des Knochens und seine Struktur stehen in einer engen Wechselbeziehung (Adler, 1997).

3.1.1 Morphologie des Knochens

Der Knochen des Erwachsenen gliedert sich in eine äußere Rinde (Kompakta, Kortikalis) und ein inneres Bälkchensystem (Spongiosa, trabekulärer Knochen).

Die Stütz- und Haltefunktion des Knochens wird hauptsächlich durch die Kompakta, die 80% des menschlichen Skeletts ausmacht, übernommen. Sie besteht aus Lamellenknochen, die eine große Widerstandsfähigkeit gegenüber Druck-, Zug- und Scherkräften besitzt. Mehrere bis zu sieben Mikrometer dicke Schichten lagern sich konzentrisch um längsgerichtete Hohlräume (Havers-Kanäle). Die Kanäle führen Blutgefäße und sind untereinander querverbunden (Volkmann-Kanäle).

Da jede Änderung der physiologisch einwirkenden Kräfte innerhalb kurzer Zeit einen Knochenumbau nach sich zieht, spiegelt die unterschiedliche Dicke des Knochens die mechanische Beanspruchung am jeweiligen Ort wider.

Zusätzlich zur stabilisierenden Außenstruktur schützt die Kortikalis den Markraum und die darin befindliche Spongiosa.

Die Spongiosa stellt ein dreidimensional verzweigtes trabekuläres Netzwerk dar, dessen Trabekel entlang der Hauptspannungslinien (Druck und Zug) angeordnet sind. Sie nimmt blutbildendes Knochenmark, Fettgewebe und Gefäße in sich auf und hat daher überwiegend metabolische Funktion.

Aufgrund ihrer Trabekelstruktur bildet sie eine große Oberfläche aus, an der pathologische Veränderungen des Knochens häufig zuerst beobachtet werden können. Das Innere des Knochens enthält keine sensiblen Nervenfasern, daher erzeugen pathologische Prozesse in diesem Bereich (Osteomyelitis, Tumoren) keine Schmerzen. Der Knochenschmerz wird stets durch Reizung des sensibel innervierten Periosts verursacht (Adler, 1998).

Das Periost bildet die Außenseite des Knochens. Es enthält Blut- und Lymphgefäße sowie vorwiegend sensible Nervenfasern.

Der strukturelle Aufbau des Knochens mit einem äußeren dichten Gewebe und einem inneren trabekulären Netzwerk ermöglicht eine optimale mechanische Belastbarkeit und metabolische Funktionalität bei minimalem Gewicht. Dieses Bauprinzip wird auch als Leichtbauweise des Knochens bezeichnet (Schnittler und Drenckhahn, 1994).

3.1.2 Zusammensetzung des Knochens

Die Bestandteile des Knochens sind anorganische Matrix, organische Matrix, Zellen und Wasser.

Anorganische Matrix

Die anorganischen Bestandteile machen etwa 65% des Knochengewebes aus und bestehen hauptsächlich aus Kalziumphosphat und einem geringen Teil Kalziumkarbonat. Zusammen bilden sie Hydroxylapatitkristalle $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ aus, die entlang der Kollagenfibrillen eingebaut werden. Auf diese Weise sind 99% des Kalziums im Knochen gespeichert.

Daneben finden sich in wesentlichen Anteilen noch Magnesium, Kalium, Chlor, Eisen, Natrium, Fluor und Strontium, die entweder in das Kristallgitter integriert oder an die Oberfläche adsorbiert sind (Gehorn-Robey, 1995).

Organische Matrix

Die organische Matrix besteht zu 90% aus Kollagen (überwiegend Typ 1) und zu 10% aus nichtkollagenen Proteinen und Lipiden.

Die hohe Stabilität des Moleküls entsteht durch die Verdrillung der Vorläuferketten zu einer Triplehelix und der Ausbildung von Disulfidbrücken (Drenckhahn und Kugler, 1998) und Quervernetzungen, den Kollagen-Crosslinks. Wird Knochen abgebaut, gelangen diese Kollagen-Komponenten in die Zirkulation und können in Serum und Urin gemessen werden.

Zu den nichtkollagenen Bestandteilen gehören Osteonektin, Osteocalcin, Sialoprotein, Phosphoproteine und weitere Proteine in geringen Anteilen.

Zellen

Im Knochen können fünf Zelltypen unterschieden werden: Präosteoblasten, Osteoblasten, Osteozyten, Osteoklasten und endostale Belegzellen. Die Einteilung erfolgt nach ihrer Herkunft und Funktion.

Präosteoblasten, die Stammzellen der Knochenzellen, entstehen aus undifferenzierten Mesenchymzellen, die stets im Knochen vorhanden sind. Sie teilen sich mitotisch und reifen zu Osteoblasten.

Die Funktion der Osteoblasten besteht im Aufbau von Knochengewebe. Sie sezernieren Kollagen und eine glykoproteinhaltige Grundsubstanz. Dieses organische Gerüst des Knochens, das Osteoid, wird anschließend mineralisiert. Hierfür nehmen die Osteoblasten Kalzium auf und geben es an das Osteoid ab. Durch Zellausläufer stehen sie mit den Osteozyten in Verbindung und werden nach Einbau in das Knochengewebe zu Osteozyten umgewandelt.

Osteozyten liegen in kleinen Lakunen, die von mineralisiertem Zwischengewebe umgeben sind. Sie bilden den Hauptbestandteil des vollständig ausgereiften Knochens. Über Anastomosen und Kanalikuli sorgen sie für den Stoffaustausch des Knochengewebes. Jugendliche Osteozyten setzen den Knochenanbau fort. Alte Osteozyten haben vorwiegend osteolytische Aktivität. Eine Schlüsselrolle wird den Osteozyten bei der Umsetzung von mechanischer Belastung in eine veränderte Knochenformation und -resorption zugeschrieben (Martin, 1993; Adler, 1998).

Die Osteoklasten sind Abkömmlinge des hämatopoetischen Systems, wobei Monozyten als Vorläuferzellen betrachtet werden. Die bis zu 100 µm großen, vielkernigen Riesenzellen entstehen durch asynchrone Fusion, sind amöboid beweglich und liegen in den sogenannten Howship'schen Lakunen (Knocheneinbuchtungen) an der Knochenoberfläche und an den Enden von Knochenbälkchen. Dort werden H^+ - Ionen und proteolytische Enzyme wie Kathepsin und Kollagenasen sezerniert, die die anorganische Matrix auflösen bzw. die organische Matrix spalten.

Ein für Osteoklasten charakteristisches Enzym ist die tartratresistente saure Phosphatase (TRAP), die als Marker der Knochenresorption Verwendung findet.

Endostale Belegzellen (lining cells) kleiden als wesentlicher Bestandteil des Endostes den Knocheninnenraum aus. Sie bilden einen endostalen Membranüberzug, eine Art Blut-Knochenschranke und dienen als Ionenbarriere bei der Aufrechterhaltung der

Kalziumhomöostase. Außerdem spielen sie eine Rolle bei der Knochenresorption durch Osteoklasten. Sie entfernen nichtmineralisierte Kollagenfibrillen von der Knochenoberfläche bevor sich der Osteoklast anlagert (Everts et al., 2002).

3.1.3 Knochenwachstum

Das Skelettsystem des Menschen ist in der Lage sich im Laufe des Lebens an verschiedene mechanische Belastungen anzupassen. Das Knochengewebe unterliegt einer ausgewogenen Teilresorption von bereits gebildetem Knochen, bei gleichzeitiger Knochenneubildung. Auf diese Weise bleiben Form und Funktion auch während des Wachstums erhalten. Außerdem werden beim Knochenumbau (bone turnover) ständig Ionen in die Blutzirkulation freigesetzt und wieder in den Knochen eingebaut. Dadurch spielt der Knochenumbau eine zentrale Rolle bei der Regulation der Kalziumhomöostase.

Während der Wachstumsphase verändert der Knochen seine Größe und Form, was als *modeling* bezeichnet wird. Sowohl die Knochenformation als auch –resorption findet parallel im gleichen Knochen statt. Dies ermöglicht eine dynamische Verformung und einen Zuwachs an Knochenmasse bei erhaltener Stabilität und Funktion.

In Anpassung an veränderte mechanische und biologische Anforderungen wird das Knochengewebe zeitlebens erneuert. Dieser als *bone remodeling* bezeichnete Vorgang, der bereits im ersten Lebensjahr beginnt läuft kontinuierlich im gesamten Skelett ab und wird durch Umbaueinheiten bewerkstelligt.

Die Faktoren des *bone remodeling* sind:

- die Knochenresorption durch Osteoklasten
- die Knochenformation durch Osteoblasten
- das Gleichgewicht zwischen Knochenabbau und –anbau
- die Zahl der Umbaueinheiten (*bone remodeling units*)

Der Nettoeffekt des Knochenumsatzes, *bone turnover*, ist somit eine abgeleitete Größe aus der mittleren Balance von An- und Abbau und der Zahl der Umbaueinheiten (Seibel und Kraenzlin, 1995).

Zur Aufrechterhaltung einer konstanten Knochenmasse beim gesunden Erwachsenen sind die Vorgänge von Knochenformation und –resorption eng aneinander gekoppelt (*coupling*). Der Knochenumbau findet beim adulten Menschen an allen kortikalen, trabekulären, periostalen und endostalen Oberflächen statt, während der Knochenaufbau auf periostale und endostale kortikale Oberflächen beschränkt ist (Adler, 1997). Ca. 80% der Umbauvorgänge finden im trabekulären Knochen statt, der nur etwa 20% der gesamten Knochenmasse ausmacht. Dies erklärt warum sich pathologische Veränderungen des Knochenstoffwechsels zuerst am trabekulären Knochen manifestieren.

Innerhalb von 40 – 50 Jahren wird das Skelett vollständig erneuert, wobei die jährliche Umsatzrate des Knochens etwa 2% beträgt. Gerät dabei das Verhältnis von Knochenformation und –resorption aus dem Gleichgewicht, kann eine Osteoporose resultieren (Dempster, 1995).

3.1.4 Calciumhomöostase und endokrine Regulation

Calciumionen sind nicht nur Hauptbestandteil von Knochen und Zähnen, sie spielen auch eine essentielle Rolle bei vielen lebenswichtigen Vorgängen, wie z.B. der Blutgerinnung, der Übertragung neuromuskulärer Impulse, der Funktion von Zellmembranen und der Muskelkontraktion. Aus diesem Grund wird der Serumkalziumspiegel des Menschen möglichst konstant in einem Bereich von 2,20-2,65 mmol/l reguliert. Die durchschnittliche

Kalziummenge eines erwachsenen Organismus beträgt etwa 1200g, wobei sich über 99% im Skelett und nur 0,1-0,2% im Extrazellulärraum befinden. Im Serum liegt Kalzium zu 50% in freier oder ionisierter und damit biologisch aktiver Form vor, 40% sind an Proteine und 10% in Komplexen (Phosphat, Citrat, Bikarbonat) gebunden. Der ständige physiologische Knochenumbau, der in der Spongiosa siebenmal schneller vor sich geht als in der Kompakta, dient durch die Freisetzung von Ionen der Regulation des Mineralhaushaltes.

Die Kalziumhomöostase wird weitgehend durch Parathormon (PTH), Vitamin D und Kalzitinin reguliert. Eng aufeinander abgestimmt, tragen Skelett, Niere und Darm zur Aufrechterhaltung der normalen Kalziumionenkonzentration im Plasma bei.

Die Ausschüttung von Parathormon wird durch eine erniedrigte Kalziumionenkonzentration im Blut stimuliert.

Parathormon hat im Wesentlichen drei Effekte:

- Es aktiviert direkt die Osteoklasten und bewirkt dadurch einen Anstieg der Knochenresorption und eine Freisetzung von Kalzium- und Phosphationen ins Blut.
- In der Niere fördert es die tubuläre Rückresorption von Kalziumionen und die Elimination von Phosphationen.
- Vitamin-D-Metaboliten werden unter Einfluss von Parathormon in der Niere zu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ hydroxyliert, das eine indirekte Steigerung der intestinalen Kalziumabsorption bewirkt.

Bei hoher Kalziumionenkonzentration im Blut wird die PTH-Sekretion inhibiert, was den physiologischen Reiz für den PTH-Antagonisten Kalzitinin darstellt.

Kalzitinin hemmt die Knochenresorption und fördert den Einbau von Kalzium in den Knochen. Oberstes Ziel ist dabei die Erhaltung des Kalziumspiegels im Normbereich, wodurch eine Kalzium-defizitäre Situation im Knochen resultieren kann.

3.2 Krankheitskomplex Osteoporose

3.2.1 Definition

Ende des 19. Jahrhunderts führten Pathologen erstmals den Begriff Osteoporose in seiner heutigen Bedeutung in die medizinische Wissenschaft ein, um die Krankheitsbilder der physiologischen Altersosteopenie, der Osteomalazie und der Osteoporose zu unterscheiden (Pommer, 1885). Die ersten bahnbrechenden klinischen Untersuchungen über die postmenopausale Osteoporose stammen von Albright (Albright et al., 1940).

Die Consensus Development Conference on Osteoporosis einigte sich 1993 in Hongkong auf eine Definition, die die Vielfalt der skelettalen und extraskelettalen Frakturursachen berücksichtigt:

„Die Osteoporose ist eine Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und durch eine Störung der Mikroarchitektur des Knochengewebes mit daraus resultierender erhöhter Knochenbrüchigkeit und steigendem Frakturrisiko charakterisiert ist“ (Consensus Development Conference, 1993).

Die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie fügte dieser Definition noch hinzu, dass zwei Formen der Osteoporose unterschieden werden können, nämlich diejenige mit hohem Knochenumsatz (high turnover, Spongiosaverlust > 3% pro Jahr) und diejenige mit niedrigem Knochenumsatz (low turnover, Spongiosaverlust < 3% pro Jahr) (Mehl et al., 2002).

Unter Osteopenie versteht man eine geringe, aber deutlich messbare Abnahme der Knochenmasse. Sie kann als physiologische senile Skelettatrophie, als Vorstufe einer Osteoporose oder aufgrund von renalen und intestinalen Störungen auftreten. Um die Knochendichte eines Individuums zu quantifizieren und einer Diagnose zuordnen zu können,

wurde versucht, die Osteoporose über Knochendichtemesswerte zu definieren. Als Vergleichswert kann sowohl die sogenannte *peak bone mass*, d.h. die durchschnittliche maximale Knochendichte gesunder Erwachsener im Alter zwischen 20 und 30 Jahren als auch die durchschnittliche Knochendichte einer gleichaltrigen Vergleichspopulation herangezogen werden.

Auf dieser Grundlage führte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) 1994 folgende Klassifikation ein (Tabelle 1):

- **Osteopenie:** Erniedrigung des Knochenmineralgehaltes oder der Knochendichte von mehr als 1,0 bis 2,5 Standardabweichungen (SD) unter den statistischen Mittelwert für junge gesunde Erwachsene (T-Wert)
- **Osteoporose:** Knochenmassenverlust von mehr als 2,5 SD unter den statistischen Mittelwert für junge gesunde Erwachsene (T-Wert)

Tabelle 1: Osteoporosestadien [definiert nach der Abweichung vom Mittelwert der Standardabweichung der Knochendichte junger gesunder Erwachsener (20-30 Jahre) (T-Score) – (WHO, 1994)]

Osteoporosestadium	Knochendichte (T-Score)
Normalbefund	Knochenmineralgehalt (0 bis -1,0 SD)
Osteopenie	Knochenmineralgehalt vermindert, keine Frakturen, (-1,0 bis -2,5 SD)
Osteoporose präklinisch	Knochenmineralgehalt vermindert, keine Frakturen, (> -2,5 SD)
Osteoporose klinisch	Knochenmineralgehalt vermindert, Wirbelfrakturen ohne adäquates Trauma, (> -2,5 SD)

Die Problematik dieser Definition besteht darin, dass sie nur für die Dualröntgenabsorptiometrie (DXA) an Femur und Lendenwirbelsäule, für postmenopausale Frauen und Kaukasier aufgestellt wurde. Für alle anderen Bevölkerungsgruppen und Verfahren ist zunächst unklar, ob diese Definition angewendet werden kann. Nimmt man einen Schwellenwert von -2,5 SD für die Klassifizierung einer Osteoporose für alle Verfahren an, so wäre der Anteil der Bevölkerung, der als osteoporotisch diagnostiziert würde, sehr unterschiedlich. Er würde vermutlich von über 50% für die Quantitative Computertomographie (QCT) der Lendenwirbelsäule bis hin zu unter 10% für bestimmte Ultraschallverfahren am Kalkaneus reichen. Somit wird klar, dass zumindest ein einheitlicher Schwellenwert von -2,5 SD unzulässig ist (Glüer und Barkmann, 2001). Insgesamt muss man zwischen dem prognostischen und diagnostischen Nutzen der Knochendichtemessung unterscheiden. Diagnostisch erlaubt sie eine Aussage über die An- bzw. Abwesenheit der Krankheit, je nach gewähltem Schwellenwert. Als prognostisches Instrument kann sie die zukünftige Wahrscheinlichkeit des Knochenbruchrisikos angeben (Kanis et al., 1994).

3.2.2 Einteilung von Osteoporose

Der Krankheitskomplex der Osteoporose kann in generalisierte und lokale Osteoporosen unterteilt werden. Lokale Osteoporosen entstehen z.B. bei rheumatoider Arthritis oder infolge der Immobilisation einer Extremität. Die systemischen Osteoporosen unterteilt man hinsichtlich ihrer Ursachen in primäre und sekundäre Osteoporosen (Tabelle 2).

Osteoporosen, bei denen weder auslösende Erkrankungen noch verursachende Mechanismen vorhanden sind, werden als primär bezeichnet.

Eine Form, die bei Kindern und Erwachsenen beiderlei Geschlechts und normaler Gonadenfunktion auftritt, wird idiopathische Osteoporose genannt.

Die Osteoporose Typ I tritt bei Frauen nach der Menopause oder nach beidseitiger Ovariectomie auf und ist durch ein Östrogendefizit verursacht. Es kommt zu einem beschleunigten und disproportionalen Verlust von trabekulärem Knochen. Frakturen der Wirbelkörper und des distalen Radius sind häufige Komplikationen.

Die Osteoporose Typ II tritt hauptsächlich nach Vollendung des siebzigsten Lebensjahres auf und stellt den altersabhängigen Knochenmassenverlust der senilen Osteoporose dar. Es kommt zu einer Abnahme von trabekulärem und kortikalem Knochen, was Frakturen des Schenkelhalses, des proximalen Humerus, der proximalen Tibia und des Beckens nach sich ziehen kann.

Pathogenetische Ursache für den senilen Knochenmassenverlust sind im Wesentlichen zwei Mechanismen. Zum einen sinkt im Alter die renale 1- α -Hydroxylase-Aktivität, worauf der Organismus mit einer erhöhten Parathormonsekretion reagiert, um die Serumspiegel von Kalzium und aktivem 1- α ,25-Dihydroxy-Vitamin-D₃ aufrecht zu erhalten. Ein erhöhter Parathormonspiegel führt langfristig zu einem erhöhten Knochenstoffwechsel (bone turnover).

Hinzu kommt zweitens, dass die Osteoblasten mit zunehmendem Alter insuffizient werden.

Bei sekundären Osteoporosen ist die spezifische Ätiologie bekannt. Häufige Ursachen sind endokrinologische Grunderkrankungen, wie Hypogonadismus, Hyperthyreose oder primärer Hyperparathyreoidismus. Im fortgeschrittenen Alter treten jedoch häufig Kombinationen aus verschiedenen Grunderkrankungen, Risikofaktoren und Medikamenten auf.

Tabelle 2: Übersicht über verschiedene Formen und Ursachen der generalisierten Osteoporose (abgeändert nach: Kraenzlin, 1995; Arbeitsgruppe Osteoporose München, 1996)

Primäre Osteoporose	Idiopathische Osteoporose (juvenil, adult, prämenopausal, präsenil) Typ 1: Postmenopausal Osteoporose Typ 2: Senile Osteoporose
Sekundäre Osteoporose	Endokrinopathien Gastrointestinale Erkrankungen Neoplasien Immobilisation Medikamente Transplantationsosteoporose

3.2.3 Postmenopausale Osteoporose

Albright et al. konnten bereits 1940 bei Frauen eine mit der Menopause zusammenfallende Beschleunigung der Knochenverlustrate feststellen (Albright et al., 1940).

Der physiologische Abfall des 17- β -Östradiolspiegels im Serum, im Rahmen der abnehmenden Ovarialfunktion während der Menopause, hat schwerwiegende Auswirkungen auf den weiblichen Organismus und speziell auf den Knochenstoffwechsel.

An der Wirbelsäule beginnt die Knochendichteabnahme etwa 1,5 Jahre vor dem Eintritt in die Menopause und erreicht in den darauf folgenden 8 Jahren bis zu 10,5% der ursprünglichen Knochendichte. An der Hüfte lässt sich bereits 2-3 Jahre vor dem Eintritt in die Menopause eine Knochendichteabnahme von 0,5% pro Jahr feststellen, die sich nach der Menopause weiter fortsetzt und die ursprüngliche Knochendichte um 5-7% reduzieren kann. Um das siebzigste Lebensjahr setzt zusätzlich der Knochenmassenverlust der senilen Altersosteoporose ein. Diese beiden Effekte bewirken, dass manche Frauen bis zu einem Drittel ihrer maximalen Knochenmasse im Zeitraum zwischen Menopause und achtzigstem Lebensjahr verlieren (Gallagher et al., 2002).

Der Östrogenmangel führt zu einem *high-turnover* im Knochengewebe, d.h. die Aktivierungsfrequenz der *bone remodeling units* nimmt zu, wodurch der osteoklastäre Knochenabbau überwiegt. Dadurch steigt nicht nur die Anzahl der Resorptionslakunen auf der Knochenoberfläche an, auch ihre Tiefe und Ausdehnung nimmt zu. Außerdem entwickelt sich eine Störung im Zusammenspiel von resorptiven und formativen *Remodelingphasen* (coupling) dahingehend, dass der Knochenresorption nicht immer eine Knochenformation folgt (Jordan et al., 2000).

Charakteristisch für die Phase des östrogendefizitären Knochenabbaus, ist das Auftreten von isolierten Trabekeln in der Spongiosa, die ihre Verbindung zu anderen Trabekeln verloren haben. In histomorphometrischen Auswertungen von Knochenbiopsien stellen sich diese Trabekel als sogenannte *isolated profiles* dar. Durch die veränderte Mikroarchitektur des Knochengewebes vergrößert sich die Oberfläche, an der *remodeling* Prozesse stattfinden können. Daraus resultiert der Verlust der trabekulären Anbindung (*connectivity*) und das Auftreten von *isolated profiles*.

Die beschriebenen Veränderungen führen zu einem Verlust an Knochenmasse, zu Störungen der Knochenstruktur und zu einem erhöhten Frakturrisiko.

Weiterhin kommt es aufgrund des verstärkten Kalziumausstroms aus dem Knochen zu einer Verminderung der Parathormonproduktion und zu einer Aktivitätsminderung der 1- α -Hydroxylase der Niere, wodurch weniger aktives Vitamin D₃ gebildet wird. Dies führt zu einer verminderten Kalziumresorption aus dem Dünndarm mit anschließend negativer Calciumbilanz. Frauen in der Postmenopause verlieren täglich bis zu 60mg Kalzium, verglichen mit einem täglichen Kalziumverlust von 20mg vor der Menopause (Marcus, 2002). Zusätzlich sinkt, verursacht durch den Östrogenmangel, die Freisetzung von Calcitonin aus den C-Zellen der Schilddrüse.

Ist bei prämenopausalen Frauen der 17- β -Östradiolspiegel erniedrigt, wie z.B. bei Anorexia nervosa, Turner Syndrom, Bulimie oder durch hyperprolaktinämische Amenorrhoe bei Hochleistungssportlerinnen, so wird ebenfalls eine erniedrigte Knochenmasse beobachtet (Munoz et al., 2002). Unterzieht sich eine Frau in den ersten Jahren nach der Menopause einer beidseitigen Ovariectomie, nimmt die Knochenmasse schneller ab, als bei erhaltenen Ovarien mit eingeschränkter Funktion. Diese zusätzlich beschleunigte Abnahme der Knochendichte lässt sich durch die Eliminierung der residuellen Steroidsekretion erklären (Wahab et al., 1997).

Neben der direkten Wirkung der Östrogene auf den Knochenmetabolismus wirkt sich ihr Verlust auch auf die Muskulatur aus, indem der anabole Effekt reduziert wird. Durch die abnehmende Muskelkraft, setzt ein auf biomechanischen Veränderungen basierender Knochenabbau ein.

Die klinische Ausprägung der Osteoporose reicht vom Auftreten chronischer Rückenschmerzen bis hin zu Frakturen und daraus resultierender zunehmender Immobilität. Typisch für die postmenopausale Osteoporose (Typ 1) sind Impressionsfrakturen der Wirbelkörper, die zusammen mit chronischen Rückenschmerzen entweder als akutes schmerzhaftes Ereignis oder als schleichende Erkrankung in der Summierung von Mikrofrakturen der Spongiosabälkchen in Erscheinung treten. Später treten häufig Frakturen des Oberschenkels, der Hüfte und des distalen Radius auf, die auf eine zusätzliche senile Altersosteoporose hinweisen (Typ 2).

3.2.4 Osteoporose des Mannes

Auf Osteoporose zurückzuführende Frakturen und deren Auswirkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen, sind allgemein bekannte Probleme in der Therapie postmenopausaler Frauen. Nahezu alle therapeutischen Studien zur Osteoporose, die den Ansprüchen einer evidenzbasierten Medizin genügen, sind bei postmenopausalen Frauen durchgeführt worden. Auch die Kriterien, die mittels Knochendichtemessung bei Frauen und Männern zur Diagnose der Osteoporose herangezogen werden, sind primär für das weibliche Geschlecht entwickelt worden.

Tatsächlich sind osteoporotische Frakturen bei Männern nicht selten, und die steigende Lebenserwartung lässt eine weitere Zunahme befürchten (Rizzoli et al., 2001).

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Osteoporose für 25-30% aller Hüftfrakturen bei Männern verantwortlich ist und dass fast 5% der über 50jährigen Männer eine Knochendichte aufweisen, die mehr als 2,0 Standardabweichungen unterhalb der Norm für junge gesunde Erwachsene liegt (Ray et al. 1997; Looker et al., 1997) .

Laut Melton und Mitarbeiter besteht für kaukasische Männer ein Risiko von 13-19% an einer Osteoporose der Hüfte, der Wirbelsäule oder des distalen Radius zu erkranken (Melton et al., 1998).

Bei Männern gibt es keinen Faktor, vergleichbar mit der Menopause bei der Frau, der den zunehmenden Knochenmassenverlust im Alter erklären könnte. In Analogie zum Östrogenmangel der Frau werden beim Mann sinkende Werte des freien Testosterons mit einer abnehmenden Knochenmasse im höheren Lebensalter in Zusammenhang gebracht. Zusätzlich wird der Einfluss der androgenen- und altersabhängigen Muskelkraft als indirekter Faktor betrachtet (Orwoll et al., 1995). Darüber hinaus sind für die Pathogenese der männlichen Osteoporose auch Östrogene und Wachstumsfaktoren bedeutsam. Ein relatives Defizit der gonadalen Hormone zusammen mit einer Reduktion von lokalen Wachstumsfaktoren führt am Knochengewebe zu einer Abnahme von Anzahl und Aktivität der Osteoblasten. Letztlich kommt es ebenso wie bei Frauen im höheren Lebensalter zu einer verminderten Vitamin D Produktion und daraus resultierend zu einer sinkenden Calciumabsorption (Kurland et al., 1997).

Obwohl sich die Ätiologie der Osteoporose bei Frauen und Männern unterscheidet, sind die zugrundeliegenden Pathomechanismen die selben. Es entsteht eine absolut oder relativ zur Knochenformation steigende Knochenresorption, die zum Knochenmassenverlust führt (Kap. 3.1.3.).

Frauen und Männer verlieren im Laufe ihres Lebens prozentual annähernd die gleiche Menge an Knochensubstanz, mit Ausnahme des distalen Radius, an dem die Knochendichte bei Frauen um 50% mehr abnimmt. Trotz des vergleichbaren Knochenmassenverlustes bei beiden Geschlechtern leiden deutlich mehr Frauen an Osteoporose. Dies lässt sich durch die um 12-25% höhere Ausgangsknochendichte (peak bone mass) bei Männern erklären. Eine Ausnahme stellt lediglich die Wirbelsäule dar, die bei Männern nur eine um 2,5% höhere Knochendichte aufweist als bei Frauen (Warming et al., 2002). Im Hinblick auf nachfolgende Mortalität und Lebensqualität, wird die Schenkelhalsfraktur als die gravierendste osteoporotische Fraktur angesehen. Nach Berechnungen von Cooper et al. traten 1990 weltweit 1,7 Millionen Schenkelhalsfrakturen bei Männern auf und ein Anstieg auf 6,6 Millionen wird für das Jahr 2050 prognostiziert (Cooper et al., 1992). Geschlechtsspezifische Risikofaktoren für Männer gibt es kaum, lediglich das Symptom „Hyperkalzurie“ wurde bisher überwiegend beim männlichen Geschlecht festgestellt (Cortet et al., 2001).

Im Vergleich zu den heute vorliegenden Erkenntnissen zur Prävention und Therapie der Osteoporose bei der Frau, sind die vorhandenen Daten für das männliche Geschlecht ungenügend. Da ein mit der Menopause vergleichbares Ereignis beim Mann fehlt, ist die Prophylaxe der primären Osteoporose nicht in gleichem Maße möglich wie bei der Frau. Erst wenn z.B. eine relevante genetische Risikokonstellation definiert werden kann, erscheint eine systematische Prävention vorstellbar. Therapeutische Empfehlungen basieren daher auf Erfahrungen, die bei Frauen oder gemischten Kollektiven gewonnen wurden, wobei die Gültigkeit der Diagnosekriterien der Knochendichtemessungen für Männer in gleichem Maße zu gelten scheint (Selby et al., 2000).

3.2.5 Risikofaktoren

Nicht jeder Mensch erkrankt im Alter an Osteoporose. Einer der wichtigsten Faktoren des Krankheitsgeschehens ist die maximale Knochenmasse (peak bone mass), die junge gesunde Erwachsene im Alter zwischen 20 und 30 Jahren erreichen. Sie stellt ein Knochenmassenguthaben dar, das größtenteils genetisch determiniert ist und im Alter mehr oder weniger langsam abgebaut wird. Unabhängig von ihrem absoluten Wert in der Jugend, nimmt die Knochendichte bei allen Menschen im Alter kontinuierlich ab. Somit ist die absolute Knochendichte im Alter und damit das Osteoporoserisiko von der maximalen Knochendichte und dem altersentsprechenden Knochenmassenverlust abhängig. Langzeitstudien haben gezeigt, dass eine hohe Knochendichte vor der Pubertät mit einem deutlich höheren Knochenzuwachs während der Pubertät vergesellschaftet ist, sodass spätere Hochrisikopatienten eventuell schon in jungen Jahren ermittelt werden könnten (Dertina et al.,

1998). Neben der genetischen Disposition, von der die Knochendichte zu ca. 75% bestimmt wird (Heaney et al., 2000), existieren weitere Risikofaktoren, die in Tabelle 3 dargestellt sind.

Tabelle 3: Risikofaktoren der Osteoporose für Frauen und Männer (nach Kanis et al., 1997; Slemenda und Lips, 1996)

- **Familiäre Osteoporosebelastung:**
Osteoporose der Eltern oder Großeltern
Weiße und asiatische Rasse
Genetisch bedingte Vitamin-D-Rezeptor-Mutation
- **Gonadeninsuffizienz:**
Angeboren (z.B. Turner-Syndrom)
Nach beidseitiger Gonadenentfernung
Späte Menarche (> 15. Lebensjahr)
Frühe Menopause (< 45. Lebensjahr)
Nach Strahlenbehandlung
Medikamentös (GnRH-, LHRH-Analoga, Chemotherapie)
Bei Hyperprolaktinämie
Bei Anorexia nervosa
Amenorrhoe länger als sechs Monate außerhalb einer Schwangerschaft
- **Grundkrankheiten:**
Hyperkortisolismus (Morbus Cushing)
Hyperthyreose
Hyperparathyreoidismus
Diabetes mellitus
Akromegalie
Niereninsuffizienz
Chronische Polyarthrit
Bulimie/Anorexia nervosa
Malabsorption, Malassimilation
Laktose-Intoleranz
Leberzirrhose
Morbus Crohn/Colitis ulcerosa
Zustand nach Magen-/ Dünndarmresektion
Multiples Myelom
Knochenmetastasen
- **Therapie länger als sechs Monate mit:**
Kortikosteroiden
Heparin
Antikonvulsiva/Lithium
Phosphat-bindenden Antazida
TSH-Suppressiva
Zytostatika
- **Ernährung:**
Kalzium-, Eiweiß- und Vitamin-D-Mangel
Phosphat-reiche Ernährung
Alkoholabusus

- **Immobilisation / Inaktivität:**
Bettlägrigkeit
Para-/Hemiplegie
Schmerz
Depression
Raumfahrt
- **Andere Faktoren:**
Z.n. atraumatischer Wirbelkörperfraktur
Niedrige maximale Knochenmasse (peak bone mass)
Zierlicher Körperbau (BMI <19kg/m²)
Kinderlosigkeit
Nikotinabusus
Laxantienabusus

3.2.6 Genetik der Osteoporose

Knochendichte (bone mineral density) und maximale Knochenmasse (peak bone mass) sind neben bekannten Einflussparametern wie Ernährung, körperliche und hormonelle Aktivität (Heaney, 2000; Cummings und Melton, 2002) und Medikamenteneinnahme (Tannirandorn und Epstein, 2000) hochgradig genetisch determiniert. In Zwillingsuntersuchungen wurden 70 bis 80% der Variabilität genetischen Einflüssen zugeschrieben (Arden et al., 1996; Flicker et al., 1997). Bei Geschwister- und Nachkommenschaftsstudien geht man davon aus, dass 50 bis 60% der Knochenstruktur genetisch determiniert sind (Danielson et al., 1999).

Hieraus lässt sich der Schluß ziehen, dass auch die Osteoporose hochgradig genetisch beeinflusst wird.

Von den sogenannte „candidate genes“, die für die Osteoporose ermittelt wurden, konnte jedoch bisher noch keines definitiv zugeordnet werden.

Das gut erforschte Vitamin D-Rezeptor Gen beispielsweise korreliert in vielen Studien mit der Knochendichte (Peacock et al. 2002), es ist jedoch auch mit Parametern wie Eintritt der Menarche, Blutdruck, Typ 1 Diabetes und Prostata-, Mammakarzinom vergesellschaftet (Peacock et al., 2002).

3.2.7 Prävalenz der Osteoporose

Die Osteoporose ist heute mit Millionen betroffener Patienten ein weltweites Gesundheitsproblem und wurde von der WHO als eine der zehn wichtigsten Volkskrankheiten eingestuft (Kanis, 1994). Neben länderbezogenen Schwankungen und einem deutlichen Nord-Süd-Gefälle in Europa, ist die Prävalenz der Osteoporose auch von der ethnischen Zugehörigkeit abhängig. Die höchste Prävalenz findet man bei der kaukasischen und der asiatischen Rasse, die niedrigste bei Schwarzen.

Frauen erkranken vier- bis fünfmal häufiger als Männer, wobei die Frakturen in einem wesentlich früheren Lebensabschnitt auftreten. Aufgrund ihrer höheren Lebenserwartung leiden Frauen länger unter der zum Teil drastischen Einschränkung ihrer Lebensqualität nach osteoporotischen Frakturen (Gallagher et al., 2002).

In vielen westlichen Gesellschaften beträgt das Risiko einer 50jährigen Frau in der verbleibenden Lebensspanne eine Oberschenkelhals-, Wirbelkörper - oder Unterarmfraktur zu erleiden zwischen 15 und 17%. Das kombinierte Risiko einer dieser drei Frakturen summiert sich auf nahezu 40% (Gordon und Strewler, 2004).

Das vergleichbare Frakturrisiko für Männer liegt zwischen einem Drittel und einem Sechstel desjenigen der Frauen. Die Prävalenz zumindest einer osteoporotischen Fraktur steigt bei Frauen im Alter von 70 Jahren auf nahezu 50%.

Bezieht man auch die senile Osteoporose in die Berechnungen mit ein, ergibt sich, dass jenseits des 80. Lebensjahres jede dritte Frau und jeder neunte Mann eine Schenkelhalsfraktur erleiden wird. 15 – 20% dieser Patienten versterben an den Folgen bzw. Komplikationen solcher Frakturen (Kanis et al., 1997).

Die demographische Bevölkerungsentwicklung, der zunehmende Anstieg der durchschnittlichen Lebenserwartung sowie die Veränderung der Lebensgewohnheiten werden in den kommenden Jahren zusätzlich zu einer starken Zunahme der Osteoporose führen (Compston et al., 1998; Cooper, 1999).

3.2.8 Gesundheitspolitische Bedeutung

Die Osteoporose zählt heute mit 4-6 Mio. betroffenen Patienten zu einer der bedeutendsten Volkskrankheiten in der BRD (Pfeifer et al., 2001).

Noch immer ist sie eine unterdiagnostizierte und untertherapierte Erkrankung. Es wird geschätzt, dass von allen Betroffenen nur ein Viertel diagnostiziert und weniger als ein Fünftel behandelt werden (Bartl, 2001).

Einschätzungen zu den gesundheitlichen, sozialen und ökonomischen Folgen der Osteoporose beziehen sich bisher überwiegend auf die Schenkelhals- und die Wirbelkörperfraktur. Sie können als klinisches Ereignis am ehesten sicher erfasst werden und verursachen den Großteil der sozioökonomischen Folgen.

Auf die Gesamtpopulation der BRD bezogen leiden etwa zwei Millionen Frauen und 800000 Männer unter den Folgen von Wirbelkörperfrakturen. Schätzungen zur Häufigkeit von Schenkelhalsfrakturen liegen je nach zugrunde liegender Datenbasis zwischen 70000 und 130000 Brüchen pro Jahr (Pfeifer et al., 2001).

Etwa 25% der Patienten werden nach einer osteoporosebedingten Fraktur hilfsbedürftig, ca. 20% pflegebedürftig und ca. 15-20% der Patienten sterben im ersten postoperativen Jahr nach einer Schenkelhalsfraktur (Gallagher et al., 2002).

Die hierdurch entstandenen Kosten liegen inklusive Akutversorgung, Rehabilitation und eventuell notwendig werdender Pflege im ersten auf das Frakturereignis folgenden Jahr bei durchschnittlich 20000 € pro Fall, was sich auf insgesamt 2,5 - 3 Mrd. € für Deutschland summiert (Pfeilschifter, 2003). Verglichen mit dem Krankenhausbettenbedarf für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, der mit 3,9% an erster Stelle steht, liegt der Bedarf an Krankenhausbetten für Patienten mit Schenkelhalsfrakturen bei 3,6%.

Die in Deutschland verordneten Osteoporose - Medikamente kosten weniger als 150 Mio. € pro Jahr. Für Diagnostik und Pharmakotherapie werden jährlich weniger als 250 Mio. € ausgegeben. Zusammen betragen die Kosten für Diagnostik und Therapie weniger als 10% des Betrages, der für die Therapie von Knochenbrüchen bereitgestellt werden muss (Minne et al., 2001).

3.3 Diagnostik osteoporotischer Veränderungen

Die Diagnostik der Osteoporose besteht aus einer Kombination von Anamnese, körperlicher Untersuchung, Osteodensitometrie und ggf. konventionellem Röntgen sowie einer Laborwertbestimmung.

Ziel dieser mehrere Schritte umfassenden Diagnostik ist die Erstellung eines individuellen Risikoprofils mit anschließender Therapieentscheidung.

3.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Die Anamneseerhebung zielt insbesondere auf die Abklärung von sekundären Ursachen, einer genetischen Disposition sowie Risikofaktoren (siehe Tabelle 3) der Osteoporose und erlaubt bereits differentialdiagnostische Rückschlüsse.

Die Östrogenexpositionszeit (Menarche–Menopause), Fragen nach längeren Amenorrhoe-/Oligomenorrhoephasen, gynäkologischen Operationen sowie nach Zahl der Schwangerschaften und Stillperioden sind für die Beurteilung des Osteoporoserisikos oder der Genese einer Osteoporose essentiell. Außerdem sind sie ein wesentlicher Bestandteil der Indikationsstellung zur Osteodensitometrie (Kanis und McCloske, 1998).

Die Frage, ob bereits eine osteoporosebedingte Fraktur vorliegt, ist im Patientenmanagement von entscheidender Bedeutung. Zum einen führen z.B. alle osteoporosebedingten Frakturen zu einer massiven Einschränkung der Lebensqualität sowie der Lebenserwartung (Hall et al., 1999). Zum anderen hat sich in einer Reihe von Untersuchungen an großen Kollektiven gezeigt, dass bei Vorliegen einer osteoporosebedingten Wirbelkörperfraktur ein um 20% erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Zweitfraktur innerhalb von nur einem Jahr besteht (Cooper et al., 2000; Lindsay et al., 2000). Somit ist die prävalente Wirbelkörperfraktur zweifelsfrei einer der Risikofaktoren mit der größten Bedeutung im Rahmen der Anamneseerhebung.

In der Praxis hat sich die Verwendung von Fragebögen bewährt, die alle relevanten Risikofaktoren enthalten. Weiterhin sind gerade bei älteren Patienten Fraktur – und Schmerzanamnese von Bedeutung.

Bei der körperlichen Untersuchung, insbesondere bei Patienten mit einer manifesten Osteoporose und entsprechenden Frakturen ergeben sich neben akuten und chronischen Schmerzen auch spezifische Befunde, durch die sich der Schweregrad der Osteoporose einschätzen lässt:

- verringerter Rippen-Becken-Abstand
- Vergrößerung des Finger-Boden-Abstandes
- Klopf – und Stauchungsschmerz über einem oder mehreren Wirbelkörpern
- Körpergrößenverlust durch Höhenminderung der Wirbelkörper
- Baastrup – Syndrom: schmerzhafte Berührung der Dornfortsätze
- Brustkyphose
- Lendenlordose
- Tannenbaumphänomen: tannenbaumartige Hautfalten im dorsalen, distalen Brustwirbelbereich in Richtung Flanken
- Schlaffes, nach vorn gewölbtes Abdomen
- Sekundäre Überlastungsbefunde, wie Myotendinosen im Schultergürtel und Nackenbereich
- Gonarthrose durch Fehlbelastung
- Lockerung und Ausfallen von Zähnen

Neben der Erhebung von spezifischen Befunden, dient die körperliche Untersuchung auch der Einschätzung von Vitalität und Selbständigkeit des Patienten.

Liegt jedoch eine Osteopenie bzw. eine klinisch nicht manifeste Osteoporose vor, ergibt die körperliche Untersuchung keine eindeutigen Hinweise (Bartl, 2001).

3.3.2 Bildgebende Verfahren

Die einzige Möglichkeit, die Diagnose einer Osteoporose früh, also vor dem Auftreten von Frakturen zu stellen, ist die Knochendichte direkt zu messen. Knochendichtemessungen bestimmen die Knochendichte in verschiedenen Arealen des Skeletts und erlauben eine Risikoaussage für spätere Frakturen.

Grundprinzip der Osteodensitometrie ist die Messung der Abschwächung eines Photonen-, Röntgen-, oder Ultraschallstrahles, was bei den vorwiegend eingesetzten Zwei-Spektren-

Verfahren weitgehend durch den Hydroxylapatitgehalt des Knochens erfolgt (Blake und Fogelman, 1997). Gemessen wird der Knochenmineralgehalt in Gramm bzw. die Knochenmineraldichte in g/cm^2 oder g/cm^3 .

Schon die Verminderung der Knochendichte um zehn Prozent geht mit einer Verdopplung des Frakturrisikos im Bereich der Wirbelsäule und mit einer Verdreifachung im Bereich des Oberschenkelhalses einher. Liegt bereits eine Fraktur vor, wird die Messung durchgeführt, um die Diagnose einer Osteoporose zu bestätigen und ihren Schweregrad festzulegen.

Bei Personen ohne Symptome oder klinische Zeichen einer Osteoporose erscheint die Knochendichtemessung sinnvoll, wenn bereits familiäre Belastung, bekannte Erkrankungen mit Begleitosteoporose, eine Langzeittherapie mit Medikamenten, die zur Osteoporose führen können oder andere bestehende Risikofaktoren (siehe Tabelle 3) vorliegen (Gallagher et al., 2002).

Die Knochendichtemessung liefert folgende Informationen:

- Entdeckung einer Osteopenie oder Osteoporose noch vor dem Auftreten von Frakturen
- Risikoabschätzung für das spätere Auftreten einer Osteoporose mit Frakturen
- Darstellung der Progression des Knochenmassenverlustes durch Kontrollmessungen

Konventionelles Skelettröntgen

Die konventionelle Röntgenaufnahme erlaubt die Diagnose einer bereits manifesten Osteoporose durch Darstellung von Wirbelkörperfrakturen, Grund- sowie Deckplatteneinbrüchen und Dichterrhöhungen bei zusammengesinterten Wirbeln. Außerdem können tumoröse Geschehen oder ektope Verkalkungen differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Zur frühzeitigen Diagnosestellung einer Osteoporose ist das konventionelle Skelettröntgen aber nur unzureichend geeignet, weil ein Knochendichteverlust erst ab einer Erniedrigung des Knochenmineralgehaltes von etwa 30% erkannt werden kann (Andersson et al., 1997).

Digitale Radiogrammetrie (DXR)

Die DXR – Methode ist ein Verfahren, das auf einem schon lange bekannten klinischen Phänomen basiert, dem Zusammenhang zwischen Knochenvolumen und kortikaler Knochendichte bei langen Röhrenknochen (Wenzler et al., 2001). Gemessen wird an konventionellen Röntgenbildern von Hand, Unterarm, Metacarpalia, Radius bzw. Ulna und der Wirbelsäule. Nach Einscannen und Ausmessen der kortikalen Dicke lässt sich die Knochendichte errechnen.

Bei einem Röntgenbild der Wirbelsäule wird die anteriore (Ha), mediale (Hm) und posteriore (Hp) Wirbelkörperhöhe gemessen. Bei einer Reduktion von über 15% bzw. > 4mm Höhe spricht man von einem Wirbelkörperereinbruch.

Die Methodik besticht besonders durch die Möglichkeit, Osteoporosediagnostik flächendeckend durchzuführen, ohne dass in neue Geräte investiert werden muss. Die Messorte sind prospektiv evaluiert, es werden aber nur kortikale Knochenanteile erfasst (Ross et al., 1996).

Dualröntgenabsorptiometrie (DXA)

Die DXA – Methode ist die weltweit am meisten verbreitete und von der WHO als Standard anerkannte Methode zur Knochendichtemessung (Grampp et al., 1997). Sie stellt eine zweidimensionale Projektion der durchstrahlten Region dar (Knochenflächendichte) und ermöglicht eine integrale Messung von Kortikalis und Spongiosa. Außerdem kann anhand beider Messungen der weichteilbedingte Absorptionsanteil (unterschiedliche Mengen an Fett- und Muskelgewebe) ermittelt und eliminiert werden. Bevorzugte Messregionen sind die

Lendenwirbelsäule von vorne oder von der Seite und die Hüfte bzw. der proximale Femur, d.h. die primären Lokalisationen osteoporosebedingter Frakturen. Ebenfalls sind Ganzkörperuntersuchungen sowie die Beurteilung von Spezialregionen möglich.

Vorteile der DXA – Methode sind die in einer Vielzahl von Studien belegte Fähigkeit zur Frakturvorhersage, die große Erfahrung in Therapiestudien, die geringe Strahlenbelastung (DXA $10\mu\text{Sv}$, Röntgen LWS seitlich $700\mu\text{Sv}$) und die weite Verbreitung von Geräten. Zusätzlich besteht eine internationale Standardisierung und die Möglichkeit der Kalibrierung der Geräte von verschiedenen Herstellern durch Phantome. Knochendichtewerte von $1,2\text{ g/cm}^2$ an der Wirbelsäule repräsentieren den mittleren Knochendichtewert für junge Erwachsene (peak bone mass = Spitzenknochenmasse). Frauen mit Werten unter $0,9\text{ g/cm}^2$ oder mit mehr als 2,5 SD Abweichung vom mittleren Wert junger Erwachsener, haben laut WHO Richtlinien eine Osteoporose. Knochendichtewerte dazwischen liegen im Bereich der Osteopenie.

Nachteil der DXA – Methode ist die integrale Messung des zu untersuchenden Skelettareals, wodurch es bei degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule oder bei Aortenverkalkungen zu falsch hohen Knochendichtewerten kommen kann (Kanis und Glüer, 2000).

Außerdem bestehen sehr hohe Anschaffungskosten und eine nur geringe Flexibilität durch die Immobilität der Geräte.

Quantitative Computertomographie (QCT)

Die quantitative Computertomographie ermöglicht die Messung der Knochendichte an einem der Hauptfrakturorte, der Lendenwirbelsäule. Sie ist ein volumetrisches Verfahren, das zusätzlich zwischen kortikalem und spongiosen Knochen unterscheiden kann.

Zu Beginn der Untersuchung wird zur Festlegung der Schichtebenen ein seitliches digitales Radiogramm der Lendenwirbelsäule angefertigt. Anhand dieses Bildes werden die Schichtebenen im 1.-3. Lendenwirbelkörper festgelegt. Die gemessenen und mit einem Kalibrierphantom verglichenen Werte werden in Gramm Hydroxylapatit (HA) pro Volumeneinheit berechnet. Werte von $>120\text{ gHA/cm}^3$ gelten als normal, $80\text{-}120\text{ gHA/cm}^3$ als Osteopenie und $<80\text{ gHA/cm}^3$ als Osteoporose.

Als Vorteile werden die hohe Präzision, die Messung der wirklichen physikalischen Dichte, die langjährige Erfahrung sowie die Unterscheidungsmöglichkeit von Spongiosa und Kompakta angesehen.

Nachteile der Methode sind die hohen Anschaffungskosten, die höhere Strahlenbelastung ($60\mu\text{Sv}$ inkl. Übersichtsaufnahme), die Knochenmarksfettfehler, die Artefaktbildung durch degenerative Veränderungen sowie ein schwieriges Wiederfinden der Messstellen in Verlaufskontrollen (Hadjji et al., 2001).

Die periphere Messung der QCT, z.B. am distalen Radius/Ulnar erlaubt ebenfalls eine selektive Bestimmung des Knochenmineralgehaltes spongiösen Knochens. Probleme entstehen jedoch durch Bewegungsartefakte, durch schwierige Positionierung des Unterarmes sowie bei der identischen Festlegung der Schichtebenen. Zusätzlich verfälschen lokale Veränderungen, wie degenerative oder rheumatoide Erkrankungen die Messergebnisse.

Quantitative Ultrasonometrie (QUS)

Mit der quantitativen Ultrasonometrie steht eine röntgenstrahlungsfreie Messmethode der Knochendichte zur Verfügung, deren klinischer Einsatz erstmals 1984 von Langton beschrieben wurde.

Die Messung der Knochenqualität mit Hilfe von Ultraschall verschiedener Wellenlängen (zwischen $0,25\text{-}1,25\text{ MHz}$) beruht hauptsächlich auf zwei Parametern: Der Geschwindigkeit der Ultraschallübertragung durch einen Teil des Skeletts, wie z.B. Ferse oder Phalange (Amplitude depending speed of sound „Ad-SoS“) sowie der Dämpfung der Energie des Ultraschallsignals durch das Knochengewebe (Breitbandultraschallabschwächung BUA). Der

Knochenprofilindex (UBPI = Ultrasound Bone Profile Index) ist eine Kombination aus 3 Parametern:

- Amplitude des Ultraschallsignals (mV) als Elastizitätsmerkmal
- Dynamik des Signals ($\text{mV}/\mu\text{s}^2$) als Merkmal der strukturellen Homogenität
- Zeit der kortikalen Übertragung (μs).

Er beschreibt Eigenschaften des Knochengewebes, wie Struktur und Elastizität und lässt eine Aussage über die Bruchwahrscheinlichkeit unter Belastung zu (Soballa et al., 1998; Hadji et al., 1999 b).

Vergleiche mit histologischen und biomechanischen Untersuchungen haben gezeigt, dass die Ultraschallparameter von Knochenstrukturdefekten ebenso wie vom Mineralsalzgehalt des Knochens beeinflusst werden (Bouxein und Radloff, 1997; Glüer, 1997).

In der Zwischenzeit hat eine große Anzahl von Studien die Möglichkeiten und Grenzen der QUS untersucht (Hans et al., 1999; Glüer et al., 1997; Gregg et al., 1997; Benitez et al., 2000; Ekman et al., 2001; Rico et al., 2001; Mulleman et al., 2002; Haugeberg et al., 2003).

Die am besten validierten Geräte messen am Os calcaneus sowie an den Phalangen und benötigen Wasser einer konstanten Temperatur bzw. Gel als Kopplungsmedium zwischen Sonde und Knochen. Das Fersenbein wurde ausgewählt, weil es im Rahmen radiologischer Knochendichteverfahren bereits als guter Messort zur prädiktiven Frakturvorhersage validiert war (Cheng et al., 1997; Mulleman et al., 2002). Zusätzlich ist es einfach zu erreichen, ein gewichttragender Knochen und besitzt zudem einen hohen Anteil an trabekulärem Knochen (>90%), welcher einen der Wirbelsäule vergleichbaren Knochenstoffwechsel bzw. eine vergleichbare Knochenverlustrate aufweist.

Die Knochendichtemessung an den Phalangen, wie sie auch in dieser Studie durchgeführt wurde, zeichnet sich ebenfalls durch die gute Zugänglichkeit des Messortes aus. Außerdem unterliegen die Finger im Alter ähnlichen morphologischen Veränderungen wie Wirbelkörper und Schenkelhals. Neben einer Ausdünnung der Kortikalis, kommt es zusätzlich zu einer Erweiterung der Markkanäle (Barkmann et al.; 2000).

Große Querschnittsstudien sowie prospektive Studien haben zweifelsfrei ergeben, dass mit einigen, nicht aber mit allen Geräten der quantitativen Ultrasonometrie am Os calcaneus sowie an den Phalangen eine ebenso gute Frakturvorhersage möglich ist wie mit der DXA- und der QCT-Methode (Bauer et al., 1997; Mele et al., 1997; Thompson et al., 1998; Wüster et al., 1998; Hadji et al., 2000a).

Außerdem ist nach neueren Untersuchungen auch ein Therapiemonitoring mit einigen Gerätetypen der QUS möglich (Hadji et al., 2000a; Giorginio et al., 1997).

Vorteile der QUS Methode sind neben der röntgenstrahlenfreien Untersuchung, die eine große Akzeptanz in der Bevölkerung mit sich bringt, auch die Schnelligkeit der Messung, der flexible Einsatz im ambulanten Bereich sowie die geringen Anschaffungskosten. Als Nachteile werden die noch geringe Erfahrung bezüglich des Therapiemonitorings sowie die schwierige Standardisierbarkeit und das Fehlen von internationalen Phantomen angesehen.

3.3.3 Histologie und biochemische Parameter des Knochenumbaus

Die histomorphometrische Auswertung von Knochenbiopsien erlaubt eine sehr sichere Aussage über die Knochenarchitektur, den Grad der Knochenmineralisation und die Rate des zellulären Knochenumbaus. Das Spongiosavolumen am Beckenkamm bei Normalpersonen beträgt 20-25Vol%. Von einer Rarefizierung der Spongiosa spricht man bei einem Knochenvolumen von weniger als 16Vol%. Die Beckenkammbiopsie ist zeit- und kostenaufwendig und deshalb der Diagnostik komplexer Osteopathien sowie der Beurteilung von Therapieeffekten vorbehalten (Bartl, 2001).

Im Rahmen der Osteoporosediagnostik sind laborchemische Untersuchungen nur im Zusammenhang mit Anamnese, klinischer Untersuchung und anderen Befunden wie Osteodensitometrie oder Röntgen sinnvoll. Der Laborbefund allein kann die Diagnose „Osteoporose“ weder sichern noch entkräften.

Trotzdem gilt die laborchemische Untersuchung als fester Bestandteil der Osteoporosediagnostik.

Im Rahmen der Primärdiagnostik wird versucht mit Hilfe eines „kleinen Initiallabors“ eine sekundäre Genese der Knochenerkrankung (z.B. Myelom, Osteomalazie, Hyperparathyreoidismus) nachzuweisen oder unwahrscheinlich zu machen. Die primäre Osteoporose ist immer eine Ausschlussdiagnose, allerdings schließt ein unauffälliges Laborprofil eine sekundäre Osteoporose nicht in jedem Fall aus.

Folgende Parameter zählen zum Initialprogramm:

- Differentialblutbild, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS)
- Im Serum: Kalzium, Phosphat, Kreatinin, alkalische Phosphatase, Gamma – GT, Gesamteiweiß
- Serum – Eiweißelektrophorese bei beschleunigter BKS
- Im 24 – Stunden - Sammelurin: Kalzium, Eiweiß

Die Bestimmung der Knochenmarker, d.h. die aktuelle Knochenneubildungs- und Knochenabbaurate ist erst nach erfolgter Primärdiagnostik indiziert.

Aufgrund ihrer Funktion im endokrinen Stoffwechsel des Knochens, unterscheidet man zwischen Knochenmarkern der Knochenformation und der Knochenresorption.

Tabelle 4: Marker der Knochenformation (nach Seibel, 2001)

Knochenmarker	Ursprungsgewebe	Probenmaterial	Spezifität
Alkalische Phosphatase	Knochen, Leber, Intestinum, Niere, Plazenta, Tumoren	Serum	Mittlere Spezifität
Knochenspezifische alkalische Phosphatase	Knochen (Osteoblasten)	Serum	Hohe Spezifität
Osteocalcin	Knochen (Osteoblasten) Thrombozyten	Serum	Hohe Spezifität
Carboxyterminales Propeptid des Typ 1 Prokollagen (PICP)	Knochen (Osteoblasten)	Serum	Hohe Spezifität und Sensibilität.
Aminotermiales Propeptid des Typ 1 Prokollagen (PINP)	Bindegewebe, Haut, Narben		Marker der frühen Osteoblastenaktivierung

Gesamtalkalische und knochenspezifische alkalische Phosphatase

Die alkalische Phosphatase (ALP) besteht aus einer Gruppe von Isoenzymen, die in hoher Aktivität in Leber und Knochen, daneben auch in geringerer Aktivität in Darm, Niere, Lunge und Plazenta nachzuweisen sind. Die Gesamt-ALP ist ein seit langem bewährter Routine-Laborparameter des Leber - und Knochenstoffwechsels, dem beim Lebergesunden als zuverlässiger Index der Knochenneubildung klinische Relevanz zukommt. Bestehen jedoch zusätzlich Lebererkrankungen, ist die Aussage dieses Parameters eingeschränkt. Unter osteologischen Gesichtspunkten wird deshalb häufig der selektive Nachweis des knochenspezifischen Isoenzym bevorzugt, das eine hohe Spezifität und Sensitivität für den Knochenstoffwechsel aufweist (Delmas et al., 2000).

Osteocalcin (Oc)

Osteocalcin (Bone glutamid acid protein, BGP) ist das wichtigste nicht-kollagene Knochenmatrixprotein. Es wird ausschließlich von Osteoblasten während der Phase der Matrixmineralisation synthetisiert (Delmas et al., 2000). Seine Aktivierung zum metabolisch wirksamen carboxylierten Osteocalcin (Oc) erfolgt in Abhängigkeit des Vitamin K-Spiegels. Etwa 80% des neugebildeten Oc werden direkt in die extrazelluläre Knochenmatrix eingebaut.

Carboxyterminales Propeptid des Typ I-Kollagen

Typ I-Kollagen wird in Form einer größeren Vorstufe, des Prokollagen - Typ I in den Osteoblasten synthetisiert. Wenn das Prokollagen – Typ I in den Extrazellulärraum sezerniert wird, werden das carboxyterminale und das aminotermiale Extensionspeptid (PICP, PINP) im Verhältnis 1:1 abgespalten. Das PICP wird nicht für die Neusynthese von Kollagen verwendet und spiegelt daher die Rate der Knochenneubildung quantitativ wider (Delmas et al., 2000).

Tabelle 5: Marker der Knochenresorption (modifiziert nach Seibel, 2001)

Knochenmarker	Ursprungsgewebe	Probenmaterial	Spezifität
Calcium	Knochen	Urin	Gering
Hydroxyprolin	Knochen, Knorpel, Bindegewebe, Haut, Blutbestandteile	Urin	Gering, da in allen fibrillären Kollagenen
Pyridinium Crosslinks: •Gesamt-Pyridinolin (t-DYD) • Gesamt-Desoxypyrid (t-DPD) • freies Pyridinolin (f-PYD) • freies Desoxypyrid (f-DPD)	<u>PYD:</u> Knochen, Knorpel, Sehnen, Gefäße <u>DPD:</u> Knochen, Dentin	Urin (Serum)	Hohe Spezifität und Sensibilität, besonders für DPD
Carboxyterminales quervernetztes Typ 1 Kollagen Telopeptid	Knochen (Haut)	Serum	Hoch
Carboxyterminales Octapeptid	Knochen, Haut	Urin, Serum	Hoch
Aminoterniales Kollagen Typ 1 Telopeptid	Knochen, Haut	Urin, Serum	Hoch
Tartrat-resistente saure Phosphatase	Knochen (Osteoklasten), Thrombozyten, Erythrozyten	Serum, Plasma	Hoch
Bone Sialoprotein	Knochen (Osteoblasten, Matrix), maligne Tumoren	Serum	Hoch

Urincalcium

Die preisgünstigste Methode zur Beurteilung der Knochenresorption ist die Bestimmung des Urincalciums in einer Morgenurinprobe nach 12-stündiger Nahrungskarenz und anschließender Korrektur auf den Kreatiningehalt. Der Parameter kann eine starke Erhöhung der Knochenresorption anzeigen, besitzt für die Osteoporose-Diagnostik jedoch eine mangelhafte Sensitivität und Spezifität, da er außer durch die Knochenresorption auch durch die Nierenfunktion, die Calcium-regulierenden Hormone sowie Östrogen beeinflusst wird.

Hydroxyprolin

Hydroxyprolin (Hyp) repräsentiert etwa 12-14% des Aminosäuregehaltes des Kollagenmoleküls. Es wird beim Abbau von Knochenkollagen freigesetzt und nicht mehr zur Neusynthese verwendet. Aus diesem Grund wurde es lange Zeit als der einzige Marker der Knochenresorption betrachtet. Mittlerweile stehen jedoch geeignetere Resorptionsparameter

zur Verfügung, sodass Hydroxyprolin nur noch eine untergeordnete Rolle in der Diagnostik von Knochenstoffwechselerkrankungen spielt (Delmas et al., 2000).

Pyridinium Crosslinks

Die im Typ-1-Kollagen des Knochens bestehenden Quervernetzungen sind 3-Hydroxypyridinium-Derivate, die als Pyridinium-Crosslinks oder Kollagen-Crosslinks bezeichnet werden. Je nachdem ob drei oder zwei Hydroxylsyrinreste kondensieren, entstehen Pyridinolin (Hydroxylsyrinpyridinolin) bzw. Desoxypyridinolin (Lysylpyridinolin).

In der aktiven Resorptionsphase werden die Knochenmatrixkollagene durch Osteoklasten proteolytisch gespalten, in die Zirkulation freigesetzt und da sie nicht weiter metabolisiert werden, über die Niere ausgeschieden. Die hieraus resultierende Prozeßspezifität für die Knochenresorption zeigt sich in einer hohen Korrelation zu den Ergebnissen der Histomorphometrie und lässt die Kollagen-Crosslinks als die am besten geeigneten Marker der Knochenresorption erscheinen (Kraenzlin et al., 1999).

Crosslink quervernetzte Typ I Kollagen Telopeptide

Bei der Quervernetzung der Kollagen-Crosslinks wird die Region des endständigen Telopeptids mit einbezogen. Je nach Lage der Quervernetzung unterscheidet man zwischen dem carboxyterminalen quervernetzten Typ I Kollagen Telopeptid, dem carboxyterminalen Octapeptid und dem aminoterminalen Kollagen Typ I Telopeptid. Ihre Eignung als Marker der Knochenresorption wird noch kontrovers diskutiert, weil Telopeptide auch in anderen Geweben vorkommen, die Kollagen-Typ I enthalten.

Tartrat – resistente saure Phosphatase

Die tartrat – resistente saure Phosphatase (TRAP), besteht aus zwei Isoenzymen, 5a und 5b, die bei der Knochenresorption von den Osteoklasten sezerniert werden. Spezifisch für Osteoklasten scheint nur das Isoenzym 5b zu sein (Halleen et al., 1999). Aufgrund mangelnder Stabilität sowie der teilweise im Serum vorhandenen Inhibitoren kommt der TRAP heute in der Knochenstoffwechselfdiagnostik nur mehr geringe Bedeutung zu (Seibel et al., 2000).

Bone Sialoprotein

Bone Sialoprotein (BSP) ist ein wesentlicher Bestandteil der Knochenmatrix, der ungefähr 5-10% der nicht-kollagenen Knochenproteine ausmacht und nahezu ausschließlich in mineralisiertem Gewebe, wie Knochen und Dentin, von Osteoblasten, Osteoklasten und Osteozyten produziert wird (Delmas et al., 2000). Die BSP-Synthese wird durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inhibiert und durch Dexamethason, Parathormon (Yang und Gerstenfeld, 1997) und Transforming Growth Factor – $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) (Ogata et al., 1997) stimuliert. Erhöhte BSP – Spiegel wurden bei Patienten mit verschiedenen metabolischen Knochenerkrankungen, wie primärem und sekundärem Hyperparathyreoidismus und Morbus Paget, bei tumorösen Neubildungen wie multiplem Myelom, Brustkrebs und Knochenmetastasen) sowie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis beschrieben.

Oben genannte Ergebnisse lassen BSP als einen potentiellen, spezifischen Marker des Knochenstoffwechsels erscheinen. Es bedarf aber weitere Klärung, ob BSP dem Prozess der Knochenformation oder –resorption zugeordnet werden kann, oder ob es sich um einen Marker des Knochenturnovers handelt (Störk et al., 2000).

3.4 Prävention und Therapie

Unter Prävention sind alle Maßnahmen zu verstehen, die geeignet sind, den Aufbau der maximalen Knochendichte zu fördern bzw. bei Personen mit erkennbarem Risiko die Entwicklung einer Osteoporose – infolge eines zu raschen Abbaus der maximalen Knochendichte – zu vermeiden (Bass et al., 1998).

Entsprechend der multifaktoriellen Genese der Osteoporose sind die Ansatzpunkte für die Osteoporoseprävention in erster Linie die Risikofaktoren (siehe Kap. 3.2.5). Hierbei steht im Rahmen der Allgemeinprävention die Motivation zur individuellen Vorsorge im Vordergrund. Das Risiko im höheren Alter eine Osteoporose zu erleiden, kann durch eine Erhöhung der maximalen Knochenmasse (peak bone mass) zur Zeit der Skelettreife und durch Verlangsamung des altersbedingten Knochenmassenverlustes vermindert werden. Die maximale Knochenmasse hängt von mehreren Faktoren ab. Dazu gehören neben der genetischen Disposition, eine Calcium- und Vitamin D – reiche Ernährung, eine ausreichende und regelmäßige körperliche Aktivität, die Ausschaltung von Risikofaktoren und bei Mangel an Sexualhormonen eine entsprechende Substitution (Heaney et al., 2000).

Diese allgemeinen Richtlinien zur Prävention sind auch Bestandteil der Basistherapie und werden ergänzt durch physikalische Maßnahmen (Massage, Wärmeanwendung, Bewegungstherapie), die zum einen der Schmerzlinderung dienen, zum anderen in der Langzeitanwendung zur Erhöhung der Beweglichkeit und Zunahme der Knochenmasse führen können.

3.4.1 Körperliche Aktivität und physikalische Maßnahmen

Das Wachstum des Knochens und seine Mineralisation erfolgt überwiegend in der Kindheit und Jugend und erreicht ein Maximum (peak bone mass) in der Zeit zwischen dem zwanzigsten und dreißigsten Lebensjahr (Magnusson et al., 2001). Im Laufe des späteren Lebens finden nur noch Umbauvorgänge statt, die das Skelett an die jeweiligen Anforderungen anpassen, sodass die während der Skelettreife aufgebaute Knochenmasse vermutlich den wichtigsten Parameter im Hinblick auf eine lebenslange Knochengesundheit darstellt (Nichols et al., 2003).

Als Stimulus für den Knochenumbau gilt eine regelmäßig wiederkehrende mechanische Belastung, die sich sowohl in der Jugend als auch im Erwachsenenalter positiv auf den Knochenstoffwechsel auswirkt. Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass ein körperliches Training bereits in der Kindheit zu einer höheren Knochendichte im Erwachsenenalter führt, wobei sich Lauf- und Sprungdisziplinen besonders positiv auswirken (Mackelvie et al., 2001). Bei postmenopausalen Frauen führte sowohl Aerobic als auch achsenbelastendes Krafttraining in einer Intensität von dreimal 30 Minuten pro Woche, zu einer erhöhten Knochendichte an der Lendenwirbelsäule und am Femurhals (Kohrt et al., 1997).

Die Muskelkraft korreliert sehr gut mit der Knochendichte und dem Frakturrisiko, dem Grad der Limitationen im Alltag, den Befindlichkeiten und der Schmerzwahrnehmung sowie dem Sturzrisiko und folglich den sturzbedingten Frakturen. Der Verlust an Knochenmasse ist immer gleichzeitig von einem Verlust an Muskelmasse begleitet.

Liegt bereits eine Osteopenie bzw. Osteoporose vor, ist es von entscheidender Bedeutung den weiteren Knochenmassenverlust zu vermindern, sowie Koordination und Beweglichkeit aufrechtzuerhalten bzw. zu verbessern.

Je nach Schweregrad wird von Pfeifer et al., 2001 folgende Bewegungstherapie vorgeschlagen:

Schweregrad 0 (verminderte Knochendichte, Osteopenie)

Aufbau von Maximalkraft als Gegenmaßnahme zur sukzessiven Muskelatrophie z.B. nach der Trainingsmethode der intramuskulären Koordination. Fokussiert wird dabei auf Rumpfstrecker und –beuger sowie Oberschenkel- und Gesäßmuskulatur.

Schweregrad 1 (verminderte Knochendichte, Osteoporose)

Verbesserung von Kraft und Ausdauer zur Vermeidung von Schwäche und Sturzgefahr durch ein Training mit geringem Widerstand und hoher Wiederholungszahl; nach eingetretener Trainingsanpassung eventuell Übergang zur Methode der Maximalkraft.

Schweregrad 2 und 3 (Osteoporose mit Frakturen)

Vermeidung von Stürzen durch Gleichgewichtstraining an Kinästhetikgeräten, Gehschulung und Haltungstraining, individuelle Krankengymnastik.

Kommt es trotz aller genannten Präventionsmaßnahmen zu rezidivierenden Stürzen, stehen Hüftprotektoren zur Verfügung, die aus einer Fixationshose mit schockdämmenden Kunststoffschalen an beiden Hüftseiten bestehen. Bei einem Sturz auf die Hüfte kann damit die Aufprallenergie abgefangen und eine Fraktur verhindert werden. In einer Studie mit dem Endziel Hüftfrakturen bei 1801 sich selbst versorgenden Frauen und Männern im Durchschnittsalter von 82 Jahren, konnte dadurch eine Senkung des Frakturrisikos um 60% dokumentiert werden (Kannus et al., 2000).

Hüftprotektoren eignen sich somit vor allem für Patienten ab dem 70. Lebensjahr mit verminderter Knochendichte und erhöhtem Sturzrisiko, wobei das Problem der mangelnden Compliance noch zu lösen sein wird.

3.4.2 Calcium und Vitamin D

Calcium

Calcium ist ein wichtiger Nahrungsbestandteil beim Aufbau der maximalen Knochendichte sowie zur Prävention und Behandlung der Osteoporose (Nieves et al., 1998).

Die für den Knochenaufbau zur Verfügung stehende Menge an Calcium resultiert aus der oralen Calciumzufuhr und der intestinalen Calciumabsorption. Die relative Höhe der intestinalen Calciumabsorption ist bedarfsorientiert, von einer ausreichenden Vitamin-D-Versorgung abhängig und sinkt mit zunehmendem Lebensalter.

Calcium ist in unterschiedlichen Mengen in fast allen Nahrungsmitteln und dem Wasser vorhanden. Am calciumreichsten sind Milch und Milchprodukte, gefolgt von frischem grünen Gemüse, Obst und Getreideprodukten. Mit Calcium angereicherte Mineralwässer und Fruchtsäfte stellen bei Milchunverträglichkeit sowie im Rahmen eines Diätplanes eine sinnvolle Alternative dar.

Zusätzlich sollte auf ein günstiges Calcium-Phosphor-Verhältnis von etwa 1:1 geachtet werden. Zuviel Phosphat in der Nahrung (Cola, Fleisch, Schmelzkäse) wirkt sich negativ auf die Knochenbilanz aus, weil Phosphat die Calciumaufnahme im Darm vermindert, in dem es unlösliche Calciumsalze bildet, die mit dem Stuhl ausgeschieden werden.

Außerdem gibt es Nahrungsmittel, die die Calciumaufnahme hemmen. Dazu gehören oxalsäurereiche Lebensmittel wie Rhabarber, Koffein, Spinat, Kakao, Schokolade und Mangold. Des Weiteren ist es empfehlenswert die Fettzufuhr einzuschränken, da es abgesehen

von einer Erhöhung des Körpergewichtes zur Bildung unlöslicher Kalkseifen kommen kann, die aus dem Verdauungstrakt nicht ins Blut resorbiert werden (Heaney et al., 2000).

Lässt sich über die Nahrung nicht ausreichend Calcium zuführen, wird eine Substitution empfohlen, die in Verbindung mit einer Mahlzeit am Abend und bei ausreichender Flüssigkeitssubstitution erfolgen sollte.

Der größte Calciumbedarf besteht in den ersten 20-30 Lebensjahren. In dieser Zeit finden 99% des Skelettwachstums und der Mineralisation statt (Lin et al., 2003). Bei einer Minderversorgung mit Calcium während dieser Zeit, liegt die maximale Knochendichte unterhalb der Norm, was mit einem steigenden Frakturrisiko schon in der Jugend einhergeht (Goulding et al., 1998). Im späteren Leben ist eine um 5-10% verringerte maximale Knochendichte verantwortlich für 25-50% mehr osteoporotisch bedingter Schenkelhalsfrakturen (Heaney et al., 2000).

Eine Expertenkommission verschiedener medizinischer Fachrichtungen einigte sich 1994 auf Bedarfswahlen für Calcium.

Tabelle 6: Optimale bedarfsgerechte Calcium-Zufuhr (NIH, 1994)

Lebensalter	Tägliche Calciumaufnahme (mg)
Kleinkinder Geburt – 6 Monate 6 Monate – 1 Jahr	400 600
Kinder 1–5 Jahre 6-10 Jahre	800 800-1200
Jugendliche/ Junge Erwachsene 11-24 Jahre	1200-1500
Männer 25-65 Jahre über 65 Jahre	1000 1500
Frauen 25-50 Jahre über 50 Jahre (postmenopausal) mit Östrogensubstitution ohne Östrogensubstitution über 65 Jahre schwanger oder stillend	1000 1500 1000 1500 1500 1200-1500

Eine höhere Zufuhr von bis zu 2000 mg Calcium pro Tag scheint beim Gesunden keine negativen Auswirkungen zu haben. Bei einer darüber hinausgehenden Calciumaufnahme besteht jedoch die Gefahr einer Hypercalcämie und –calciurie sowie der Entwicklung einer Nephrolithiasis.

Tabelle 7: Calcium- und Phosphatgehalt von Lebensmitteln (modifiziert nach Souci et al., 2000)

Nahrungsmittel (100g)	Ca-Gehalt (mg/100g)	Phosphor-Gehalt (mg/100g)	Ca/P-Verhältnis
Emmentaler (Vollfettstufe)	1100	700	1,57
Edamer (Dreiviertelfettstufe)	870	560	1,55
Sesam (frisch)	738	607	1,22
Camembert (Halbfettstufe)	600	600	1,00
Mozzarella	403	300	1,34
Petersilie (frisch)	245	128	1,91
Feige (getrocknet)	244	144	1,69
Küchenkräuter	230	85	2,71
Kresse (frisch)	214	38	5,63
Grünkohl (frisch)	212	87	2,44
Brennnessel (frisch)	200	120	1,67
Löwenzahn (frisch)	158	70	2,26
Joghurt (1,5% Fett)	130	90	1,44
Milch (1,5% Fett)	120	95	1,26
Kefir (teilentrahmt)	120	100	1,20
Buttermilch	110	90	1,20
Saure Sahne (10%)	110	90	1,20
Saure Sahne (10%)	110	90	1,20
Fenchel (frisch)	109	51	2,14
Broccoli (frisch)	105	82	1,28
Meerrettich (frisch)	105	65	1,62
Molke (sauer)	100	50	2,00
Lauch (frisch)	87	46	1,89
Schw. Johannisbeere	46	40	1,20
Brombeere (frisch)	44	30	1,47
Orange (frisch)	42	23	1,83
Kiwi (frisch)	38	31	1,23
Mineralwasser	> 400	-	-
Cola	4,0	6,3	0,63

Vitamin D

Die Synthese von Vitamin D₃ (Cholecalciferol), die unter dem Einfluss von ultraviolettem Licht in der Haut stattfindet, ist beim Erwachsenen eine der wichtigsten Vitamin-D-Quellen. Aus 7-Dehydrocholesterol entsteht über Vorstufen Cholecalciferol (Holick, 1999). Zusätzlich müssen Cholecalciferol und Ergocalciferol (Vitamin D₂), um den Bedarf des Körpers zu decken, enteral resorbiert werden (Guillemant et al., 1997).

Vitamin D ist selbst biologisch inaktiv und durchläuft im Körper eine komplexe Metabolisierung. In der Leber wird Cholecalciferol zu 25-Hydroxycholecalciferol

hydroxyliert. Dieser Metabolit besitzt nur eine geringe metabolische Aktivität und zirkuliert gebunden an ein Transportprotein (Transcalciferin) im Blut. In der Niere wird das 25-Hydroxycholecalciferol entweder zu 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol), dem biologisch aktivsten Metaboliten, oder zu 24,25-Dihydroxycholecalciferol, einem Metaboliten mit geringerer biologischer Aktivität, hydroxyliert (Holick, 1999).

Vitamin D bzw. sein Metabolit Calcitriol ist der wichtigste Faktor für eine optimale intestinale Calciumabsorption. Es fördert den aktiven Transport von Calcium über die Darmmukosa, indem es die Synthese des calciumbindenden Proteins Calbindin-D stimuliert und den Einbau von Calcium in die Knochengrundsubstanz steigert (Heaney et al., 2000).

Zusätzlich hemmt es die Parathormon (PTH)-Sekretion durch direkte Wirkung an Rezeptoren der Nebenschilddrüsen. Durch unterschiedliche Sonnenexposition bedingte, saisonal schwankende Vitamin-D-Spiegel führen ab einem Grenzwert von unter 30ng/ml zur steigenden PTH –Sekretion mit vermehrter Knochenresorption (Thomas et al., 1998).

Neben seinem Einfluss auf Knochendichte und Knochenumsatz hat Vitamin D auch einen Effekt auf die Muskelfunktion. Ein Mangel an Vitamin D führt zu Muskelschwäche und Störungen des Körpergleichgewichts bzw. der neuromuskulären Koordination. Bei über 70jährigen Frauen mit Vitamin-D-Mangel ist sowohl das Sturzrisiko als auch die Anzahl der sturzabhängigen Frakturen erhöht (Pfeifer et al., 2002).

Ein relativer Vitamin-D-Mangel wird bei älteren Menschen und bei Patienten mit Darmerkrankungen häufig vorgefunden. Neben einem Mangel an Sonnenlicht, stellen eine Minderversorgung mit Calcium und Vitamin D über die Nahrung, eine verminderte Resorption über die Dünndarmschleimhaut und ein verminderter Umbau des inaktiven Vitamin D in die aktive Form die Hauptursachen für eine Vitamin-D-Hypovitaminose dar.

Insbesondere bei Frauen und Männern über 80 Jahren ist eine Kombination aus Calcium und Vitamin D₃ in der Lage, die Zahl nicht-vertebraler Frakturen im Sinne einer Sekundärprävention zu vermindern. In einer randomisierten plazebokontrollierten Studie (Calcium 1,2g/d und Vitamin D₃ 800 I.U./d) konnte bei Frauen in höherem Lebensalter (84+-6 Jahre) im Laufe von 18 Monaten, die Rate nicht-vertebraler Frakturen von 10,9% (Kontrollen) auf 7,5% gesenkt werden. In einer weiteren Studie wurden Frauen und Männer über 65 Jahre drei Jahre lang mit Calcium (500mg/d) und Vitamin D₃ (700 I.U./d) behandelt. Die Rate der ersten nicht vertebrealen Fraktur konnte von 12,8% (Kontrollen) auf 5,8% gesenkt werden (Dawson-Hughes et al., 1997).

Fasst man die bisherigen Erkenntnisse zusammen, so müssen im Rahmen der Basistherapie der Osteoporose in jedem Fall und über das ganze Jahr 1000 IE Vitamin D₃ und 1000mg Calcium pro Tag entweder über die Nahrung oder durch Supplemente zugeführt werden (Bartl, 2001).

3.4.3 Osteoprotektive Medikamente

Östrogene

Das Östrogendefizit in der Menopause spielt eine entscheidende Rolle für die Pathogenese der Osteoporose.

Bereits Jahre vor dem Eintritt in die Menopause führt der zunehmende Östrogenmangel zu einem kontinuierlichen Knochenmassenverlust. Ohne Hormonersatz verliert eine Frau nach der Menopause jährlich ca. 1-4% ihrer Knochenmasse (Fujiwara et al., 1998).

Bei langfristiger Anwendung von Östrogenen kann die Inzidenz für Hüft-, Wirbelkörper- und Unterarmfrakturen um etwa 50% gesenkt werden. Die größten Effekte werden an der Wirbelsäule erzielt: innerhalb von 12-18 Monaten Hormonersatztherapie (HRT) ist ein Zuwachs der Knochendichte von 5-7% an der LWS erreichbar (Margerison et al., 2002).

Der Wirkungsmechanismus des Östrogens am Knochen ist komplex und umfasst mehrere Angriffspunkte.

Es hat einen anabolen Effekt auf den Knochen, indem es die Knochendurchblutung verbessert, die gastrointestinale Calciumresorption positiv beeinflusst, die Aktivität der Osteoblasten steigert und die Kalzitoningekretion stimuliert. Zusätzlich hemmt es die Osteoklasten, beeinflusst die Sekretion des Parathormons und verbessert zentralnervöse Funktionen, wodurch sich die Fallneigung verringert (Manolagas, 2000).

Zum Hormonersatz wurden zuerst nur Östrogene verwendet, später kamen Gestagene und seit einiger Zeit auch andere Steroide mit östrogenartiger Wirkung hinzu.

Die singuläre Gabe von Östrogenen zur Osteoporoseprophylaxe nach der Menopause führt zu einem gehäuften Auftreten von Endometriumshyper- und neoplasien und gilt daher heute bei Frauen mit intaktem Uterus als obsolet. Die Gabe von Östrogen-Gestagen-Kombinationen reduziert die Inzidenz von Endometriumskarzinomen drastisch und ist bei Frauen mit intaktem Uterus das Mittel der Wahl (Bartl, 2001).

Die Women's Health Initiative, eine randomisierte, plazebokontrollierte Präventionsstudie konnte bei über 16 000 Frauen im Alter zwischen 50 und 79 Jahren zeigen, dass die Kombinationstherapie (konjugierte Östrogene 0,625mg/d plus Medroxyprogesteronacetat 2,5mg/d) das Frakturrisiko für vertebrale und nichtvertebrale Frakturen signifikant reduziert. Trotz dieses nachgewiesenen knochenprotektiven Effektes, wurde die Studie nach fünf Jahren vorzeitig beendet, weil Mammacarcinome, koronare Herzkrankheit, Thromboembolien sowie Schlaganfälle in der Interventionsgruppe häufiger waren (Rossouw et al., 2002).

Insgesamt belegen epidemiologische Daten, dass das Frakturrisiko umso stärker gesenkt wird, je früher die HRT begonnen und je länger sie fortgeführt wird. Aus diesem Grund galt die HRT lange Zeit als Therapie der Wahl bei postmenopausaler Osteoporose.

Neuere Studien konnten jedoch belegen, dass der positive Effekt auf den Knochen nur gegeben ist, wenn die Hormonzufuhr kontinuierlich aufrechterhalten wird. Vier Jahre nach Ende einer HRT ist die Knochendichte wieder auf den Ausgangswert vor Beginn der Hormongabe abgefallen (Barrett-Connor et al., 2003).

Risiken einer HRT:

- thromboembolische Ereignisse
- Schlaganfall
- Herzinfarkt
- Brustkrebs

Nutzen einer HRT:

- Linderung vasomotorischer Beschwerden
- Verminderte genitale Atrophie
- Reduktion des Frakturrisikos
- Reduktion des Risikos für kolorektale Carcinome (Scheidt-Nave et al., 2003)

Phytoöstrogene

Phytoöstrogene sind pflanzliche Substanzen mit struktureller Ähnlichkeit zu 17- β -Östradiol, die von Mensch und Tier mit der Nahrung aufgenommen werden können. Sie binden im Körper an endogene Östrogenrezeptoren und haben dadurch sowohl eine östrogene als auch eine antiöstrogene Wirkung. Im Gegensatz zu endogenen Östrogenen haben sie keine Wirkung auf die Endometriumschleimhaut und die Brustdrüse.

Die bekanntesten Subgruppen sind Isoflavonoide, Koumestane und Lignane, die vor allem in der Sojabohne und bestimmten Erbsen- und Bohnenarten vorkommen (Warren et al., 2002).

In vitro Studien an menschlichen Zellkulturen zeigten für manche Phytoöstrogene vergleichbare Ergebnisse wie für endogenes Östrogen. Erste klinische Studien konnten einen positiven Einfluss auf klimakterische Beschwerden, das allgemeine Wohlbefinden und die Knochendichte ermitteln (Cassidy, 2003). Die erhaltenen Ergebnisse sind jedoch noch

inkonstant und besonders aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Wirkstoffe und Dosierungen nur sehr eingeschränkt vergleichbar.

Sollten sich die Ergebnisse in weiteren Langzeitstudien bestätigen, stellen die Phytoöstrogene künftig eine Alternative zur HRT dar.

Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERMs)

SERMs sind Wirkstoffe, die im Knochen- und Fettstoffwechsel Östrogen-agonistisch (antiresorptiv und cholesterinsenkend) und in der Brustdrüse und im Uterus Östrogen-antagonistisch wirksam sind.

Tamoxifen wird aufgrund seiner antiöstrogenen Wirkung beim östrogenrezeptorpositiven Mammacarcinom eingesetzt. Auf Knochen, Leber und Fettstoffwechsel verhält es sich dagegen wie ein Östrogen.

Unter der erstmals im Rahmen der Osteoporoseprophylaxe zugelassenen Substanz Raloxifen kam es nach vierjähriger Therapie zu einem Anstieg des Mineralsalzgehaltes des Knochens von ca. 3% an der Lendenwirbelsäule und am Schenkelhals. Entsprechende Frakturinterventionsstudien (MORE-Studie) zeigten eine Verringerung der Inzidenz von osteoporosebedingten Wirbelkörperfrakturen um 50-80%. Eine Verringerung von nicht-vertebralen Frakturen konnte nicht festgestellt werden.

Zusätzlich zeigten die Ergebnisse der MORE - Studie eine Reduktion des rezeptorpositiven Mammacarcinoms um 90% nach drei Jahren (Barrett – Connor et al., 2002).

Aufgrund der antiöstrogenen Wirkung werden die Frühsymptome des Östrogenmangels durch Raloxifen nicht behoben, wodurch die Therapie besonders für Frauen in der Postmenopause zum Einsatz kommt (Ettinger et al., 1999).

Eine Therapie mit Raloxifen erscheint gegenwertig insbesondere bei erhöhtem Mammacarcinomrisiko, bei Zustand nach Mammacarcinom und bei Vorliegen anderer Kontraindikationen für eine HRT sinnvoll.

Tibolone

Tibolone sind synthetische Steroide mit östrogenen, gestagenen und androgenen Eigenschaften. Nach Einnahme werden sie rasch in drei ebenfalls biologisch aktive Metaboliten umgewandelt, die alle ein eigenes hormonelles Wirkprofil besitzen. Je nach Rezeptorausstattung des Zielgewebes werden die unterschiedlichen Wirkungen entfaltet.

In ersten Studien wurde gezeigt, dass Tibolone postmenopausal den Knochenmassenverlust verhindern, Hitzewallungen und Schweißneigung lindern, sowie die Stimmungslage und die Libido positiv beeinflussen, ohne sich dabei auf die Endometriumsproliferation auszuwirken .

Um einen generellen Einsatz in der Osteoporosetherapie zu befürworten, müssen jedoch noch weitere Ergebnisse aus Langzeitstudien abgewartet werden (Reginster, 2002).

Androgene

Tritt bei jungen Männern ein signifikanter Knochenmassenverlust auf, muss immer an eine sekundäre Osteoporose gedacht werden. Infrage kommen die Osteogenesis imperfecta und der Hypogonadismus.

Bei hypogonadalen Männern verhindert die Substitution von Testosteron eine vorzeitige Osteoporose. Aufgrund der erheblichen Nebenwirkungen (Virilisierung, tiefer werdende Stimme, Wasserretention) kann diese Substanzgruppe für Frauen nicht empfohlen werden.

Bei Männern ist es notwendig vor Therapiebeginn ein Prostatacarcinom auszuschliessen (Bartl, 2001).

Bisphosphonate

Bei der Substanzgruppe der Bisphosphonate handelt es sich um Analoga des Pyrophosphats, bei denen der Sauerstoff der P-O-P – Bindung durch Kohlenstoff ersetzt wird (P-C-P – Bindung). Aufgrund ihrer hohen Affinität zu den Strukturen der Knochenoberfläche, wird ein Großteil der resorbierten Menge innerhalb von Stunden auf der arrodieren Knochenoberfläche unter den Osteoklasten abgelagert. Dies führt zu einer Hemmung der Osteoklasten mit Verminderung der Knochenresorption, zu einer Reaktivierung der supprimierten Osteoblasten und damit insgesamt zu einer positiven Bilanz der Knochenmasse (Fleisch, 2001). Wochen bis Monate später wird das abgelagerte Bisphosphonat in den Knochen eingebaut und bleibt über Jahre bis Jahrzehnte inaktiv. Erst wenn es im Rahmen des Remodeling des alternden Knochen erneut an die Oberfläche gelangt wird es wieder aktiv (Gordon und Strewler, 2004).

Für die drei in Deutschland zugelassenen Medikamente zur Osteoporosebehandlung Alendronat, Etidronat und Risedronat liegen eine Reihe von Studien vor, die trotz Unterschieden im Studiendesign zeigen, dass durch eine Bisphosphonat – Therapie sowohl die Knochendichte als auch das Frakturrisiko effektiv beeinflusst werden kann. Schon drei bis sechs Wochen nach Therapiebeginn verändern sich die Werte der biochemischen Knochenmarker und spiegeln den Übergang von Knochenresorption zu Knochenformation wieder (Ravn et al, 2003).

Hinsichtlich der Knochendichte ergab sich kein Unterschied zwischen der täglichen und der einmal wöchentlichen Gabe von Alendronat (70mg), sodass Alendronat einmal wöchentlich als äquivalent zur täglichen Gabe betrachtet werden kann (Schnitzer et al., 2000). Im Allgemeinen gelten Bisphosphonate als gut verträgliche Medikamente und sind mittlerweile bei der Therapie der postmenopausalen Osteoporose als Mittel der Wahl etabliert (Hodsman et al., 2002). Gelegentlich treten jedoch gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf. Die vereinzelt auftretenden Entzündungen und Ulcerationen der Speiseröhre können durch genaues Umsetzen der Einnahmevervorschriften vermieden werden:

- Einnahme der Tabletten auf nüchternen Magen, mit 200ml Wasser, mindestens 30 Minuten vor der ersten Nahrungsaufnahme.
- Tablette nicht kauen.
- Danach mindestens 30 Minuten nicht hinlegen (MSD Fachinformation, 2002).

Wie lange eine Therapie mit Bisphosphonaten durchgeführt werden soll ist noch umstritten, jedoch wird zur Zeit eine Einnahmedauer von mindestens einem Jahr empfohlen. Je nach Schweregrad der Osteoporose und der Knochendichte-Zunahme kann danach individuell weiter entschieden werden. Nach Absetzen der Therapie sollte die Zufuhr von Kalzium und Vitamin D zur Mineralisierung des neugebildeten Knochens und als Erhaltungstherapie unverändert fortgesetzt werden (Bartl, 2001).

Calcitonin

Calcitonin wird in den parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse gebildet und spielt eine wesentliche Rolle bei der Regulierung der Calciumhomöostase (Marcus, 2002). Die ossäre Wirkung des Calcitonins beruht auf einer Osteoklastenhemmung durch Bindung an spezifische Oberflächenrezeptoren (Eastell, 1998). Außerdem hat Calcitonin eine ausgeprägte analgetische Wirkung, die derjenigen von NSAR oder sogar höher potenten Analgetika gleichkommt (Silverman und Azria, 2002). Calcitonin wird nach oraler Gabe im Gastrointestinaltrakt sofort abgebaut und muss deshalb parenteral (intramuskulär, subcutan) oder als Nasenspray verabreicht werden. Eine längere Anwendung wird durch Nebenwirkungen wie Hitzegefühl, Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle kompliziert. Die

intranasale Applikationsform kann zu Irritationen der Nasenschleimhaut und Gesichtsröte führen (Eastell, 1998). Obwohl in einigen Studien gezeigt werden konnte, dass Calcitonin das Risiko vertebraler Frakturen senkt (Chesnut et al., 2000), gilt es heute aufgrund seines Wirkungs-/ Nebenwirkungsprofiles nur noch als Reservemedikament für Patienten, die mit Bisphosphonaten oder Raloxifen nicht zufriedenstellend therapiert werden können (Pientka et al., 2003).

Fluoride

Fluoride stimulieren die Aktivität der Osteoblasten und führen so zu einer Zunahme der Knochenmasse vor allem im Bereich der Wirbelsäule. Lässt man Fluoride isoliert auf den Knochen einwirken, so kann es zu einem Mineralisationsdefekt mit Hyperosteoidose kommen, d.h. es entsteht mangelhaftes neues Knochengewebe, das leicht frakturieren kann. Aus diesem Grund muss bei einer Therapie mit Fluoriden immer auf eine ausreichende Calciumversorgung geachtet werden. Bei einer bereits bestehenden postmenopausalen Osteoporose ergaben sich bezüglich der Prävention von Frakturen keine Unterschiede im Vergleich zur Therapie mit Calcium und Vitamin D (Haugenauer et al., 2000).

Aufgrund der nicht selten auftretenden Nebenwirkungen unter Fluoridgabe, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe sowie ein Schmerzsyndrom im Bereich von Hüft-, Knie- und Sprunggelenk und der Verfügbarkeit von potenteren und besser verträglichen Medikamenten zur Osteoporosetherapie, gelten Fluoride ebenso wie Calcitonin heute nur noch als Reservemedikamente (Pientka et al., 2003).

Parathormon (PTH)

Parathormon wird in den Zellen der Nebenschilddrüse gebildet und trägt maßgeblich zur Aufrechterhaltung der Calciumhomöostase bei. Nach intermittierender s.c. Gabe lassen sich osteoanabole Effekte besonders am trabekulären Knochen nachweisen.

PTH wird bei Nicht-Ansprechen auf Bisphosphonate bei schwerer Osteoporose als Mittel der Wahl eingesetzt. Ein großer Nachteil gegenüber anderen Osteoporose – Therapeutika ist die sub cutane Applikationsform und der hohe Preis (Neer et al., 2001).

4 Material und Methoden

Die vorliegenden Daten wurden im Rahmen einer Osteoporose-Screening-Studie von August 2001 bis März 2002 am Städt. Krankenhaus München Schwabing erhoben. Die Studie bestand aus Anamneseerhebung, körperlicher Untersuchung und Knochendichtemessung. Insgesamt wurden 534 Patienten und Probanden untersucht. Die Probanden wurden vor der Auswertung in eine Diabetiker und eine Nicht-Diabetiker Gruppe aufgeteilt und mit der Kontrollgruppe verglichen. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Vergleich zwischen der nichtdiabetischen Patientengruppe und der Kontrollgruppe.

4.1 Patienten

Die vorliegende Studie umfasst Daten von 138 Patienten, 90 Frauen und 48 Männer, die sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung stationär im Krankenhaus München–Schwabing befanden. Beteiligt waren die Dritte Medizinische Abteilung, die gynäkologische und viszeralchirurgische Abteilung sowie die Abteilung für physikalische Medizin. Einschlusskriterien waren Gehfähigkeit, Alter >49 und <70 Jahre sowie örtliche und zeitliche Orientierung. Ausschlusskriterien waren primärer Hyperparathyreoidismus, Diabetes mellitus, bekannte und/oder behandelte Osteoporose, Bettlägerigkeit, ausgeprägte Demenz und amputierte Finger oder starke Deformitäten der nicht–dominanten Hand.

4.2 Probanden

Als Vergleichskollektiv wurden Daten von 207 gesunden Personen, 151 Frauen und 56 Männern, erhoben. Einschlusskriterien waren Gesundheit, Alter >49 und <70 Jahre und bei Probandinnen normaler Zyklus oder physiologisch eingetretene Menopause. Ausschlusskriterien waren bei beiden Geschlechtern chronische Erkrankungen, dauerhafte Glukokortikoideinnahme und Alkoholkonsum über 40g/d. Zusätzlich ausgeschlossen wurden Frauen mit Zustand nach Ovariectomie, Anorexia nervosa und Männer mit Androgensubstitution. Das Vergleichskollektiv setzt sich zusammen aus Mitarbeitern des Schwabinger Krankenhauses, Personen des Verwandten– und Bekanntenkreises der Verfasserin sowie 52 Männern, die von Zitzmann et al. mit der gleichen Methode und identischen Ein- und Ausschlusskriterien untersucht wurden (Zitzmann et al., 2002).

4.3 Datenerhebung

Alle Patienten und Probanden wurden vor Beginn der Datenerhebung mündlich und schriftlich über Inhalt und Ablauf der Studie aufgeklärt. Ihr Einverständnis wurde schriftlich festgehalten. Die zuständige Ethikkommission der Ludwig Maximilian Universität München hat das Studiendesign geprüft und genehmigt.

4.3.1 Stabilität und Objektivierbarkeit der Knochendichtemessung

Das vorliegende Studiendesign ist eine Querschnittsstudie, bei der jeder Patient nur ein einziges Mal auf seine Knochendichte hin untersucht wurde.

Um zu klären, ob sich die erhobenen Knochendichtewerte als stabil erweisen, wurden im Rahmen einer Vorstudie sechs Patienten je fünf Mal gemessen und die Ergebnisse miteinander verglichen.

Gerechnet wurde eine messwiederholte Varianzanalyse mit den verschiedenen Knochenwerten über die fünf Messzeitpunkte hinweg.

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Messzeitpunkten, damit sind die gemessenen Werte über die Messzeitpunkte stabil (konstant) und variieren nicht.

Zusätzlich wurde untersucht, ob die Knochendichtewerte objektiv, also unabhängig von der die Messungen durchführenden Person sind.

Durch die Vorstudie war es möglich, Daten die durch die Versuchsleiterin und eine Mitdotorandin erhoben wurden, zu vergleichen. Ein Geschlechtseffekt erscheint unwahrscheinlich und ist a priori auszuschließen.

Die ersten drei und die letzten beiden Messzeitpunkte wurden zusammengefasst als mittlerer Messwert der jeweiligen Versuchsleiterin. Gerechnet wurde eine messwiederholte Varianzanalyse mit den beiden Versuchsleiterinnen als zwei Stufen.

Es zeigt sich zwischen den beiden Versuchsleiterinnen kein signifikanter Unterschied. Somit ist die Knochendichtemessung im vorliegenden Fall untersucherunabhängig, eine Durchführungsobjektivität ist damit gewährleistet.

4.3.2 Anamnese und körperliche Untersuchung

Anamnese

Vor der Knochendichtemessung wurde jeder Patient, mit Hilfe eines Fragebogens zu seiner Gesundheit und seinen Lebensumständen befragt (Anhang 9.1).

Der Fragebogen enthielt Basisinformationen wie Name, Geburtsdatum, Körpergröße und Gewicht. Darüber hinaus wurden Frakturen ohne adäquates Trauma (Wirbelkörper, Rippen, Radius, Schenkelhals), Größenabnahme, Familienanamnese, Risikofaktoren (Rauchen, Alkoholkonsum, Milchunverträglichkeit, Immobilisation), Vorerkrankungen (Diabetes mellitus, prim. Hyperparathyreoidismus, Hyperthyreose, Hyper-Hypocortisolismus, Malignome, rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, Sprue, Niereninsuffizienz) und Medikamenteneinnahme (Kortikoideinnahme länger als sechs Monate, Antiepileptika, Schilddrüsenhormone, Heparin, Laxantien, Schlafmittel) dokumentiert.

Bei Frauen wurde zusätzlich der Zeitpunkt von Menarche und Menopause erfasst.

Außerdem wurden bei allen Patienten sowohl die Aufnahmediagnose als auch alle zusätzlich im Rahmen des Klinikaufenthaltes erhobenen Diagnosen dokumentiert.

Körperliche Untersuchung

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurde der Körperbau des Patienten beurteilt und die grobe Kraft geprüft. Zusätzlich ergab die Beobachtung während des Anamnesegespräches und der Knochendichtemessung Informationen zum Kräfte- und Ernährungszustand des Patienten (Exsikkose, Kachexie) sowie eine Einschätzung der motorischen Fähigkeiten, die Ursache für Stürze und Knochenbrüche sein könnten (Vigilanzstörung, Gehbehinderung, Stolpern, neurologische Erkrankungen, Visuseinschränkung). Außerdem wurde der Körperbau im Hinblick auf beginnenden Rundrücken, Tannenbaumphänomen und Klopfschmerz an der Wirbelsäule beurteilt (Anhang 9.2).

4.3.3 Labor

Die laborchemischen Untersuchungen umfassten ein Blutbild (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten), Calcium im Serum, Phosphat im Serum, alkalische Phosphatase, Gamma-GT und Kreatinin.

Alle Blutwerte wurden aus den Krankenakten entnommen, sodass im Rahmen der vorliegenden Studie keine zusätzlichen Blutentnahmen nötig wurden.

4.3.4 Knochendichtemessung

Die Messung der Knochendichte wurde mit quantitativer Knochenultrasonometrie an den Fingern II bis V, der nicht-dominanten Hand, durchgeführt (DBM Sonic Bone Profiler, Firma I.G.E.A. Idar – Oberstein).

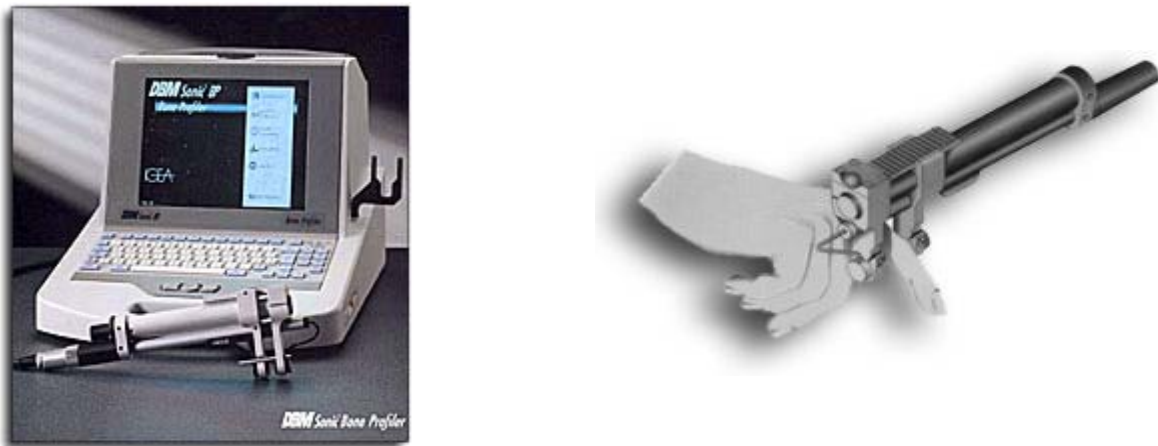


Abbildung 1: Bone Profiler links und Position der Messsonde am Finger rechts

Messvorgang

Mit zwei Ultraschallsonden, einem Sender und einem Empfänger, aufgesetzt auf die distale Metaphyse der proximalen Phalangen, werden Ultraschallsignale mit einer Energie von $1,8 \text{ mW/cm}^2$ und einer Frequenz von 1,25 MHz durch die Fingerknochen gesandt (Drozdowska et al., 2002). Die Sonden sind auf einem hochpräzisen Messgerät montiert, mit dem die Distanz, die der Ultraschall zurückzulegen hat, auf $1/100 \text{ mm}$ genau gemessen wird.

Der Kontakt zwischen Sonde und Finger wird durch wasserlösliches Ultraschall Gel hergestellt. Bewegt man die Sonden mehrmals am zu messenden Finger, wird die amplitudenabhängige Ultraschallgeschwindigkeit (AD-SoS), und der Ultraschall Knochen Profil Index (UBPI) ermittelt.

Der Messvorgang ist komplett automatisiert, eine Untersuchung dauert ca. fünf Minuten. Mit Hilfe der Digitaltechnologie wird das empfangene Ultraschallsignal graphisch rekonstruiert, wobei die Veränderungen des Signals die strukturellen Eigenschaften des Knochens repräsentieren.

Dieser Vorgang wird an allen Fingern der nicht-dominanten Hand, mit Ausnahme des Daumens wiederholt. Nachdem die Messung beendet ist, zeigt das System die Ergebnisse und Auswertungen an:

- Das empfangene Signal wird nur über einer festgelegten Schwelle der Amplitude ausgewertet, weshalb der gemessene Parameter als amplitudenabhängige Ultraschallgeschwindigkeit (Amplitude-depend Speed of Sound, AD-SoS) bezeichnet wird. Das Ergebnis wird in Meter pro Sekunde angegeben.
Die Geschwindigkeit, mit der sich der Ultraschall im Knochen ausbreitet, ist abhängig von der Dichte und der Struktur des Knochengewebes. Intaktes Knochengewebe leitet Schallwellen schneller als osteoporotisch verändertes Gewebe. Eine Abnahme der Dichte und Reduktion der Knochenmasse bewirken somit eine Zunahme der Zeit, die

der Ultraschall braucht, um das veränderte Knochengewebe zu durchqueren. Je niedriger die Geschwindigkeit, desto schlechter ist die Knochenstruktur. Der Normalbereich für erwachsene Frauen liegt zwischen 2050 und 2200m/s. Werte unter 1800 m/s sind ein eindeutiger Hinweis auf das Vorliegen einer Osteoporose (Scavalli et al., 1997; Reginster et al., 1998).

- Der T-Score beschreibt die Abweichung des Messwertes vom Mittelwert des Referenzkollektives, also von jungen geschlechtsgleichen gesunden Personen um das dreißigste Lebensjahr, d.h. zur Zeit des „peak bone mass“, der maximalen Knochendichte.

Dieser Wert wird als Hauptindikator für die Einteilung in die jeweilige Diagnosegruppe herangezogen. Im Gegensatz zu den standardisierten T-Score Grenzwerten bei der DXA-Messmethode, gelten für die Ultraschallmessung an der Hand folgende Grenzwerte:

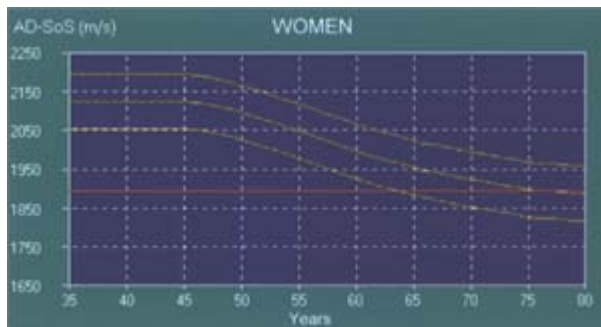
Gesunder Knochen:	T-Score > -1,0 SD
Osteopenie:	T-Score < -1,0 SD > -3,2 SD
Osteoporose:	T-Score < -3,2 SD

- Der Ultraschall Knochen Profil Index (Ultrasound Bone Profile Index, UBPI) beschreibt Eigenschaften des Knochengewebes wie Struktur und Elastizität und lässt eine Aussage über die Bruchwahrscheinlichkeit unter Belastung zu (Soballa et al., 1998; Hadji et al., 1999a). Er wird aus der Kombination dreier Parameter errechnet: Amplitude des Ultraschallsignals (mV) als Elastizitätsmerkmal, Dynamik des Signals ($mV/\mu s^2$) als Merkmal der strukturellen Homogenität und Zeit der kortikalen Übertragung (μs). Zusätzlich zum T-Score fließt er in die Gesamtbewertung des Knochens mit ein. Er wird als Wert auf einer Skala zwischen Null und Eins (oder Null und 100 zur besseren Darstellung) ausgedrückt und ohne Einheit angegeben.

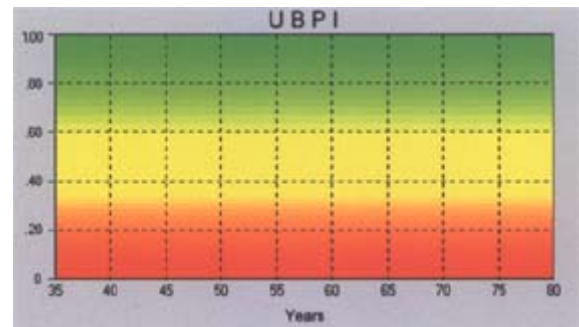
Knochenstruktur altersentsprechend, normal:	UBPI > 0,7
Negativer Knochenumbau:	UBPI < 0,7 > 0,41
Knochenstruktur manifest vermindert:	UBPI < 0,4 > 0

- Der Z-Wert ist die Abweichung des Messwertes vom Mittelwert des Referenzkollektives von alters- und geschlechtsangepassten gesunden Personen (Wüster et al., 2000). Er wird wie der T-Score in Standardabweichungen angegeben.

Die Rohdaten der Messung werden in einer Datenbank gespeichert und die Ergebnisse können in einem farbigen Testbericht ausgedruckt werden.



Referenzdiagramm mit Normalwerten für Frauen von 35 bis 80 Jahren. An der Vertikalen die amplitudenabhängige Ultraschallgeschwindigkeit (AD-SoS). An der Horizontalen das Patiententalter in Jahren. Die gelben Kurven zeigen den Durchschnitt ± 1 Standardabweichung. Die rote Kurve die Grenze zur Osteoporose.



Referenzdiagramm für den Ultraschall-Knochen-Profindex (UBPI). Normalwerte liegen im grünen Bereich.

Abbildung 2: Messbericht des Bone Profiler für AD-SoS links und UBPI rechts

4.4 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS.

Eine erste Betrachtung der Datenlage bietet die Häufigkeitsverteilung, v.a. Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (SD), die Abweichung von der Normalverteilung (NV) und die Varianzhomogenität. Normalverteilung und Varianzhomogenität sind Voraussetzung für die Varianzanalyse.

Die Daten wurden auf Normalverteilung und Varianzhomogenität geprüft. Der Kolmogorov-Smirnov-Test mit Lilliefors-Signifikanzkorrektur ergibt für alle Daten das Signifikanzniveau $p < ,01$, so dass sich die Normalverteilungsannahme nicht bestätigen lässt. Ebenso lässt sich die Varianzhomogenitätannahme anhand des Levene-Tests nicht bestätigen, wobei nach Bortz (1993) die meisten Verfahren gegen die Verletzung dieser Annahme robust sind und sie daher vernachlässigt werden kann.

Die Werte der Querschnittuntersuchung wurden in mehreren Varianzanalysen (ANOVA) bzw. Kovarianzanalysen (ANCOVA) auf signifikante Unterschiede verglichen. Mit der Korrelationsanalyse sollen Richtung und Stärke der Zusammenhänge der Einflussfaktoren auf die Knochendichte betrachtet werden.

Bivariate Korrelationen wurden mit dem Pearson'schen Korrelationskoeffizienten r ausgedrückt. Die Voraussetzung hierfür ist zudem Intervallskalenniveau der Werte, was als gegeben angesehen werden kann.

Auf eine Darstellung der statistischen Verfahren, wie ANOVA und ANCOVA und der (multiplen) Korrelation bzw. Regression soll an dieser Stelle verzichtet werden.

Hierzu wird auf Backhaus et al. 1994, Bortz 1993, Moosbrugger 1978, Morrison 1976 und Stevens 1992 verwiesen, die die oben genannten und in der vorliegenden Arbeit eingesetzten Verfahren detailliert beschrieben haben.

Nicht signifikante Unterschiede wurden mit n.s. gekennzeichnet. Die bei der Durchführung von ANOVA und ANCOVA erhaltenen F- und p-Werte sind jeweils mit angegeben. In den folgenden Tabellen sind alle Ergebnisse mit zugehörigen statistischen Parameter wie folgt angegeben: Mittelwert \pm Standardabweichung [MW \pm SD], (F-Wert, Signifikanzniveau p , Streuung η^2); Freiheitsgrade df.

5 Ergebnisse

5.1 Patienten- und Probandendaten

In der vorliegenden Studie wurde die Knochendichte von insgesamt 138 Personen (90 Frauen und 48 Männer) erfasst.

Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 59 ± 5 Jahre alt. Der Body Mass Index (BMI) betrug im Durchschnitt $26,3 \pm 5,3 \text{ kg/m}^2$ ($26,2 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$ bei Frauen und $26,4 \pm 6,2 \text{ kg/m}^2$ bei Männern).

Als Vergleichskollektiv zogen wir eine Gruppe von 207 Personen heran (151 Frauen und 56 Männer).

Die Probandinnen und Probanden waren im Mittel 56 ± 5 Jahre alt. Der BMI betrug im Durchschnitt $25,1 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$ ($25,0 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$ bei Frauen und $26,5 \pm 2,4 \text{ kg/m}^2$ bei Männern). Im Mittelwertvergleich ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 8: Daten des Studienkollektivs

	Patienten	Kontrolle
Gesamtkollektiv	138	207
Männlich	48	56
Weiblich	90	151
Altersdurchschnitt (Jahre)	59 ± 5	56 ± 5
Männlich	59 ± 5	60 ± 6
Weiblich	59 ± 5	54 ± 3
BMI gesamt (kg/m^2)	$26,3 \pm 5,3$	$25,1 \pm 4,3$
Männlich	$26,4 \pm 6,2$	$26,5 \pm 2,4$
Weiblich	$26,2 \pm 4,8$	$25,0 \pm 4,3$

MW \pm SD

5.2 Parameter der Knochendichte und Knochenstruktur

5.2.1 AD-SoS (Amplitude-depend Speed of Sound)

Vergleicht man die AD-SoS Werte in der Patientengruppe ergibt sich ein Mittelwert von $1985 \pm 103 \text{ m/s}$. Nach Geschlechtern getrennt ergaben sich Durchschnittswerte von $1971 \pm 103 \text{ m/s}$ für die Patientinnen und $2011 \pm 98 \text{ m/s}$ für die Patienten.

In der Kontrollgruppe lag der durchschnittliche AD-SoS Wert bei $2052 \pm 101 \text{ m/s}$. Nach Geschlechtern getrennt ergaben sich Durchschnittswerte von $2048 \pm 113 \text{ m/s}$ für die Probandinnen und $2063 \pm 59 \text{ m/s}$ für die Probanden (Tabelle 9).

5.2.2 T-Score (Standardabweichung vom Mittelwert des Referenzkollektivs)

Wie in Tabelle 9 dargestellt lag der in der Patientengruppe durchschnittlich errechnete T-Score bei $-1,97 \pm 1,49 \text{ SD}$ und damit im Bereich der Osteopenie. Nach Geschlechtern getrennt

ergaben sich Werte von $-2,16 \pm 1,51$ SD für die Patientinnen und $-1,62 \pm 1,40$ SD für die Patienten.

In der Kontrollgruppe lagen die Durchschnittswerte bei $-1,09 \pm 1,11$ SD, also genau an der Grenze zwischen knochengesund und Osteopenie. Nach Geschlechtern getrennt ergaben sich Werte von $-0,17 \pm 1,19$ für Probandinnen und $-0,89 \pm 0,84$ für Probanden.

5.2.3 UBPI (Ultrasound Bone Profile Index)

In der Patientengruppe ergab sich ein durchschnittlicher UBPI Wert von $0,5 \pm 0,21$, was einer verminderten Knochenstruktur entspricht. Nach Geschlechtern getrennt ergab sich ein Wert von $0,48 \pm 0,21$ für die Patientinnen und ein Wert von $0,54 \pm 0,19$ für die Patienten.

In der Kontrollgruppe lag der Durchschnittswert bei $0,65 \pm 0,18$, was dem Grenzbereich zwischen gesundem Knochen und verminderter Knochenstruktur entspricht.

Nach Geschlechtern getrennt ergaben sich Werte von $0,65 \pm 0,18$ für die Probandinnen und $0,67 \pm 0,22$ für die Probanden (Tabelle 9).

Tabelle 9: Mittelwerte der Knochendichte und -strukturparameter des Studienkollektivs

	Patienten	Kontrolle
AD-SoS (m/s)	1985 ± 103	2052 ± 101
Männlich	2011 ± 98	2063 ± 59
Weiblich	1971 ± 103	2048 ± 113
T-Score (SD)	-1,97 ± 1,49	-1,09 ± 1,11
Männlich	-1,62 ± 1,40	-0,89 ± 0,84
Weiblich	-2,16 ± 1,51	-1,17 ± 1,19
UBPI	0,50 ± 0,21	0,65 ± 0,18
Männlich	0,54 ± 0,19	0,67 ± 0,22
Weiblich	0,48 ± 0,21	0,65 ± 0,18

MW ± SD

5.3 Mittelwertsvergleiche der Knochenparameter

Vergleicht man beide Gruppen bezüglich ihrer Knochendichte und Knochenstrukturwerte, zeigen sich signifikant niedrigere AD-SoS-, T-Score- und UBPI-Werte in der Patientengruppe für beide Geschlechter.

Bezieht man das Alter in die Berechnungen mit ein, bleibt eine eindeutige Signifikanz für AD-SoS und T-Score erhalten. Der UBPI wird nicht mehr signifikant.

Tabelle 10 zeigt die Knochendichtewerte der Patienten- und Kontrollgruppe im Vergleich, wobei in der erste Zeile jeweils der Parameter ohne Kovariate verglichen wird. Die zweite Zeile enthält den Vergleich unter Berücksichtigung der Kovariate Alter.

Daraus ergibt sich, dass in der Patientengruppe die durchschnittlich gemessenen AD-SoS und T-Score Werte auch dann signifikant niedriger sind, wenn der Einfluß des Alters ausgeklammert wird.

Tabelle 10: Gruppenvergleich mit abhängigen Variablen AD-SoS, T-Score, UBPI und Kovariate Alter.

	Patienten	Kontrolle
AD-SoS (m/s)	1985 ± 103 (28,90; ,000; 7,8%);	2052 ± 101 1;341
Kov. Alter	1985 ± 103 (22,24; ,000; 6,1%);	1;340
T-Score (SD)	-1,97 ± 1,49 (33,14; ,000; 8,9%);	-1,09 ± 1,11 1;341
Kov. Alter	-1,97 ± 1,49 (25,63; ,000; 7,0%);	1;340
UBPI	0,50 ± 0,21 (7,77; ,006; 2,6%);	0,65 ± 0,18 1;289
Kov. Alter	0,50 ± 0,21 (2,65;n.s.); 1;288	

MW ± SD; (F; p; eta²); df

5.4 Einflussfaktoren

Wie aus Tabelle 9 ersichtlich, bedingt allein die Zugehörigkeit zur Patientengruppe schlechtere Werte für Ad-SoS, T-Score und UBPI. Aus diesem Grund wurden weitere Einfluss- bzw. Risikofaktoren auf ihre Relevanz bezüglich der Knochendichte und der Vorhersehbarkeit einer Osteoporose untersucht.

5.4.1 Nicht beeinflussbare Faktoren

Zu den nicht beeinflussbaren Faktoren gehören neben Alter und Geschlecht auch durchgemachte Frakturen, Größenabnahme, Grunderkrankungen, Medikamenteneinnahme und die Fertilitätsdauer bei Frauen.

Betrachtet man die Korrelationen (r =Korrelationskoeffizient) dieser Faktoren mit den Knochendichte- und Knochenstrukturparametern, findet man folgende Zusammenhänge:

Für das Alter ergeben sich hochsignifikante Zusammenhänge in Höhe von $r_{AD-SoS} = -0,312$;

$r_{T-Score} = -0,332$ und $r_{UBPI} = -0,521$. Das Alter wirkt sich also negativ auf die Knochendichtewerte aus.

Zum Parameter Geschlecht existiert eine signifikante negativer Zusammenhang in Höhe von $r_{T-Score} = -0,107$ für das weibliche Geschlecht. Die Knochenwerte sind bei Frauen niedriger als bei Männern.

Zur genaueren Analyse wurden für die gefundenen Korrelationen zusätzliche Mittelwertsvergleiche durchgeführt.

Geschlecht

In beiden Gruppen sind die gemessenen Knochendichteparameter, AD-SoS und T-Score der Frauen signifikant niedriger als die der gleichaltrigen Männer.

Für den Knochenstrukturwert UBPI ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Tabelle 11 zeigt den Vergleich der Knochenparameter zwischen beiden Geschlechtern. Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie in Klammern die sich aus der Varianzanalyse ergebenden statistischen Parameter F; p; η^2 und df.

Tabelle 11: Vergleich der Knochendichte und -strukturparameter zwischen Frauen und Männern

	Frauen	Männer
AD-SoS (m/s)	2019 \pm 115 (5,105; ,024; 1,5%);	2038 \pm 83 1;341
T-Score (SD)	-1,54 \pm 1,40 (7,509; ,006; 2,2%);	-1,23 \pm 1,18 1;341
UBPI	0,59 \pm 0,21 (,588; n.s.);	0,55 \pm 0,19 1;289

MW \pm SD; (F; p; η^2); df

Alter

Bezüglich des Einflusses des Alters auf die Knochendichtewerte Ad-SoS und T-Score und auf den Knochenstrukturwert UBPI ergeben sich signifikante Unterschiede.

Um den Einfluss des Alters besser darstellen zu können, wurden drei Altersgruppen gebildet:

Gruppe 1: > 49 < 55 Jahre

Gruppe 2: > 56 < 60 Jahre

Gruppe 3: > 61 < 65 Jahre

Tabelle 12 zeigt die drei Altersgruppen mit den zugehörigen Knochendichtewerten, die mit zunehmendem Alter signifikant erniedrigt sind. Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte jeder Gruppe \pm Standardabweichung sowie in Klammern die sich aus der Multivarianzanalyse ergebenden statistischen Parameter F; p; η^2 und df.

Tabelle 12: Vergleich der Knochendichte und -strukturparameter zwischen den versch. Altersgruppen. Beide Geschlechter sowie Patienten und Kontrolle gemischt

	Gruppe 1 49-55 Jahre	Gruppe 2 56-60 Jahre	Gruppe 3 61-65 Jahre
AD-SoS (m/s)	2061,92 \pm 105,06 (13,98; ,000;	2001,77 \pm 100,05 8,3%); 2;310	2001,17 \pm 89,74
T-Score (SD)	-0,96 \pm 1,08 (15,76; ,000;	-1,75 \pm 1,43 9,2%); 2;310	-1,76 \pm 1,28
UBPI	0,68 \pm 0,17 (32,35; ,000;	0,53 \pm 0,19 19,3%); 2;270	0,46 \pm 0,18

MW \pm SD; (F; p; η^2); df

Zur Beantwortung der Frage, in welcher Altersgruppe die Abnahme der Knochendichte am größten ist, müssen die drei Gruppen miteinander verglichen werden. Hierzu verwendet man den Tukey-HSD-Test.

Vergleicht man die Gruppen 1+2 bezüglich AD-SoS, T-Score und UBPI ergeben sich signifikant höhere Werte in der Gruppe 1. Das gleiche Ergebnis erhält man beim Vergleich der Gruppen 1+3. Die Werte der Gruppe 2 verglichen mit denen der Gruppe 3 ergeben keine Signifikanz. Daraus ergibt sich, dass im vorliegenden Kollektiv die stärkste Knochendichteabnahme und der stärkste Strukturverlust im Alter von 49 bis 55 Jahren stattfindet. Eine Aufteilung in Altersgruppen und Geschlecht, für Patienten und Probanden getrennt, war aufgrund einer statistisch geforderten Mindestanzahl an Fällen pro Gruppe nicht möglich, flossen aber als Kovariaten mit ein.

Tabelle 13, 14 und 15 zeigen den Vergleich der einzelnen Altersgruppen miteinander, wobei mit dem Tukey-HSD-Test jeweils eine Gruppe mit den beiden anderen verglichen wird. Dargestellt ist die Altersgruppe (Spalte 1), die mit den beiden anderen (Spalte 2) verglichen wird. Außerdem Mittelwerte (Spalte 3), Standardabweichung (Spalte 4) und Signifikanzniveau p (Spalte 5).

Tabelle 13: (Tukey-HSD-Test), Gruppenvergleich bezüglich der abhängigen Variable AD-SoS

Gruppe (I)	Gruppe (J)	(I-J)	SD	P
49 bis 55 J.	56 bis 60 J.	60,15	12,74	,000
	61 bis 65 J.	60,75	16,08	,000
56 bis 60 J.	49 bis 55 J.	-60,15	12,74	,000
	61 bis 65 J.	0,60	16,98	n.s.
61 bis 65 J.	49 bis 55 J.	-60,75	16,08	,000
	56 bis 60 J.	-0,60	16,98	n.s.

Tabelle 14: (Tukey-HSD-Test), Gruppenvergleich bezüglich der abhängigen Variable T-Score

Gruppe (I)	Gruppe (J)	(I-J)	SD	P
49 bis 55 J.	56 bis 60 J.	,783	,156	,000
	61 bis 65 J.	,793	,197	,000
56 bis 60 J.	49 bis 55 J.	-0,783	,156	,000
	61 bis 65 J.	0,010	,21	n.s.
61 bis 65 J.	49 bis 55 J.	-0,79	,21	,000
	56 bis 60 J.	-0,01	,21	n.s.

Tabelle 15: (Tukey-HSD-Test), Gruppenvergleich bezüglich der abhängigen Variable UBPI

Gruppe (I)	Gruppe (J)	(I-J)	SD	P
49 bis 55 J.	56 bis 60 J.	,151	,024	,000
	61 bis 65 J.	,217	,033	,000
56 bis 60 J.	49 bis 55 J.	-0,151	,024	,000
	61 bis 65 J.	,066	,035	n.s.
61 bis 65 J.	49 bis 55 J.	-0,217	,033	,000
	56 bis 60 J.	-0,066	,035	n.s.

Frakturen

Vergleicht man die Anzahl der Personen in der Patientengruppe, die eine oder mehrere Spontanfrakturen erlitten haben mit der gesunden Kontrolle, bei der eine Spontanfraktur als Ausschlusskriterium galt, ergibt sich, wie in Tabelle 16 dargestellt zwar eine höhere Anzahl an Spontanfrakturen in der Patientengruppe, diese ist jedoch aufgrund der wenigen Patienten mit Frakturen nicht signifikant.

Tabelle 16: Anzahl der Personen mit Spontanfrakturen im Vergleich

	Keine Fraktur(en)	Fraktur(en)
Patienten	134	4
Kontrolle	207	0

Tabelle 17 zeigt den Vergleich von AD-SoS, T-Score und UBPI innerhalb der Patientengruppe bei Patienten mit und ohne Fraktur in der Anamnese. Signifikanzen liegen nicht vor.

Tabelle 17: Knochendichte- und Knochenstrukturparameter verglichen mit Frakturgruppen

	Keine Fraktur(en)	Fraktur(en)
AD-SoS (m/s)	1987,01 ± 103,12 (0,55; n.s.);	1910,75 ± 67,66 1;134
T-Score (SD)	-1,94 ± 1,49 (2,16; n.s.);	-3,05 ± 0,97 1;136
UBPI	0,51 ± 0,21 (0,89; n.s.)	0,33 ± 0,17 1;134

MW ± SD; (F; p; eta²); df

Grunderkrankungen und Medikamenteneinnahme

Als Grunderkrankungen wurden sowohl die Aufnahme diagnose als auch alle im Verlauf des Klinikaufenthaltes erfassten Diagnosen zusammengefasst.

Folgende Erkrankungen kamen in relevanter Häufigkeit vor: Apoplex, koronare Herzerkrankung, arterieller Hypertonus, Herzinsuffizienz, Malignome, Alkoholismus, gastrointestinale Blutung, Niereninsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung.

Vergleicht man den Einfluss der verschiedenen Grunderkrankungen auf die Knochenparameter, ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

Die Beeinflussung der Knochendichte durch Medikamenteneinnahme wurde mit Hilfe einer Liste von Medikamenten erfragt, die nachweislich eine Osteoporose induzieren können. Folgende Medikamente wurden abgefragt: Antiepileptika, Schilddrüsenhormone, Heparin, Laxantien, Schlafmittel und Kortikoide. Es ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge für die Medikamenteneinnahme und die erhobenen Knochenparameter.

5.4.2 Beeinflussbare Faktoren

Die beeinflussbaren Faktoren beinhalten spezielle Lebens- und Ernährungsgewohnheiten, die vom Patienten selbst steuerbar sind.

Hierzu gehören der BMI bzw. das Körpergewicht, die körperliche Aktivität, Alkohol- und Nikotinkonsum, sowie eine ausreichende Zufuhr von Milch und Milchprodukten.

In Anlehnung an die nicht beeinflussbaren Faktoren wurde auch hier zuerst nach Korrelationen zu den Knochenparametern gesucht und diese mit Hilfe von Mittelwertsvergleichen genauer geprüft.

Allerdings wurden diesmal nur die Patienten untereinander verglichen, um besondere Einflüsse innerhalb ihrer Gruppe besser darstellen zu können.

Dabei zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der von den Patienten angegebenen Bewegung und dem UBPI-Wert in Höhe von $r = 0,025$ und zwischen Bewegung und BMI in Höhe von $r = 0,044$. Zusätzlich bestehen negativ signifikante Korrelationen zwischen AD-SoS und BMI in Höhe von $r = -0,098$ und T-Score und BMI in Höhe von $r = -0,076$.

Als Nebeneffekt lässt sich ein Zusammenhang in Höhe von $r = 0,018$ zwischen dem Nikotin- und dem Alkoholkonsum der Patienten finden, der letztlich auf ein Suchtverhalten zurückzuführen ist.

Alle anderen Einflussfaktoren zeigen keine Korrelationen mit den Knochenparametern.

Speziell der Konsum von Milch- und Milchprodukten konnte nicht in einen Zusammenhang zur Knochendichte gebracht werden.

Bewegung

Im Rahmen der Anamneseerhebung wurden die Patienten gefragt, ob sie sich ausreichend bewegen bzw. Sport treiben. Dabei galt die Bewegung als ausreichend bei täglichem oder mindestens mehrmals wöchentlichem Spazieren gehen oder Rad fahren.

Vergleicht man die Knochenparameter mit der angegebenen Bewegung, ergibt sich ein signifikant höherer UBPI-Wert in der aktiven Gruppe. Tabelle 18 zeigt den Vergleich der Knochenwerte bei Patienten mit und ohne regelmäßiger Bewegung. Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie in Klammern die sich aus der Varianzanalyse ergebenden statistischen Parameter F; p; η^2 und df.

Tabelle 18: Mittelwertsvergleich des Parameters Bewegung mit den Knochenparametern

	Keine Bewegung	Bewegung
AD-SoS (m/s)	1958,25 \pm 85,43 (0,92; n.s.)	1987,33 \pm 104,35 1;134
T-Score (SD)	-2,37 \pm 1,22 (0,99; n.s.)	-1,94 \pm 1,51 1;134
UBPI	0,38 \pm 0,18 (6,44; ,012*; 4,6%)	0,52 \pm 0,21 1;134

MW \pm SD; (F; p; η^2); df

6 Diskussion

6.1 Methodik

6.1.1 Studiendesign und Studiendurchführung

Ziel der vorliegenden Studie war es mit Hilfe der Knochendichtemessung herauszufinden, wie viele Patienten eines durchschnittlichen Krankenhauskollektivs eine verminderte Knochendichte aufweisen. Gleichzeitig wurde das für die Messungen verwendete Gerät, der I.G.E.A. Bone Profiler bezüglich seiner Eignung zu Screening–Untersuchung im klinischen Alltag getestet.

Die Patienten waren auf internistischen, gynäkologischen und viszeralchirurgischen Stationen sowie der Abteilung für physikalische Medizin verteilt und wurden, soweit sie die Screening-Voraussetzungen erfüllten, zufällig ausgewählt.

Aus diesem Grund ist die vorliegende Patientengruppe sehr inhomogen und definiert sich nur über die Screening-Voraussetzungen und die Zugehörigkeit zur Patientengruppe zum Zeitpunkt der Studie. Vergleicht man Patienten und Kontrollen bezüglich Alter und BMI ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Bei Studienbeginn erhielten die Teilnehmer beider Gruppen ausführliche Informationen zum Studiendesign und zur Durchführung der Knochendichtemessung.

Da die Knochendichtemessung bei Patienten, die noch keine osteoporosebedingte Fraktur erlitten haben, zur Zeit von den Krankenkassen nicht übernommen wird, scheint es möglich, dass sich speziell Personen für die Teilnahme entschieden, die sich selbst als gefährdet betrachteten. Beide Gruppen erhielten aber bei Studienbeginn die gleiche Aufklärung, sodass sich der genannte Einfluss auf beide Gruppen identisch war.

6.1.2 Anamnese und körperliche Untersuchung

Die Aufnahme in die Patientengruppe setzte eine Anamneseerhebung mit Hilfe eines Fragebogens, eine körperliche Untersuchung und eine Knochendichtemessung voraus.

Anamneseerhebung, körperliche Untersuchung und Knochendichtemessung wurden bei jedem Patienten entweder von der Verfasserin selbst oder der Mitdotorandin durchgeführt.

Die Anamnese wurde mit Hilfe eines Fragebogens (siehe Anhang 1) erhoben, der gemeinsam mit den Patienten besprochen und ausgefüllt wurde. Dadurch sind Verständnisschwierigkeiten und sprachliche Probleme weitgehend auszuschließen.

Der Fragebogen ist so konzipiert, dass er leicht abgewandelt, problemlos auch im Rahmen der klinischen Erstanamnese abgefragt werden kann.

Inhaltlich handelt es sich, bis auf wenige Ausnahmen, um Ja-Nein-Fragen. Auf speziellere Einteilungen wurde im Hinblick auf die Praktikabilität im klinischen Alltag verzichtet.

Bei der körperlichen Untersuchung wurde ein besonderes Augenmerk auf die ersten Anzeichen einer Osteoporose, wie z.B. Rundrücken, Größenabnahme, Tannenbaumphänomen sowie Schmerz bzw. Klopfeschmerz im Bereich der Wirbelsäule gelegt. Auch die körperliche Untersuchung ist Teil der Aufnahmeuntersuchung und bedarf keines zusätzlichen Zeitaufwandes.

Betrachtet man nur die Anamnese und die körperliche Untersuchung, stellt man fest, dass sich bei einem Großteil der Patienten schon anhand dieser, im Rahmen der klinischen Erstuntersuchung durchführbaren Screening–Maßnahmen ein Verdacht für das Vorliegen einer Knochendichteabnahme stellen oder verwerfen lässt.

6.1.3 Knochendichtemessung

Die Knochendichtemessung wurde an den proximalen Phalangen II-V der nicht-dominanten Hand durchgeführt. Die Untersuchung dauert ca. fünf Minuten pro Patient, ist einfach durchführbar und wird im Allgemeinen vom Patienten gut toleriert. Vereinzelt gaben besonders schlanke Patientinnen Schmerzen an, die durch den Sondendruck an den Fingerseiten verursacht wurden. Trotz dieser manchmal auftretenden Unannehmlichkeiten wird die Messung der Knochendichte mittels Ultraschall vom Patienten als unkompliziert und empfehlenswert beurteilt.

Aus der Sicht der Untersucher liegt damit eine komfortable, einfach durchführbare, transportable und nicht sehr zeitaufwendige Messmöglichkeit vor, die aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung vom Patienten gerne in Anspruch genommen wird.

Die immer wieder gestellte Frage, ob die Knochendichtemessung mittels Ultraschall mit dem Goldstandard der DXA-Messung, oder der QCT-Messung vergleichbar sei, wurde nicht geprüft. Alle Technologien der Knochendichtemessung sind von verschiedenen Arbeitsgruppen ausführlich untersucht und in vielen Studien als vergleichbar bewertet worden (Alenfeld et al., 1998; Reginster et al., 1998; Soballa et al., 1998; Guglielmi et al., 1999; Benitez et al., 2000; Hadji et al., 2000a; Mulleman et al., 2002).

Zusätzlich ist bereits bekannt, dass mit DXA, QCT und QUS das Frakturrisiko von Wirbelkörper-, Radius- und/oder Schenkelhalsfrakturen unabhängig voneinander prospektiv vorhergesagt werden kann (Turner et al., 1995; Schott et al., 1995; Bauer et al., 1997). Dabei ist es nahezu unerheblich, ob zentral an Wirbelsäule oder Schenkelhals bzw. peripher am Fersenbein oder den Phalangen gemessen wurde. Mit der Abnahme der Messergebnisse um eine Standardabweichung steigt das Risiko für zukünftige Frakturen um das 1,5- bis 2,5 fache. Die höchste Wertigkeit besteht in der Vorhersagekraft der Frakturen, die sich am Ort der Messung ereignen (Marshall et al., 1996). Allerdings sind die Unterschiede zwischen verschiedenen Messorten nur in vereinzelt Studien signifikant unterschiedlich (Ott et al., 1987; Blake und Fogelman, 2001). Werden mehrere unterschiedliche Verfahren zur Messung der Knochendichte miteinander kombiniert, wird ebenfalls eine Risikoerhöhung, vergleichbar mit der zusätzlichen Bewertung anamnestischer Risikofaktoren oder Knochenmarkern festgestellt. Die Korrelation zwischen DXA, QCT und QUS ist für den einzelnen Patienten unerheblich, sie erklärt lediglich, wieviel Prozent einer Methode durch die andere erklärbar sind (Faulkner et al., 1999).

Ein pathologischer Messwert ist also nicht erst von klinischer Bedeutung, wenn er sich mit allen zur Verfügung stehenden Messmethoden reproduzieren lässt, sondern stellt für sich allein schon einen Risikofaktor dar (Hawker et al., 2002). Aus diesem Grund wurde die diagnostische Präzision des I.G.E.A. Bone Profilers als gegeben vorausgesetzt.

Neben der durchgeführten Phalangenmessung existieren außerdem Ultraschallgeräte zur Messung der Knochendichte an Calcaneus und Unterarm.

Die Messung der Knochendichte an den Phalangen ist komfortabler als am Calcaneus, weil sowohl auf das Ausziehen der Schuhe und Socken, als auch auf die Bereitstellung und Entsorgung von Wasser als Kopplungsmedium verzichtet werden kann.

Misst man die Knochendichte am Unterarm, kann auf Wasser als Kopplungsmedium ebenfalls verzichtet werden und der Messort ist vergleichbar leicht zugänglich wie die Phalangen. Als problematisch kann sich jedoch die Definition des Messortes gestalten. Messen verschiedene Untersucher, wie in der vorliegenden Studie geschehen, besteht die Gefahr, dass nicht immer an identischer Stelle des Unterarmes gemessen wird und somit keine vergleichbaren Ergebnisse entstehen.

Betrachtet man dagegen das Größenverhältnis von Grundphalanx und Messsonde des I.G.E.A. Bone Profilers, ergibt sich nahezu nur eine Position am zu messenden Finger, die zusätzlich durch das proximale Interphalangealgelenk begrenzt wird. Daraus ergibt sich eine

gute Reproduzierbarkeit der Messwerte, was durch die Vorstudie gezeigt werden konnte. Betrachtet man AD-SoS-, T-Score- und UBPI – Werte im interpersonellen Vergleich beider Versuchsleiterinnen und zu unterschiedlichen Messzeitpunkten, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Damit wird gezeigt, dass die Knochendichte korrekt erhoben wurde und die Interpretationen erlaubt sind.

Ein weiterer Vorteil der Fingermessung ergibt sich aus der Zusammensetzung der Fingerknochen. Die Metaphyse der Fingerknochen besteht zu mindestens 40% aus spongiösem Knochen und ähnelt somit mehr dem Aufbau der Wirbelkörper junger Erwachsener als dem des Schenkelhalses (Buckwalter et al., 1985; Alenfeld et al., 1998). Da der Knochenmassenverlust im Rahmen der primären Osteoporose an der Spongiosa beginnt und zu Wirbelkörperfrakturen führt, besteht mit der Phalangenmessung die Möglichkeit ein an einem peripheren Messort erhobenes Ergebnis auf einen schwerer zugänglichen Messort, die Wirbelsäule, zu übertragen (Benitez et al., 2000).

Außerdem gehören die Fingerknochen im Gegensatz zu Wirbelkörper und Schenkelhals nicht zu den gewichtstragenden Knochen des Skeletts, sodaß der frühe Knochenmassenverlust weniger durch Umbauprozesse kaschiert wird (Kleerekoper et al., 1994).

6.2 Parameter der Knochendichte und Knochenstruktur

6.2.1 AD-SoS und T-Score

Vergleicht man die gemessenen AD-SoS und T-Score Werte der Patienten- und der Kontrollgruppe, so ergeben sich signifikant niedrigere Werte in der Patientengruppe. Diese Signifikanz bleibt auch bestehen, wenn man das Alter als Kovariate mit einbezieht.

Somit scheint es Einflussfaktoren in der Patientengruppe zu geben, die unabhängig vom Alter eine niedrigere Knochendichte mit sich bringen.

Betrachtet man die durchschnittlichen T-Score Werte beider Gruppen, die bezogen auf die Einzelmessung als Diagnoseparameter gelten, liegt die Patientengruppe mit einem T-Score von $-1,97 \pm 1,49$ im Bereich der Osteopenie.

Bei der Kontrollgruppe ergibt sich ein durchschnittlicher T-Score von $-1,09 \pm 1,11$ SD, was im Bereich der normalen Knochendichte liegt. Überträgt man die erhobenen Daten auf ein Patientenkollektiv im Krankenhaus, ergibt sich, dass im Alter zwischen 50 und 70 Jahren die Knochendichtewerte soweit abnehmen, dass im Durchschnitt kein normaler Knochenbefund mehr vorliegt.

6.2.2 UBPI

Vergleicht man den UBPI-Wert, der als Marker für die Knochenstruktur gilt, in beiden Gruppen, ergibt sich ein signifikant niedrigerer Wert in der Patientengruppe. Bezieht man jedoch das Alter mit in die Berechnungen ein, bleibt die Signifikanz nicht bestehen. Der UBPI-Wert wird also deutlicher vom Alter beeinflusst, als AD-SoS und T-Score. Die Gruppenzugehörigkeit spielt im Hinblick auf die Knochenstruktur somit keine Rolle.

6.3 Einflussfaktoren

Die Tatsache, dass Patienten im Alter zwischen 50 und 70 Jahren eine niedrigere Knochendichte aufweisen als ein altersentsprechendes Normalkollektiv, wirft die Frage auf, welche Faktoren für diese Entwicklung verantwortlich sein könnten.

Aus diesem Grund wurden sowohl nicht-beeinflussbare als auch beeinflussbare Faktoren auf ihren Zusammenhang mit der Knochendichte untersucht.

6.3.1 Nicht beeinflussbare Faktoren

Zu den nicht beeinflussbaren Faktoren gehören neben Alter und Geschlecht auch durchgemachte Frakturen, Größenabnahme, Grunderkrankungen, Medikamenteneinnahme und die Fertilitätsdauer bei Frauen.

Geschlecht

Wie schon vielfach gezeigt (Cummings und Melton, 2002; Selby et al., 2000; Warmings et al., 2002), haben auch in der vorliegenden Studie in beiden Gruppen die Frauen signifikant niedrigere AD-SoS und T-Score Werte als gleichaltrige Männer.

Der UBPI-Wert zeigt keine geschlechtsabhängige Signifikanz, die Knochenstruktur scheint also nicht primär geschlechtsabhängig zu sein.

Alter

Neben der Geschlechtszugehörigkeit stellt das Alter den Hauptrisikofaktor für die Entstehung einer Osteoporose dar.

Um den Einfluss des Alters auf die Knochendichte besser darstellen zu können, wurden drei Altersgruppen gebildet.

Die erste Gruppe umfasst Patienten und Probanden im Alter zwischen 49 und 55 Jahren. In der zweiten Gruppe liegt das Alter zwischen 56 und 60 und in der dritten Gruppe zwischen 61 und 65 Jahren. Alle drei Gruppen enthalten Daten sowohl von Patienten und Probanden als auch von beiden Geschlechtern.

Vergleicht man alle drei Gruppen miteinander, ergeben sich signifikant höhere Werte für AD-SoS, T-Score und UBPI in der ersten Altersgruppe. Obwohl die Mittelwertvergleiche eine weitere Abnahme der Knochenparameter beschreiben, besteht zwischen Gruppe zwei und drei kein signifikanter Unterschied mehr.

Daraus ergibt sich, dass im vorliegenden Kollektiv die Knochendichte- und -strukturabnahme um das 50. Lebensjahr am stärksten ist und danach langsamer fortschreitet.

Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit früher durchgeführten Studien, die alle eine verstärkte Knochendichteabnahme um das 50. Lebensjahr feststellen konnten (Gallagher et al., 2002; Marcus, 2002; Rizzoli et al., 2001; Ray et al., 1997; Looker et al., 1997; Melton et al., 1998; Warming et al., 2002; Selby et al., 2000).

Bei Frauen entspricht dieser Zeitraum der Peri- bzw. Postmenopause. Obwohl bei Männern kein der Menopause vergleichbares Ereignis existiert, ist bekannt, dass auch in der männlichen Bevölkerung um das 50. Lebensjahr ein Knochenmassenverlust einsetzt, der zu einer deutlichen Zunahme von Wirbelkörper- und Schenkelhalsfrakturen führt (Rizzoli et al., 2001; Ray et al., 1997; Looker et al., 1997; Melton et al., 1998; Warming et al., 2002; Selby et al., 2000). In Analogie zum Östrogenmangel der Frau werden beim Mann sinkende Werte des freien Testosterons mit einer abnehmenden Knochenmasse im höheren Lebensalter in Zusammenhang gebracht. Zusätzlich wird der Einfluss der androgen- und altersabhängigen Muskelkraft als indirekter Faktor betrachtet (Orwoll et al., 1995). Darüber hinaus sind für die Pathogenese der männlichen Osteoporose auch Östrogene und Wachstumsfaktoren bedeutsam. Ein relatives Defizit der gonadalen Hormone zusammen mit einer Reduktion von lokalen Wachstumsfaktoren führt am Knochengewebe zu einer Abnahme von Anzahl und Aktivität der Osteoblasten. Letztlich kommt es ebenso wie bei Frauen im höheren Lebensalter zu einer verminderten Vitamin D Produktion und daraus resultierend zu einer sinkenden Calciumabsorption (Kurland et al., 1997).

Der Knochenmassenverlust der senilen Osteoporose, der ab dem siebzigsten Lebensjahr beginnt, konnte mit vorliegenden Daten nicht verifiziert werden, da ein Alter von über 70 Jahren als Ausschlusskriterium galt.

Frakturen

Vergleicht man die Anzahl der Personen mit mindestens einer Fraktur und Personen ohne Frakturen ergibt sich eine höhere Anzahl von Frakturen in der Patientengruppe.

Die geringe Anzahl an Frakturen in der Patientengruppe (in der Kontrollgruppe galten Spontanfrakturen als Ausschlusskriterium) erklärt sich durch das Ausschlusskriterium „bekannte und behandelte Osteoporose“. Ziel der Studie war nicht die Knochendichte von an Osteoporose Erkrankten zu prüfen, sondern vermeintlich knochengesunde Personen zu screenen.

Außerdem lagen die gemessenen Knochenparameter mehrheitlich im Bereich der Osteopenie, sodass sich möglicherweise noch keine Frakturen ereignet hatten.

Grunderkrankungen und Medikamenteneinnahme

Betrachtet man die Tatsache, dass in der vorliegenden Studie die Zugehörigkeit zur Patientengruppe schlechtere Knochenparameter mit sich bringt, liegt der Verdacht nahe, dass es Grunderkrankungen oder Medikamente gibt, die überdurchschnittlich häufig bei Patienten mit Osteopenie und Osteoporose auftreten.

Als Grunderkrankungen wurden sowohl die Aufnahmediagnose als auch alle im Laufe des stationären Aufenthaltes verschlüsselten Diagnosen und die von uns im Fragebogen erhobenen Daten zusammengefasst.

Folgende Erkrankungen kamen in relevanter Häufigkeit vor: Apoplex, koronare Herzerkrankung, arterieller Hypertonus, Herzinsuffizienz, Malignome, Alkoholismus, gastrointestinale Blutung, Niereninsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung.

Vergleicht man den Einfluss der verschiedenen Grunderkrankungen auf die Knochenparameter, lassen sich keine signifikanten Zusammenhänge erkennen.

Die nicht vorhandenen Signifikanzen können darauf zurückzuführen sein, dass die verschiedenen Erkrankungen nicht in ausreichender Anzahl vorlagen.

In früheren Studien wurden eindeutige Zusammenhänge zwischen der Einnahme bestimmter Medikamente, wie z.B. Glucocorticoide, Schilddrüsenhormone, Heparin, Neuroleptika und der Knochendichte festgestellt (Tannirandorn und Epstein, 2000; Turan et al., 2003; Cohen und Adachi, 2004).

Die von uns erhobenen Medikamente lassen keinen Zusammenhang zur Knochendichte erkennen.

Allerdings unterscheidet sich das vorliegende Studiendesign auch grundsätzlich von dem bei Medikamentenstudien. Es war aufgrund der Fragestellung nicht möglich, vergleichbare Gruppen zu generieren, die über einen bestimmten Zeitraum alle das gleiche Medikament in vorgegebener Dosierung einnehmen. Auch handelt es sich um eine Querschnittsstudie, bei der nur eine einmalige Knochendichtemessung vorgesehen und somit der längerfristige Einfluss der Medikamenteneinnahme auf die Knochendichte bzw. -struktur nicht analysierbar war.

6.3.2 Beeinflussbare Faktoren

Die beeinflussbaren Faktoren beinhalten spezielle Lebens- und Ernährungsgewohnheiten, die vom Patienten selbst steuerbar sind.

Hierzu gehören der BMI bzw. das Körpergewicht, die körperliche Aktivität, Alkohol- und Nikotinkonsum, sowie eine ausreichende Zufuhr von Milch und Milchprodukten.

Bewegung

Die allgemeinen geometrischen Eigenschaften des Knochens sind genetisch determiniert. Trotzdem können die interne Architektur des Knochens, die Knochendichte und die

Knochenstruktur durch Umwelteinflüsse verändert werden. Dabei spielt die mechanische Beanspruchung des Knochens eine wesentliche Rolle (Nichols et al., 2003).

Als Stimulus für den Knochenumbau gilt eine regelmäßig wiederkehrende mechanische Belastung, die sich in der Jugend und auch im Erwachsenenalter positiv auf den Knochenstoffwechsel auswirkt.

Eine Reihe von epidemiologischen Studien hatten gezeigt, dass sowohl für die Knochendichte als auch für Frakturen ein positiver Zusammenhang mit der körperlichen Aktivität besteht.

Bei postmenopausalen Frauen führte sowohl Aerobic als auch achsenbelastendes Krafttraining in einer Intensität von dreimal 30 Minuten pro Woche zu einer erhöhten Knochendichte an der Lendenwirbelsäule und am Femurhals (Kohrt et al., 1997).

In der vorliegenden Studie wurden die Patienten im Rahmen der Anamneseerhebung befragt, ob sie sich ausreichend bewegen bzw. Sport treiben. Dabei galt die Bewegung als ausreichend bei täglichem oder mindestens mehrmals wöchentlichem Spazierengehen oder Radfahren.

Vergleicht man die Knochenparameter mit der angegebenen Bewegung, ergibt sich ein signifikant höherer UBPI-Wert in der aktiven Gruppe. T-Score und AD-SoS zeigen keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Die körperliche Aktivität scheint sich also mehr auf die Knochenstruktur als auf die Masse des Knochens auszuwirken. Betrachtet man aber die Intensität der durchgeführten Bewegung, scheint es durchaus möglich, dass sich ein Einfluss auf die absolute Knochenmasse erst bei intensiverer sportlicher Aktivität entwickelt.

Feststellen lässt sich aber, dass schon tägliches oder mehrmals wöchentliches Spazierengehen oder Radfahren einen positiven Effekt auf die Knochenstruktur besitzt. Diese Form der Bewegung ist bis ins hohe Lebensalter möglich und kann auch von gesundheitlich beeinträchtigten Patienten meistens gut durchgeführt werden.

Zusätzlich zur positiven Korrelation zwischen der Bewegung und dem UBPI Wert existiert ein positiver Zusammenhang zwischen Bewegung und dem BMI.

Dies bedeutet, dass im vorliegenden Kollektiv Patienten mit besonders hohem BMI angaben, sich sehr viel zu bewegen.

Aufgrund der fehlenden Plausibilität dieser Aussage und dem seit langem bekannten negativen Zusammenhang zwischen Bewegung und BMI, muss man sich die Frage stellen, ob die Antworten auf die Frage „Bewegen Sie sich ausreichend?“ nicht mehr nach sozialer Erwünschtheit als nach dem tatsächlichen Ausmaß der Bewegung getroffen wurden.

BMI

Der Ernährungszustand des Menschen bzw. sein Körpergewicht stellen neben vielen anderen Faktoren (siehe Tabelle 3) Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoporose dar. Menschen mit niedrigem Körpergewicht oder Untergewichtige haben Mangelerscheinungen, die sich auch auf den Knochenstoffwechsel auswirken und zu einer verminderten Knochendichte führen können (Heaney et al., 2000; Thomas et al., 1998).

Bei adipösen Personen produziert das im Vergleich zu Normalgewichtigen zusätzlich vorhandene Fettgewebe aus Androgenen Östrogene, die sich wie alle Sexualhormone positiv auf den Knochenstoffwechsel auswirken (Heshmati et al., 1997; Khoslar et al., 1998). Deshalb besteht normalerweise ein positiver Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Knochendichte.

In der vorliegenden Studie ließ sich dieser Zusammenhang nicht bestätigen.

Es existiert, wie schon von Benitez et al. (2000) und Rico et al. (2001) beschrieben, ein negativer Zusammenhang zwischen dem BMI und der Knochendichte.

Patienten mit sehr hohen BMI-Werten haben oft auch sehr dicke Finger. Der überdurchschnittlich starke Weichteil- bzw. Fettgewebsmantel oder Ödeme zwischen Haut

und Knochen verlangsamen die Transmission der Ultraschallwelle und liefern Knochendichtewerte, die nur eingeschränkt glaubhaft erscheinen (Johansen et al., 1997).

Um den Einfluss des umgebenden Gewebes zu minimieren, versuchte Barkmann et al. (2000) die gemessene Ultraschallgeschwindigkeit in Relation zur Dicke des umgebenden Gewebes zu setzen. Dieser Vorgang ist aber nicht im Rahmen der normalen Knochendichtemessung mit den I.G.E.A. Bone Profiler enthalten.

Eine andere Methode zur Standardisierung wurde von Rico et al. (2001) versucht. Vor jeder Messung wurde die Dicke des Gewebes zwischen Daumen und Zeigefinger mit dem Bone Profiler gemessen. Aus den erhaltenen Werten ergibt sich ein Korrekturfaktor, der dann in Bezug zur gemessenen Knochendichte gesetzt werden kann.

Trotz der eingeschränkten Nutzbarkeit des Bone Profilers bei Patienten mit sehr hohen BMI-Werten sind die Phalangen ein geeigneter peripherer Messort zur Ermittlung der Knochendichte.

Die Phalangen werden normalerweise von einem geringen Weichteilmantel umgeben und eignen sich problemlos zur Knochendichtemessung.

Die oben genannten Messfehler betreffen nur bestimmte und leicht zu identifizierende Patienten, bei denen schon im Vorfeld auf eine alternative Messmethode zurückgegriffen werden kann.

Die Knochendichte aller anderen zu screenenden Personen kann problemlos mittels Ultraschall gemessen werden. Hierdurch kann dem Patienten die Strahlenbelastung einer DXA-Messung erspart werden.

Milch

Calcium spielt sowohl beim Knochenwachstum als auch bei der Prävention und Behandlung der Osteoporose eine wichtige Rolle (Nieves et al., 1998).

Die für den Knochenaufbau zur Verfügung stehende Menge an Calcium resultiert aus der oralen Calciumzufuhr und der intestinalen Calciumabsorption. Die relative Höhe der intestinalen Calciumabsorption ist bedarfsorientiert, von einer ausreichenden Vitamin D-Versorgung abhängig und sinkt mit zunehmendem Lebensalter.

Die wichtigsten Calciumquellen sind Milch- und Milchprodukte. In einem Liter Milch sind beispielsweise ca. 1200 mg Calcium enthalten.

Im Rahmen der Anamneseerhebung wurden die Patienten befragt, ob sie ausreichend Milch und Milchprodukte zu sich nehmen oder ob eine Unverträglichkeit vorliegt. Obwohl ein Großteil der Patienten angab, ausreichend Milch und Milchprodukte zu konsumieren, ergibt sich kein Zusammenhang zwischen dem Milchkonsum und der Knochendichte. Die Menge des konsumierten Phosphats und Fetts, das die Calciumaufnahme vermindert, wurde allerdings nicht erfragt.

Es stellt sich die Frage, ob die geforderten 1500mg Calcium pro Tag für die Bevölkerungsgruppe der 50-70 Jährigen noch mit der Nahrungsaufnahme zu bewältigen sind, oder ob die heute übliche Ernährung und die hinzukommend geringere Resorptionsleistung eine Substitution in den meisten Fällen nötig erscheinen lässt.

7 Zusammenfassung

Die Osteoporose ist heute mit Millionen betroffener Patienten ein weltweites Gesundheitsproblem. Die WHO hat sie als eine der zehn wichtigsten Volkskrankheiten eingestuft. Die Prävalenz zumindest einer osteoporotischen Fraktur steigt bei Frauen im Alter von 70 Jahren auf nahezu 50%.

Das vergleichbare Frakturrisiko für Männer liegt zwischen einem Drittel und einem Sechstel desjenigen der Frauen. Obwohl in den letzten Jahren eine Vielzahl von diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen etabliert wurde, sind viele Osteoporose-Patienten noch heute unterdiagnostiziert und untertherapiert.

Ziel der vorliegenden Studie war es, ein Osteoporose-Screening bei Krankenhauspatienten mittels Fingerultraschall durchzuführen und eventuelle Korrelationen zwischen veränderten Knochendichtewerten und Einflussfaktoren zu finden.

Zusätzlich zur Hauptfragestellung nach Knochendichtewerten eines durchschnittlichen Patientenkollektivs im Krankenhaus, sollte die Praktikabilität des I.G.E.A. Bone Profilers, zur Messung der Knochendichte mittels Ultraschall für eine Screening – Untersuchung im klinischen Alltag getestet werden.

Vergleicht man die Knochendichtewerte von Patienten- und Kontrollgruppe ($n = 345$), ergeben sich signifikant niedrigere Werte innerhalb der Patientengruppe (p -AD-SoS = 0,000, p -T-Score = 0,000, p -UBPI = 0,000). Mit Ausnahme von Alter ($p = 0,000$), Geschlecht (p -AD-SoS = 0,02; p -T-Score = 0,006) und Bewegung (p -UBPI = 0,01) lassen sich keine weiteren Einflussfaktoren innerhalb der Patientengruppe finden. Das bedeutet, dass das durchschnittliche Patientenkollektiv im Alter zwischen 50 und 70 Jahren auf internistischen, allgemeinchirurgischen und gynäkologischen Stationen, sowie auf Stationen der physikalischen Medizin keine normalen Knochendichtewerte mehr aufweist, sondern im Bereich der Osteopenie bzw. Osteoporose liegt.

Trägt man dieser Tatsache Rechnung, sind nahezu alle Patienten, unabhängig von ihrer Grunderkrankung und bekannten Risikofaktoren, jenseits des 50. Lebensjahres gefährdet, eine Osteoporose und nachfolgend Frakturen zu entwickeln.

Betrachtet man die demographische Bevölkerungsentwicklung in Deutschland, wird deutlich, dass der sich entwickelnden Masse an Osteoporosepatienten nur dann Einhalt geboten werden kann, wenn nahezu alle Fachbereiche in die Diagnostik und Therapie eingebunden werden. Schon wenige spezielle Fragen im Rahmen der Erstanamnese können Hinweise auf die Entwicklung oder das Vorliegen einer Osteoporose geben.

Gefährdete Personen sollten sich dann einer Knochendichtemessung unterziehen.

In der vorliegenden Studie hat sich der I.G.E.A. Bone Profiler als praktikables und einfach anzuwendendes Gerät bewährt. Die Messung lässt sich in ca. 5 Minuten pro Patient durchführen und liefert gut reproduzierbare Ergebnisse. Aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung wird die Knochendichtemessung mittels Ultraschall vom Patienten gut toleriert und positiv bewertet.

Die eingeschränkte Messgenauigkeit des Bone Profilers bei sehr adipösen Patienten ist ein Nachteil der Methode, stellt aber, wenn man sie berücksichtigt, kein gravierendes Problem dar.

Patienten, die weder an einer Adipositas per magna leiden noch Ödeme an den Händen aufweisen, können bedenkenlos mit dem Bone Profiler gemessen werden.

8 Literaturverzeichnis

Adler CP (1997)

Knochenkrankheiten: Diagnostik mikroskopischer, histologischer und radiologischer Strukturveränderungen des Skeletts.
2. Auflage; Springer, Berlin.

Adler CP (1998)

Normale Histologie des Knochens.
In: Histopathologie: Lehrbuch und Atlas zur allgemeinen und speziellen Pathologie, 12. Auflage, (Hrsg: Thomas C), Schattauer, Stuttgart: 367-369.

Albright F, Bloomberg F, Smith PH (1940)

Postmenopausal osteoporosis.
Trans Assoc Am Phys 55: 298-305.

Alenfeld FE, Wüster C, Funck C, Pereira-Lima JF, Fritz T, Meeder PJ, Ziegler R (1998)

Ultrasound measurements at the proximal phalanges in healthy women and patients with hip fractures.
Osteoporosis Int 8: 393-398.

Andersson GB, Bostrom MP, Eyre DR, Glaser DL, Hu SS, Lane JM, Melton LJ, 3rd, Myers ER, Seeger LL and Weinstein JN (1997)

Consensus summary on the diagnosis and treatment of osteoporosis.
Spine 22: 63-65.

Arden N, Baker J, Hogg C, Baan K, Spector T (1996)

The heritability of bone mineral density, ultrasound of the calcaneus and hip axis length: a study of postmenopausal twins.
J Bone Miner Res 11: 530-534.

Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R (1994)

Multivariate Analysemethoden.
7. Auflage, Springer-Berlin.

Bauer D, Glüer C, Cauley J et al. (1997)

Bone ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women: a prospective study.
Arch Intern Med 157: 629-634.

Barkmann R, Lüsse S, Stampa B, Sakata S, Heller M, Glüer CC (2000)

Assessment of the geometry of human finger phalanges using quantitative ultrasound in vivo.
Osteoporosis Int 11: 745-755.

Bartl R, (2001)

Osteoporose: Prävention – Diagnostik – Therapie
Thieme Verlag Stuttgart – New York: V-IV.

Barrett-Connor E, Wehren LE, Siris ES, Miller P, Chen YT, Abbott TA, Berger ML, Santora AC, Sherwood LM (2003)

Recency and duration of postmenopausal hormone therapy: effects on bone mineral density and fracture risk in the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study.
Menopause 10: 412-419.

Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hozowski K, Rautaharju P, Harper KD (2002)

Raloxifen and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial.

JAMA 287: 847 – 857.

Bass S, Pearce G, Bradney M, et al. (1998)

Exercise before puberty may confer residual benefits in bone density in adulthood: studies in active prepubertal and retired female gymnasts.

J Bone Miner Res 13: 500-507.

Benitez CL, Schneider DL, Barrett-Connor E, Sartoris DJ (2000)

Hand ultrasound for osteoporosis screening in postmenopausal women.

Osteoporosis Int 11: 203-210.

Blake GM, Fogelman I (1997)

Technical principles of dual energy x-ray absorptiometry.

Semin Nucl Med 27: 210-228.

Blake GM, Fogelman I (2001)

Peripheral or central densitometry: Does it matter which technique we use?

J Clin Densitometry 4: 83-96.

Bortz J (1993)

Statistik für Sozialwissenschaftler.

4. Auflage, Springer-Berlin.

Bouxein M, Radloff S (1997)

Quantitative ultrasound of the calcaneus reflects the material properties of the calcaneal trabecular bone.

J Bone Miner Res 12: 839-846.

Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR (1985)

Bone biology: Structure, blood supply, cells, matrix and mineralisation.

J Bone Joint Surg Am 77: 1256-1274.

Cassidy A (2003)

Dietary phytoestrogens and bone health.

J Br Menopause Soc 9: 17-21.

Cheng S, Suominen H, Sakari-Rantala R, et al. (1997)

Calcaneal bone mineral density predicts fracture occurrence: A five-year follow-up study in elderly people.

J Bone Miner Res 12: 1075-1082.

Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K et al. For the PROOF Study Group (2000)

A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: The prevent recurrence of osteoporotic fractures study.

N Engl J Med 109: 267-276.

Cohen D, Adachi JD (2004)

The treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis.

J Steroid Biochem Mol Biol 88: 337-349.

Compston JE, Papapoulos SE, Blanchard F (1998)

On behalf of working party from European Union Member States.

Osteoporosis Int 8: 531-534.

Cooper C (1999)
Epidemiology of osteoporosis.
Osteoporosis Int 2: 2-8.

Cooper C, Campion G, Melton LJ III. (1992)
Hip fractures in the elderly: A world-wide projection.
Osteoporosis Int 2: 285-289.

Cooper C, Hanley D, Benamou L, Valent D, Seeman E, Lindsay R (2000)
Prevalent fractures predict new vertebral fractures in 1 year.
Calcif Tissue Int 66: 1117.

Cortet B, Vasseur J, Grardel B, Catanzariti L, Marchandise X, Delcambre B (2001)
Management of male osteoporosis.
Joint Bone Spine 68: 252-256.

Cummings SR, Melton LJ (2002)
Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures.
Lancet 18:359: 1761-1767.

Danielson ME, Cauley JA, Baker CE, Newman AB, Dorman JS, Towers JD, Kuller LH (1999)
Familial resemblance of bone mineral density (BMD) and calcaneal ultrasound attenuation: The BMD in mothers and daughters study.
J Bone Miner Res 14: 102-110.

Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE (1997)
Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older.
N Engl J Med 337: 1437-1443.

Delmas PD, Eastell R, Garnero R, Seibel MJ, Stepan J for the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (2000)
The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis.
Osteoporosis Int 6: 2-17.

Dempster DW (1995)
Bone Remodeling.
In: Osteoporosis: Etiology, Diagnosis and Management, 2nd edition (eds: Riggs L, Melton LJ, III), Lippincott – Raven, Philadelphia: 67-92.

Dertina D, Loro ML, Sayre J, Kaufman F, Gilsanz V (1998)
Childhood bone measurements predict values at young adulthood.
Bone 23: 288.

Drenckhahn D, Kugler P (1998)
Bindegewebe.
In: Benninghoff: Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen, 15. Auflage, (Hrsg. Drenckhahn D, Zenker W), Urban & Schwarzenberg, München: 125-141.

Drozdowska B, Pluskiewicz W (2002)
Longitudinal changes in mandibular bone mineral density compared with hip bone mineral density and quantitative ultrasound at calcaneus and hand phalanges.
The British Journal of Radiology 75: 743-747.

- Eastell R (1998)
Treatment of postmenopausal osteoporosis.
N Engl J Med 338: 736-746.
- Ekman A, Michaelsson K, Petré-Mallmin, Ljunghall S, Mallmin H (2001)
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.
Osteoporosis Int 12: 185-191.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. (1999)
Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene.
JAMA 282: 637-645.
- Faulkner KG, von Stetten E, Miller P (1999)
Discordance in patient classification using T-Scores.
J Clin Densitometry 2: 343-350.
- Felsenberg Dieter (2001)
Überlegungen zur Epidemiologie der Osteoporose.
In: Osteoporose 2001: Gesellschaftliche Bedeutung – Diagnostik – Therapeutische Maßnahmen.
Springer: 4-5.
- Fleisch H (2001)
Bisphosphonates.
In: Osteoporosis (eds: Marcus R, Feldman D, Kelsey J), 2nd edn, Academic Press, San Diego: 449-467.
- Flicker L, Hooper J, Rodgers L, Kaymakci B, Green R, Wark J (1997)
Bone density in elderly women: A twin study.
J Bone Miner Res 10: 1607-1613.
- Fujiwara S, Fukunaga M, Nakamaura T, et al. (1998)
Rates of change in spinal bone density among japanese women.
Calcif Tissue Int 63: 202-207.
- Gallagher JC, Ettinger B, Gass M, Kagan R, McClung B, McClung M, Simon J (2002)
Management of postmenopausal osteoporosis: Position statement of the North American Menopause Society.
Menopause: The Journal of The North American Menopause Society 9: 84-101.
- Gehorn-Robey P (1995)
Biochemistry of bone.
In: Osteoporosis: Etiology, Diagnosis and Management, 2nd edition (eds: Riggs L, Melton LJ, III), Lippincott – Raven, Philadelphia: 41-66.
- Giorgino R, Paparella P, Lorusso D, Mancuso S (1997)
Longitudinal effects of three-year hormonal replacement therapy on quantitative ultrasound measurements.
J Bone Miner Res 12: 103.
- Glüer CC (1997)
For the International Quantitative Ultrasound Consensus Group
Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: Expert agreement on current status.
J Bone Miner Res 12: 1280-1288.

- Glüer CC, Barkmann R (2001)
Aktuelle Kontroversen in der Osteoporosediagnostik.
In: Osteoporose 2001: Gesellschaftliche Bedeutung, Diagnostik, Therapeutische Maßnahmen, (ed: Minne HW), Springer, Berlin: 6-10.
- Glüer C, Jergas M, Hans D (1997)
Peripheral measurement techniques for the assessment of osteoporosis.
Semin Nucl Med 27: 229-247.
- Gordon J, Strewler MD (2004)
Decimal points – Osteoporosis therapy at the 10-year mark.
N Eng J Med 350: 1172-1174.
- Goulding A, Cannan R, Williams SM, Gold EJ, Taylor RW, Lewis-Barned NJ (1998)
Bone mineral density in girls with forearm fractures.
J Bone Miner Res 13: 143-148.
- Grampp S, Genant H, Mathur A et al. (1997)
Comparison of noninvasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination and diagnostic classification.
J Bone Miner Res 12: 697-711.
- Gregg EW, Kriska AM, Salamone LM et al. (1997)
The epidemiology of quantitative ultrasound: A review of the relationships with bone mass, osteoporosis and fracture risk.
Osteoporosis Int 7: 89-99.
- Guglielmi G, Cammisa M, De Serio A, Scillitani A, Chiodini I, Carnevale V, Fusilli S (1999)
Phalangeal US velocity discriminates between normal and vertebrally fractured subjects.
Eur Radiol 9: 1632-1637.
- Guillemant J, Le HT, Allemandou A, Cabrol S, Peres G, Guillemant S (1997)
Wintertime vitamin D deficiency in male adolescents.
In: Vitamin D: chemistry, biology and clinical applications of the steroid hormone: proceedings of the tenth workshop on Vitamin D, Strasbourg, France, May 1997
(eds: Norman AW, Bouillon R, Thomasset M), Riverside (Calif): University of California: 715-716.
- Hadji P, Bock K, Wüster C, Emons G, Gottschalk M, Schulz KD (2001)
Osteodensitometrie: Quo vadis? Möglichkeiten und Grenzen der modernen Osteoporosediagnostik.
Reproduktionsmedizin 17: 261-270.
- Hadji P, Bock K, Hars O, Albert US, Emons G, Schulz KD (2000a)
Quantitative ultrasound of the calcaneus in postmenopausal women with spine and hip fracture.
J Clin Densitometry 3: 233-239.
- Hadji P, Bock K, Wüster C, Hars O, Albert US, Emons G, Schulz KD (2000b)
Effect of hormone replacement therapy on ultrasonometric heel measurement.
Am J Obstet Gynecol 182: 529-534.
- Hadji P, Hars O, Beckmann MW, Emons G, Schulz KD (1999a)
Age changes of calcaneal ultrasonometry in healthy German women.
Calcif Tissue Int 65:117-120.
- Hadji P, Hars O, Wüster C, Bock K, Alberts US, Bohnet HG, Emons G, Schulz KD (1999b)
Stiffness identifies patients with osteoporotic fractures better than ultrasound velocity or attenuation alone.

Maturitas 31: 221-226.

Haguenaer D, Welch V, Shea B (2000)
Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures: A meta-analysis.
Osteoporosis Int. 11: 727-738.

Hall SE, Criddle RA, Comito TL, Prince RL (1999)
A case-control study of quality of life and functional impairment in women with long-standing
vertebral osteoporotic fractures.
Osteoporosis Int 9: 508-515.

Halleen JM, Karp M, Viloma S, Laaksonen P, Hellmann J, Kakonen SM, et al. (1999)
Two - site immunoassays for osteoclastic tartrate-resistant acid phosphatase based on characterization
of six monoclonal antibodies.
J Bone Miner Res 14: 464-469.

Hans D, Srivastav S, Singal C, Barkmann R, Njeh C, Kantorovich E (1999)
Does combining the results from multiple bone sites measured by a new quantitative ultrasound device
improve discrimination of hip fracture?
J Bone Miner Res 14: 644-651.

Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK (2003)
Comparison of ultrasound and X-ray absorptiometry bone measurements in a case control study of
female rheumatoid arthritis patients and randomly selected subjects in the population.
Osteoporosis Int 14: 312-319.

Hawker GA, Jamal SA, Ridout R, Chase C (2002)
A clinical prediction rule to identify premenopausal women with low bone mass.
Osteoporosis Int 13: 400-406.

Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R, Matkovic V, Weaver C (2000)
Peak bone mass.
Osteoporosis Int 11: 985-1009.

Heshmati HM, Khoslar S, Robins SP, Geller N, McAlister CA, Riggs BL (1997)
Endogenous residual estrogen levels determine bone resorption even in late postmenopausal women.
J Bone Mineral Res 12: 121.

Hodsman AB, Hanley DA, Josse R (2002)
Do bisphosphonates reduce the risk of osteoporotic fractures? An evaluation of the evidence to date.
CMAJ 166: 1426-1430.

Holick MF (1999)
Vitamin D: Photobiology, metabolism, mechanism of action and clinical applications.
In: Favus MJ, editor. Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism. 4th
ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 92-98.

I.G.E.A. GmbH (2001)
DMB Sonic Bone Profiler, Technische Daten.

Johansen A, Stone MD (1997)
The effect of ankle oedema on bone ultrasound assessment at the heel.
Osteoporosis Int 7: 44-47.

Jordan GR, Loveridge N, Bell KL, Power J, Rushton JN, Reeve J (2000)

Spatial clustering of remodeling osteons in the femoral neck cortex: A cause of weakness in hip fracture?

Bone 26: 305-313.

Kanis JA (1994)

Osteoporosis

Blackwell Science, Oxford.

Kanis JA, Alexeeva L, Bonjour JP, Burkhardt P, Christiansen C, Cooper C, Delmas P, Johnell O, Johnston C, Khaltsev N, Lips P, Mazzuoli G, Melton LJ, Meunier P, Seemann E, Stepan J and Tosteson A (1994)

Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis:

Synopsis of WHO report.

Osteoporosis Int 4: 368-381.

Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D (1997)

Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease.

Osteoporosis Int 7: 390-406.

Kanis JA, Glüer CC (2000)

An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry.

Osteoporosis Int 11: 192-202.

Kanis JA, McCloske E (1998)

Risk factors in osteoporosis.

Maturitas 30: 229-233.

Kannus P, Parkkari J, Niemi S et al. (2000)

Prevention of hip fracture in elderly people with use of a hip protector.

N Engl J Med 343: 1506-1513.

Khoslar S, Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL (1998)

Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: A key role for bioavailable estrogen.

J Clin Endocrinol Metab 83: 2266-2274.

Kleerekoper M, Nelson DA, Flynn MJ (1994)

Comparison of radiographic absorptiometry with dual-energy X-ray absorptiometry and quantitative computed tomography in normal older white and black women.

J Bone Miner Res 9: 1745-1749.

Kohrt WM, Ehsani AA, Birge SJ, Jr. (1997)

Effects of exercise involving predominantly either joint-reaction or ground-reaction forces on bone mineral density in older women.

J Bone Miner Res 12: 1253-1261.

Kraenzlin ME, Seibel MJ (1999)

Measurement of biochemical markers of bone resorption.

In: Academic Press: Dynamics of bone and cartilage metabolism, (eds: Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP), San Diego: 411-426.

Kurland ES, Rosen CJ, Cosmann F (1997)

Insulin like growth factor in men with idiopathic osteoporosis.

J Clin Endocrinol Metab 82: 2799-2805.

- Langton CM, Palmer SB, Porter RW (1984)
The measurement of broad ultrasonic attenuation in cancellous bone.
Engl Med 13: 89-91.
- Lin YC, Lyle RM, Weaver CM, McCabe LD, McCabe GP, Johnston CC, Teegarden D (2003)
Peak spine and femoral neck bone mass in young women.
Bone 32: 546-553.
- Lindsay R, Watts N, Roux C, Barton I, Flowers K, Cooper C (2000)
One-in-five osteoporotic women will fracture again within 1 year of an incident vertebral fracture.
Calcif Tissue Int.66: 58.
- Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC (1997)
Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHANES III.
Jour Bone Mineral Res 12: 1761-1768.
- Magnusson H, Linden C, Karlsson C, Obrant KJ, Karlsson MK (2001)
Exercise may induce reversible low bone mass in unloaded and high bone mass in weight-loaded skeletal regions.
Osteoporosis Int 12: 950-955.
- Manolagas SC (2000)
Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis.
Endocr Rev 21: 115-37.
- Marcus R (2002)
Postmenopausal osteoporosis.
Best Pract Res Clin Obstet Gynaecology 16: 309-327.
- Margerison C, Paton LM, Nowson CA, Ferdous HS, Kaymakci B, Wark JD (2002)
Hormone replacement therapy and bone mineral density: A co-twin approach.
Menopause 9: 436-442.
- Marshall D (1996)
Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures.
Br Med J 312: 1254-1259.
- Martin TJ (1993)
Hormones in the coupling of bone resorption and formation.
Osteoporosis Int 3: 121-125.
- Mehl B, Delling G, Schlindwein I (2002)
Do markers of bone metabolism reflect the presence of a high-or-low-turnover state of bone metabolism.
Med. Klin. 97: 588-594.
- Mele R, Masci G, Ventura V, Bicicchi M, Cadossi R (1997)
Three year longitudinal study with quantitative ultrasound at the hand phalanx in a female population.
Osteoporosis Int 7: 550-557.
- Melton LJ III., Atkinson EJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL (1998)
Bone density and fracture risk in men.
J Bone Miner Res 13 :1915-1923.

- Minne HW, Pfeifer M, Pollähne W (2001)
Pharmakotherapie der Osteoporose.
In: Osteoporose 2001: Gesellschaftlichen Bedeutung – Diagnostik – Therapeutische Maßnahmen.
Springer – Verlag, Berlin, Heidelberg 20-25.
- Moosbrugger H (1978)
Multivariate statistische Analyseverfahren.
Kohlhammer, Stuttgart.
- Morrison DF (1976)
Multivariate statistical methods.
2nd ed., New York: McGraw-Hill.
- MSD Fachinformation für Fosamax (Alendronat) (2002)
- Mulleman D, Legroux-Gernot I, Duquesnoy B, Marchandise X, Delcambre B, Cortet B (2002)
Quantitative ultrasound of bone in male osteoporosis.
Osteoporosis Int 13: 388-393.
- Munoz MT, Argente J (2002)
Anorexia nervosa in female adolescents: Endocrine and bone mineral density disturbances.
Eur J Endocrinology 147: 275-286.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta R, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmann AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH (2001).
Effects of parathyroid hormone on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis.
N Engl J Med 344: 1434-1441.
- Nichols JF, Palmer JE, Levy SS (2003)
Low bone mineral density in highly trained male master cyclists.
Osteoporosis Int 14: 644-649.
- Nieves JW, Komar L, Cosman F, Lindsay R (1998)
Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: Review and analysis.
Am J Clin Nutr 67: 18-24.
- NIH (1994)
Optimal calcium intake.
JAMA 272: 1942-1948
- Ogata Y, Niisato N, Furuyama S, Cheifetz S, Kim RH, Sugiya H, Sodek J (1997)
Transforming growth factor - beta 1 regulation of bone sialoprotein gene transcription: Identification of a TGF-beta activation element in the rat BSP gene promoter.
J Cell Biochem 65: 501-512.
- Orwoll ES, Klein RF (1995)
Osteoporosis in men.
Endocr. Rev 16: 298-327.
- Ott SM, Kilnoyne RF, Chesnut CH (1987)
Ability of four different techniques of measuring bone mass to diagnose vertebral fractures in postmenopausal women.
J Bone Miner Res 2: 201-210.
- Peacock M, Turner CH, Econs MJ, Foroud T (2002)

Genetics of osteoporosis.
Endocr Rev 23: 303-326.

Pfeifer M, Begerow B, Minne HW (2002)
Vitamin D and muscle function.
Osteoporosis Int 13: 187-194.

Pfeifer M, Lehmann R, Minne HW (2001)
Die Therapie der Osteoporose aus dem Blickwinkel einer auf Evidenz basierenden Medizin.
Med Klin 96: 270-280.

Pfeilschifter J (2003)
Die Leitlinien des Dachverbandes Osteologie zur Osteoporose. Einführung und Entwicklungsprozess:
Warum Osteoporoseleitlinien?
DVO-Leitlinien zur Osteoporose: 4-11.

Pientka L, Baum E, Götte S, Kruse HP, Lüttje D, Pfeilschifter J, Ringe JD (2003)
Osteoporose des älteren Menschen.
DVO-Leitlinien zur Osteoporose: 41-54.

Pommer G (1885)
Untersuchung über Osteomalazie und Rachitis.
F.C.W. Vogel, Leipzig.

Ravn P, Thompson DE, Ross PD, Christiansen C (2003)
Biochemical markers for prediction of 4-year response in bone mass during bisphosphonate treatment
for prevention of postmenopausal osteoporosis.
Bone 33: 150-158.

Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ III. (1997)
Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: Report
from the National Osteoporosis Foundation.
J Bone Miner Res 12 : 24-35.

Reginster JY (2002)
Postmenopausal hormonal treatment: Conventional hormone replacement therapy or tibolone? Effects
on bone.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 31: 541-549.

Reginster JY, Dethor M, Pirenne H, Dewe W, Albert A (1998)
Reproducibility and diagnosis sensitivity of ultrasonometry of the phalanges to assess osteoporosis.
Int Gynecol Obstet 63: 21-28.

Rico H, Aguado F, Arribas I, Hernández ER, Villa LF, Seco C, Gervas JJ (2001)
Behaviour of phalangeal bone ultrasound in normal women with relation to gonadal status and body
mass index.
Osteoporosis Int 12: 450-455.

Rizzoli R, Schaad MA, Uebelhart B (2001)
Osteoporosis in men.
Nurs Clin North Am 36: 467-479.

Ross P, Huang C, Davis J (1996)
Predicting vertebral deformity using bone densitometry at various skeletal sites and calcaneus
ultrasound.
Bone 16: 325-332.

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, La Croix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J (2002)
Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial.
JAMA 288: 321 – 333.

Scavalli AS, Martini M, Spadaro A, Messina D, Cremona A, Sensi F (1997)
Ultrasound transmission velocity of the proximal phalanges of the non-dominant hand in the study of osteoporosis.
Clin Rheumatol 16: 396-403.

Scheidt-Nave C, Baum E, Dören M, Hadji P, Keck E, Minne H (2003)
DVO-Leitlinie Osteoporose bei postmenopausalen Frauen.
Die Leitlinien des Dachverbandes Osteologie zur Osteoporose: 19-20.

Schnittler HJ, Drenckhahn D (1994)
Grundlagen der Biomechanik des Knochens.
In: Benninghoff: : Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen, 15. Auflage, (Hrsg. Drenckhahn D, Zenker W), Urban & Schwarzenberg, München: 229-243.

Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, Felsenberg D, Recker RR, Tonino RP, Roux C, Pinchiera A, Foldes AJ, Greenspan SL, Levine MA, Emkey R, Santora II AC, Kaur A, Thompson DE, Yates J, Orloff JJ (2000)
Alendronate once weekly!
Aging Clin. Exp. Res. 12:1-12.

Schott AM, Weill-Engerer S, Hans D (1995)
Ultrasound discriminates patients with hip fracture equally well as dual energy X-ray absorptiometry and independently of bone mineral density.
J Bone Miner Res 10: 243-249.

Seibel MJ und Kraenzlin ME (1995)
Osteoporose: Moderne Diagnostik – therapeutische Konsequenzen für Klinik und Praxis. Karger, Freiburg.

Selby PL, Davies M, Adams JE (2000)
Do men and women fracture bones at similar bone densities?
Osteoporosis Int 11: 153-157.

Silverman SL, Azria M (2002)
The analgesic role of calcitonin following osteoporotic fracture.
Osteoporosis Int 13: 858-867.

Slemenda CW, Lips P (1996)
Risk factors of osteoporosis.
In: Osteoporosis 1996, Proceedings of the 1996 World Congress on Osteoporosis, Amsterdam, (eds: Papapoulos S et al), Elsevier Science BV, Amsterdam: 127-129.

Soballa T, Wüster C, Schlegel J, Cadossi R, Heilmann P, Ziegler R (1998)
Ultrasound transmission speed and ultrasound bone profile score (UBPI) of the phalanges in normals and in women with osteoporosis.
Hormone Metab Res 30: 536-541.

Souci SW, Fachmann W, Kraut H (2000)
Die Zusammensetzung der Lebensmittel Nährwert -Tabellen.
CRC Press, Medpharm Stuttgart.

- Stevens J (1992)
Applied multivariate statistics for the social sciences.
2nd ed., Hillsdale, New York: Erlbaum.
- Störk S, Störk C, Angerer P, Kothny W, Schmitt P, Wehr U, Schacky von C, Rambeck W (2000)
Bone sialoprotein is a specific biochemical marker of bone metabolism in postmenopausal women: A randomized 1-year-Study.
Osteoporos Int 11: 790-796.
- Tannirandorn P, Epstein S (2000)
Drug-induced bone loss.
Osteoporos Int 11: 637-659.
- Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Debraska DJ, Kitch BT, et al. (1998)
Hypovitaminosis D in medical inpatients.
N Engl J Med 338: 777-783.
- Thompson PW, Taylor J, Oliver R, Fisher A (1998)
Quantitative ultrasound (QUS) of the heel predicts wrist and osteoporosis-related fractures in women age 45-75 years.
J Clin Densitometry 1: 219-225.
- Turan B, Can B, Delilbasi E (2003)
Selenium combined with vitamin E and vitamin C restores structural alterations of bones in heparin-induced osteoporosis.
Clin Rheumatol 22: 432-436.
- Turner CH, Peacock M, Timmerman L (1995)
Calcaneal ultrasonic measurements discriminate hip fracture independently of bone mass.
Osteoporosis Int 5: 130-135.
- Warming L, Hassager C, Christiansen C (2002)
Changes in bone mineral density with age in men and women: A longitudinal study.
Osteoporosis Int 13: 105-112.
- Warren MP, Shortle B, Dominguez JE (2002)
Use of alternative therapies in menopause.
Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 16: 412-444.
- Wenzler M, Arnbjerg D, Rehm C, Mende U, Gühring T, Kappes J, Wüster C (2001)
Digital x – ray radiogrammetry in evaluating bone mineral density and porosity and the risk of osteoporotic fracture: Establishing a reference range in German women.
- WHO (1994)
Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group.
World Health Organ Tech Rep Ser 843: 1-129.
- Wüster C, Albanese C, De Aloysio D, Duboeuf F, Gambacciani M, Gonelli S, Glüer CC, Hans D, Joly J, Reginster JY, De Terlizzi F, Cadossi R and The Phalangeal Osteosonogrammetry Study Group (2000)
Phalangeal osteosonogrammetry study: Age-related changes, diagnostic sensitivity and discrimination power.
J Bone Miner Res 15: 1603-1613.
- Wüster C, Engels K, Renner E, Hesch RD, Hadji P, Pourfard JY (1998)
Messwertinterpretation in der Osteodensitometrie.

Deutsches Ärzteblatt 41: B1990-B1994.

Yang R and Gerstenfeld LC (1997)

Structural analysis and characterization of tissue and hormonal responsive expression of the avian bone sialoprotein (BSP) gene.

J Cell Biochem 64: 77-93.

Zitzmann M, Brune M, Vieth V, Nieschlag E (2002)

Monitoring bone density in hypogonadal men by quantitative phalangeal ultrasound.

Bone 31: 422-429.

9 Anhang

9.1 Anamneseerhebung - Fragebogen

Name:

Geb.Datum:

Körpergröße:

Gewicht:

1. Beschwerden und Schmerzen:

Art:

Intensität:

leicht:

mittel:

stark:

Schmerzmittel:

täglich:

nach Bedarf:

Lokalisation:

Zeitl. Verlauf:

Bewegungseinschränkung:

Hilfe- oder Pflegebedürftigkeit:

Frakturen:

Wirbel:

Rippen:

Radius:

Oberschenkel:

TEP - Versorgung:

Adäquates Trauma:

ja

nein

2. Körperstatur:

Größenabnahme:

Deformitäten:

Zeitl. Verlauf:

ja

nein

3. Familie:

Bekannte Osteoporose:

Vater:

Mutter:

Kinder:

Gehäufte Frakturen:

Rundrücken im Alter:

ja

nein

4. Risikofaktoren:

a.) Umwelt und Lebensführung:

Körperliche Aktivität:

Sport:

Immobilisation:

Alkohol:

ja

nein

Nikotin:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diät:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Milch, Milchprodukte:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b.) Sexualhormone:	ja	nein
Menstruation:		
Menarche:		
Menopause:		
Gravidität:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Amenorrhoe:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oligomenorrhoe:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ovarektomie:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Bekannte Vorerkrankungen:	ja	nein
Diabetes mellitus:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prim. Hyperparathyreoidismus:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hyperthyreose:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hyper – Hypocortisolismus:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malignome:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rheum. Arthritis:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Morbus Crohn:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sprue:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Magen – Darm -OP:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Niereninsuffizienz:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Medikamente:	ja	nein
Kortikoide > 6 Mon.:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antiepileptika:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schilddrüsenhormone :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Heparin:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laxantien:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlafmittel:		
7. Hinweise auf okkulte Grunderkrankung:	ja	nein
Polyurie:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chron. Diarrhoe:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gewichtsverhalten:		
Tachykardie:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwitzen:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Diabetes mellitus:	ja	nein
Jahr der Diagnose:		
Typ I:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Typ II:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Therapie:		
nur Diät:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
orale Antidiabetika:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insulin:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hb A1c:		
Diabet. Folgeschäden:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sehstörungen:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Polyneuropathie:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nephropathie:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9.2 Körperliche Untersuchung - Fragebogen

1. Rücken:	ja	nein
Rundrücken:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibbus:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klopfschmerz:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tannenbaumphänomen:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Allgemeinzustand:	ja	nein
Kräfte – und Ernährungszustand:		
Haut:		
Exsikkose:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ödeme:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kachexie:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vigilanz:		
Motor. Kompetenz:		
Gehbehinderung:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stolpern:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neurol. Erkrankung:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Visuseinschränkung:		

Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name: Nicolle Windhager
Geburtsort: Kemnath
Geburtsdatum: 25.11.1977
Familienstand: ledig, keine Kinder
Anschrift: Speyererstrasse 19, 80804 München
Telefon: 089/89218558, 0179/7602732
Email: nicollewindhager@web.de
Eltern: Waltraud Treutler, selbständige Einzelhandelskauffrau
Heinz Windhager, selbständiger Kaufmann

Schulbildung:

1984 – 1986 Grundschule Pullenreuth
1986 – 1988 Grundschule Speichersdorf
1988 – 1997 Städtisches Wirtschaftswissenschaftliches und Mathematisch –
naturwissenschaftliches Gymnasium Bayreuth
1997 Allgemeine Hochschulreife, Note 1,6

Studium:

Okt. 1997 – März 2000 Vorklinischer Studienabschnitt Humanmedizin, Ludwig –
Maximilians – Universität München
März 2000 Ärztliche Vorprüfung, Note 3
April 2000 – März 2003 Klinischer Studienabschnitt, Technische Universität München
März 2001 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Note 3
März 2003 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Note 1,66

Praktisches Jahr: Wechsel an die Ludwig – Maximilians – Universität München

April 2003 – Aug. 2003 Gynäkologie, Klinikum Traunstein
Aug. 2003 – Nov. 2003 Chirurgie, Krankenhaus Dritter Orden München
Dez. 2003 – März 2004 Innere Medizin (Kardiologie), II. Medizinische Abteilung,
Städtisches Krankenhaus München – Schwabing

April 2003 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Note 1
Gesamtnote 1,66

Beruflicher Werdegang:

Juli – Oktober 2004 Ärztin im Praktikum Internistische Klinik Dr. Müller, München
Seit Oktober 2004 Assistenzärztin Internistische Klinik Dr. Müller, München

Sonstige Kenntnisse:

Sprachen: Englisch und Französisch: sehr gute Kenntnisse in Wort und
Schrift
EDV: Gute Kenntnisse im Umgang mit den gängigen Text -und
Bildbearbeitungsprogrammen sowie Internet