

Aus der
Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie der
Philipps-Universität Marburg

Direktor: Prof. Dr. med. U. Wagner

**Einfluss von Schwangerschaft und Stillzeit auf die
Messergebnisse der Quantitativen Ultrasonometrie der
postmenopausalen Frau.**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von Volker Hagen Ziller
aus Sulz am Neckar

Marburg 2004

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
am 02.12.04

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereich

Dekan: Prof. Dr. med. Maisch

Referent: PD Dr. med. Hadji

Correferent: PD Dr. med. Rominger

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis :

1.0	Einleitung	5
1.1	Osteoporose – Definition und Epidemiologie	6
1.1.1	Physiologie, Struktur und Aufbau des menschlichen Knochens	9
1.1.2	Knochenmetabolismus und seine hormonelle Steuerung	13
1.1.3.1	Primäre Osteoporose und deren Risikofaktoren	17
1.1.3.1.1	Sexualhormone und die Auswirkungen der Mangelzustände	19
1.1.3.1.2	Ernährung	21
1.1.3.1.3	Genussmittel, Nikotin	23
1.1.3.1.4	Sturzrisiko	23
1.1.3.2	Sekundäre Osteoporose, Sonderformen und ihre Ursachen	24
1.1.4	Osteoporosediagnostik	25
1.1.4.1	Anamnese und körperliche Untersuchung	25
1.1.4.2	Laboruntersuchungen	26
1.1.4.3	Knochenhistologie	30
1.1.4.4	Radiologische Diagnostik	30
1.1.4.4.1	Konventionelle Röntgendiagnostik	30
1.1.4.4.2	Knochendichtemessung	31
1.1.4.4.3	Duale Röntgen-Absorptiometrie (DXA)	31
1.1.4.4.4	Quantitative Computertomographie (QCT)	32
1.1.4.4.5	Quantitative Ultrasonometrie (QUS)	34
1.1.4.4.6	Weitere Verfahren	35
1.2	Schwangerschaft und Stillzeit	35
1.2.0	Körperliche und hormonelle Veränderungen in der Schwangerschaft und Stillzeit.	35
1.2.1	Hormonelle Veränderungen in der Schwangerschaft	36
1.2.1.1	Östrogen und Progesteron	36
1.2.2	Knochenstoffwechsel in der Schwangerschaft	36
1.2.2.1	Calciumhomöostase in der Schwangerschaft	36
1.2.2.2	1,25-Dihydroxy-Vitamin-D und calciotrope Hormone	38
1.2.2.3	Knochenmarker-Knochenformation und Resorption	39

1.2.2.4	Knochendichte und Schwangerschaft	40
1.2.2.5	Schwangerschaft und die Auswirkung auf die Knochendichte und das Frakturrisiko der postmenopausale Frau	41
1.2.2.6	Schwangerschaftsosteoporose	43
1.2.3	Knochenstoffwechsel in der Stillzeit	44
1.2.3.1	Hormonelle Veränderungen in der Stillzeit	44
1.2.3.2	Calciumhomöostase in der Stillzeit	45
1.2.3.3	1,25-Dihydroxy-Vitamin-D und calciotrope Hormone in der Stillzeit	46
1.2.3.4	Knochenmarker während der Stillzeit	47
1.2.3.5	Einfluss der Stillzeit auf Knochendichte und Knochenmasse	47
1.2.3.6	Einfluss der Stillzeit auf die Knochendichte und das Frakturrisiko der postmenopausalen Frau	48
1.4	Fragestellung der Arbeit	50
2.0	Material und Methoden	51
2.1	Studienpopulation	51
2.1.1	Untersuchungsablauf	52
2.1.2	Studiendesign	52
2.2	Quantitative Ultrasonometrie	53
2.2.1	Physikalische Grundlagen und Technik der Quantitativen Ultrasonometrie des Knochens	53
2.2.3	Darstellung und Funktionsweise des verwendeten Gerätetyps Achilles+ (plus) GE/Lunar	55
2.2.3.1	Schallleitungsgeschwindigkeit (SOS)	57
2.2.3.2	Breitband-Ultraschall-Abschwächung (BUA)	59
2.2.3.3	Steifigkeits-Index (SI)	64
2.2.3.4	Praktische Durchführung der Messung	65
2.2.3.5	Messwertinterpretation, T- und Z- Werte	66
2.3	Statistik	67
3.0	Ergebnisse	68
4.0	Diskussion	81

4.1	Veränderungen der Marker des Knochenstoffwechsels während der Schwangerschaft	82
4.2	Veränderungen der Knochendichte während der Schwangerschaft	82
4.3	Einfluss der Schwangerschaft auf die der BMD/QUS bei postmenopausalen Frauen	83
4.4	Einfluss der Stillzeit auf den Knochenstoffwechsel	84
4.5	Einfluss der Stillzeit auf die Marker des Knochenstoffwechsels	85
4.6	Einfluss der Stillzeit auf die Knochendichte (DXA, QUS)	86
4.7	Einfluss der Stillzeit auf den Knochen bei postmenopausalen Frauen	86
5.0	Zusammenfassung	88
6.0	Anhang	90
6.1	Anamnesebogen	90
6.2	Liste der verwendeten Abkürzungen	93
6.3	Literaturverzeichnis	95
6.4	Danksagung	106
6.5	Verzeichnis der akademischen Lehrer	107

1.0 Einleitung

Die Osteoporose zählt heute mit etwa 4-6 Millionen betroffenen Patienten zu einer der bedeutendsten Volkskrankheiten in der Bundesrepublik Deutschland. Mit einer Inzidenz von 98,6/100.000 Einwohner ergibt sich allein durch die Zahl der Oberschenkelhalsfrakturen, als Folge der erhöhten Knochenbrüchigkeit, die enorme individuelle aber auch sozioökonomische Bedeutung dieser Erkrankung (WHO 1994). Die Folge ist eine drastische Einschränkung in der Lebensqualität und Lebenserwartung der Patienten.

Neben der spezifischen Therapie der erkrankten Patienten hat hier die frühzeitige Identifikation der Risikopatienten und die primäre Prävention eine entscheidende Bedeutung. Die Osteoporose weist eine deutliche geschlechtsspezifische Häufung auf, Frauen sind 4 - 5 mal häufiger betroffen als Männer, wobei statistisch jede dritte Frau nach der Menopause an einer Osteoporose erkrankt. Die Auswirkungen des postmenopausalen Östrogenmangels sowie die multiplen Einflüsse, die die verschiedenen Ausprägungen der Erkrankung beeinflussen können, sind Teil der vergangenen und aktuellen wissenschaftlichen Arbeiten, um der individuellen Patientin eine möglichst exakte Risikoeinschätzung und Diagnose zu ermöglichen. Die diagnostischen Verfahren zur nicht invasiven Einschätzung der Knochendichte und -struktur unterliegen ebenfalls der stetigen Weiterentwicklung und sind Teil der Forschung zur Verbesserung der Früherkennung und Diagnose der Osteoporose. Mit der Quantitativen Ultrasonometrie steht seit Mitte der 80er Jahren ein strahlungsfreies Messverfahren, zusätzlich zu den etablierten radiologischen Verfahren, zur Verfügung, dessen Wertigkeit in zahlreichen klinischen Studien belegt werden konnte. Zur weiteren Validierung des Verfahrens zählt auch die Untersuchung der möglichen Einflüsse von Risikofaktoren auf die Messergebnisse der Quantitative Ultrasonometrie und deren Interpretation bezüglich des Osteoporoserisikos.

Die Schwangerschaft und Stillzeit stellen für die Frau eine Zeit tiefgreifender hormoneller und physischer Veränderungen dar und werden seit Jahrzehnten als mögliche Risikofaktoren für die postmenopausale Osteoporose diskutiert. Im Knochenstoffwechsel der Frau sind ausgeprägte Umstellungen nötig, um den

Fetus und später den Säugling mit den notwendigen Mineralstoffen zum Aufbau seines Knochens zu versorgen. Inwieweit die Schwangerschaft und die Stillzeit sich als Risikofaktoren für die postmenopausale Frau auf die Messergebnisse der Quantitativen Ultraschallsonometrie auswirken, soll in dieser Arbeit untersucht werden. Es erfolgt zunächst eine allgemeine Darstellung der Physiologie und Pathophysiologie des menschlichen Knochens, der Osteoporose sowie deren Diagnostik. Im weiteren wird dann auf die bisher bekannten Auswirkungen der Schwangerschaft und Stillzeit auf den Knochenstoffwechsel der Frau und die Datenlage zu den Langzeitauswirkungen auf die Knochenmineraldichte und das Frakturrisiko der postmenopausalen Frau eingegangen, bevor die Studie dann im Detail mit deren Materialien und Methoden, den Ergebnissen und der abschließenden Diskussion und Schlussfolgerung dargestellt wird.

1.1 Osteoporose – Definition und Epidemiologie

Die Osteoporose wird von der Konsensuskonferenz in Amsterdam 1996 beschrieben als eine „Systemische Skeletterkrankung, die durch niedrige Knochenmasse und eine Störung der Mikroarchitektur des Knochengewebes mit konsekutiv erhöhter Knochenbrüchigkeit und erhöhtem Frakturrisiko charakterisiert ist . Die Knochenmineraldichte kann mit akzeptabler Präzision und Genauigkeit gemessen werden und bildet die Basis für eine operationale Definition der Osteoporose zur besseren klinischen Nutzbarkeit.“

Von der Weltgesundheitsorganisation wurde eine densitometrische Definition der Osteoporose erstellt, wonach bei einer kaukasischen Frau eine Osteoporose vorliegt, „wenn die Knochendichte um 2,5 Standardabweichungen (SD) unter dem statistischen Mittelwert gesunder prämenopausaler Frauen liegt“ (1994). (siehe auch Tabelle 1)

Mit 4 - 6 Millionen Erkrankten zählt die Osteoporose zu den bedeutendsten Volkskrankheiten in der BRD und wurde von der WHO in die Liste der bedeutendsten 10 Volkskrankheiten aufgenommen. Untersuchungen in Deutschland lassen hochrechnen, dass mehr als 130.000 Patienten in Deutschland pro Jahr einen Oberschenkelhalsbruch erleiden (Minne 2002). Die Erkrankung zeigt eine deutliche geschlechtsspezifische Inzidenz, Frauen erkranken 4-5 mal

häufiger als Männer, wobei schweizer Untersuchungen zufolge das Durchschnittsalter beim Fraktureentritt bei Frauen 83 Jahre bei Männern 76 Jahre beträgt. Die Häufigkeit der Osteoporose nimmt weltweit, in Korrelation zur demographischen Entwicklung, zu. Die Hochrechnungen bezüglich der prävalenten Wirbelkörperfrakturen ergeben Schätzungen von etwa 800.000 Männern und etwa 1,6 Millionen Frauen bei denen in Deutschland bereits erste Wirbelkörperfrakturen aufgetreten sind (O'Neill 1996).

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der Osteoporose (1994)

1. Normal: BMD nicht niedriger als 1 SD unterhalb der mittleren spezifischen Knochenmasse von jungen normalen Frauen (T-Wert).

2. Osteopenie: BMD zwischen -1 SD und -2,5 SD der mittleren spezifischen Knochenmasse von jungen normalen Frauen (T-Wert).

3. Osteoporose: BMD < -2,5 SD unterhalb des mittleren Wertes der spezifischen Knochenmasse von jungen normalen Frauen (T-Wert).

4. Manifeste Osteoporose: BMD < -2,5 SD unterhalb des mittleren Wertes der spezifischen Knochenmasse von jungen normalen Frauen (T-Wert) und das Vorhandensein von Frakturen.

1.1.1 Physiologie, Struktur und Aufbau des menschlichen Knochens

Das Skelettsystem des Menschen besteht aus über 200 einzelnen Knochen und macht etwa 15% des Körpergewichts eines Erwachsenen aus. Die im Rahmen der Evolution hervorgebrachte Leichtbaukonstruktion des Knochens führt zu einer Maximierung der mechanischen Stabilität bei gleichzeitiger Minimierung des Gewichts. Um dies zu gewährleisten bestehen nur etwa 20 % des Skelettvolumens aus mineralisiertem Knochen, während 80 Volumenprozent auf die Hohlräume des Knochenmarksystems entfallen (Ringe 1995).

Weiter optimiert werden die mechanischen Eigenschaften durch zwei Hauptbestandteile, die je nach Knochentyp und Belastung kombiniert werden. 80 % der Knochenmasse entfallen auf die sogenannte Kortikalis (oder auch Kompakta) und etwa 20 % auf den trabekulären Knochen (oder Spongiosa). Die Architektur dieser Komponenten zeigt entscheidende Unterschiede. Die Spongiosa besteht aus räumlich gebogenen Knochenplatten und Bälkchen, die in parallelen Lagen angeordnet sind und deren einzelne Elemente aus mehreren lamellären Matrixlagen bestehen. Die Ausrichtung der Spongiosaelemente folgt den Spannungslinien (Trajektionslinien) der Krafteinwirkung auf den Knochen (Bartl 2001).

Die langen Röhrenknochen erhalten ihre Stabilität durch die Kompakta, die aus Haversschen Systemen, auch Osteone genannt, aufgebaut ist. Fünf bis zwanzig, parallel zur Längsrichtung der Diaphyse ausgerichtete, Knochenzylinder (Haverssche Lamellen) umgeben einen zentralen gefäßführenden Kanal. Als Residuen älterer, umgebauter Haversscher Systeme liegen zwischen den Osteonen sogenannte Schaltlamellen. Nach außen in Richtung des Periosts werden die Osteone von einigen Schichten der Generallamellen umgeben (Ringe 1995).

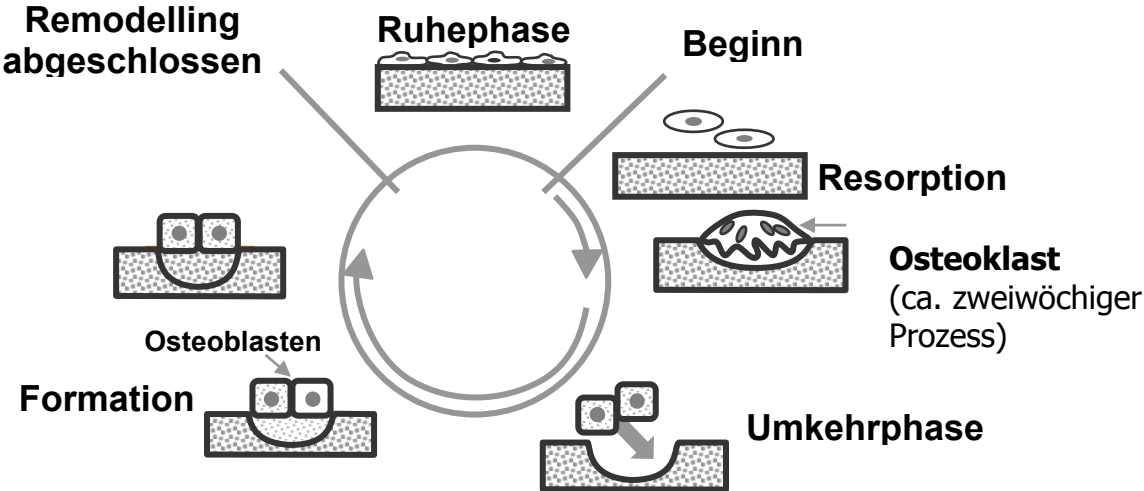
Der größere Teil des Skeletts entwickelt sich aus Knorpelgewebe, welches später durch Knochen ersetzt wird (enchondrale Ossifikation). Wenige Knochen (Schädelknochen, Mandibula, Klavikula) werden direkt aus fibröser Matrix gebildet (intramembranöse Ossifikation).

Somit wird zwischen der desmalen (direkten) und der enchondralen (indirekten) Knochenentwicklung unterschieden. Bei der ersten Form entsteht Knochen aus

Bindegewebe, der zu Faserknochen und weiter zu Lamellenknochen umgebaut wird. Bei der enchondralen Ossifikation entsteht zuerst aus dem Mesenchym ein Knorpelmodell, welches im weiteren Verlauf durch Knochen ersetzt wird. Hierbei sind die enchondrale und die perichondrale Ossifikation bekannt. Während die enchondrale Ossifikation im Bereich der Epiphyse langer Röhrenknochen lokalisiert ist, beschränkt sich die perichondrale Ossifikation auf den Bereich der Diaphyse. Das Längenwachstum vollzieht sich an der Grenze zwischen Epi- und Diaphyse, das Dickenwachstum im Bereich der Diaphyse, wo durch Ablagerung neuen Knochenmaterials an der Oberfläche der Umfang zunimmt.

Der Knochen ist kein statisches Organ, sondern ein dynamisches System mit hoher Stoffwechselaktivität. Nach Abschluss des Knochenwachstums mit der Pubertät unterliegt der Knochen ständigen Auf- und Abbauvorgängen, dem Remodelling. Das Remodelling dient zur Reparatur von Makro- und Mikrofrakturen, zur Erhaltung der Calciumhomöostase, dem Ersatz alten Knochengewebes und der Anpassungsvorgänge an Veränderungen der mechanischen Belastung (Bartl 2001) (Abbildung 1).

Abbildung 1:



Das Remodelling wird durch die Existenz auf- und abbauender Zellen ermöglicht. Der Osteoblast, eine Zelle mesenchymalen Ursprungs, ist in der Lage Knochenmatrixbausteine zu synthetisieren. Aus dem so gebildeten Osteoid wird durch Einlagerung von Hydroxylapatitkristallen mineralisiertes festes Knochengewebe (Ringe 1995). Ein kleiner Teil der in ephitelartiger Anordnung dem Knochen aufgelagerten Osteoblasten wird in die Knochensubstanz eingemauert und übernimmt dann als Osteozyten regulatorische Aufgaben der Calciumhomöostase und über seine feinen Zellausläufer, über Verbindung zu den Nachbarosteozyten, mechanorezeptorische Aufgaben.

Osteoklasten dienen im Gegensatz dazu dem Knochenabbau. Zunächst treten sie als Monozyten (Makrophagen) aus den Blutgefäßen aus, sie sind somit zur Phagozytose befähigt. Hier wandeln sie sich in 30 – 100 µm große vielkernige Zellen, zu Osteoklasten um. Sie sind amöboid beweglich, bauen den Knochen enzymatisch ab und nehmen ihn pinocytotisch auf.

Um die Abbauvorgänge, zu denen ein einzelner Osteoklast fähig ist, auszugleichen sind etwa 100 Osteoblasten notwendig. Die Kooperation von Osteoblasten und Osteoklasten wird über eine Vielzahl von Zytokinen gesteuert. Die Stabilität des Knochens wird über die „2-Phasen-Komponente“ der verwendeten „Baumaterialien“ erreicht. Es besteht aus einer elastischen Knochenmatrix, in der Kollagenmoleküle in lamellenartigen Schichten angeordnet sind, und dazwischen eingelagertem Calcium und Phosphat in kristalliner Form. Verbunden werden die beiden Elemente mit verschiedenen Spurenelementen, Wasser und Muko-polysacchariden. Der kollagene Anteil ist so für die elastischen Eigenschaften, der kristalline für die Festigkeit und die Rigidität des Knochens verantwortlich (Bartl 2001).

1.1.2 Knochenmetabolismus und seine hormonelle Steuerung

Der Auf- und Umbau des Knochens wird sowohl von systemischen als auch von lokalen Faktoren gesteuert. Das Ziel dieser Vorgänge ist neben der Calcium-homöostase die Anpassung an Muskelaktivität und Belastung. Die wichtigsten systemisch wirksamen Hormone sind Parathormon, Calcitonin, Schilddrüsenhormone, Insulin, Wachstumshormon, Cortisol und die Sexualhormone. Neben den Hormonen werden zur Calciumresorption und für den Calciumeinbau sowie für den Kollagenstoffwechsel vornehmlich die Vitamine D, K, C, B6, B12 und A benötigt (Bartl 2001).

Vor der Pubertät wächst das Skelettsystem ohne den Einfluss der Sexualhormone. Das Knochenwachstum wird durch die genetische Prädisposition, das Zusammenspiel von Wachstumshormon, Schilddrüsenhormonen und vor allem über den Calcium-Vitamin-D Stoffwechsel gesteuert. Ein weiterer, nicht hormoneller Faktor ist die mechanische Belastung als Reiz für den Knochenmetabolismus.

Mit Einsetzen der Pubertät wandelt sich der Knochen zu einem sexualhormon-abhängigen Organ. Es erfolgt eine sexuelle Differenzierung des Skelettsystems. Beim Mann ist hier das Testosteron, bei der Frau das Estradiol das Hauptsteuerungshormon. Aber auch beim Mann spielen das Estradiol und bei der Frau das Testosteron eine regulatorische Rolle, deren Bedeutung aber noch nicht letztlich geklärt ist (Abbildung 2).

Nach Abschluss des Längenwachstums erfolgt eine weitere Steigerung der Knochenmasse in Abhängigkeit von genetischer Prädisposition, hormonellen Einflüssen, Calcium-Vitamin-D Stoffwechsel, Alter bei Einsetzen der Pubertät, Ernährung, Lebensgewohnheiten und weiterer Umwelteinflüsse bis zum Erreichen der individuellen maximalen Knochenmasse (peak bone mass) mit etwa 20 – 30 Jahren.

Diese maximale Knochenmasse bleibt zunächst, trotz der fortlaufenden Remodelling- Vorgänge, weitgehend stabil. Mit der Menopause und dem physiologischen Abfall des Estradiolspiegels der Frau kommt es zu einer deutlichen Reduktion der Knochenmasse. Durch den postmenopausalen Mangel an Estradiol kommt es zu einer Erhöhung des Frequenzniveaus der Remodelling-Zyklen. Knochenauf- und Abbau erfolgen mit höherer Geschwindigkeit und durch die verstärkte Aktivität der Osteoklasten steigt die Zahl der Resorptionslakunen auf der Knochenoberfläche und deren Tiefe und Ausdehnung (der sogenannte „high turnover“) (Abbildung 3).

Abbildung 2 Modifiziert nach Seeman E. 2003

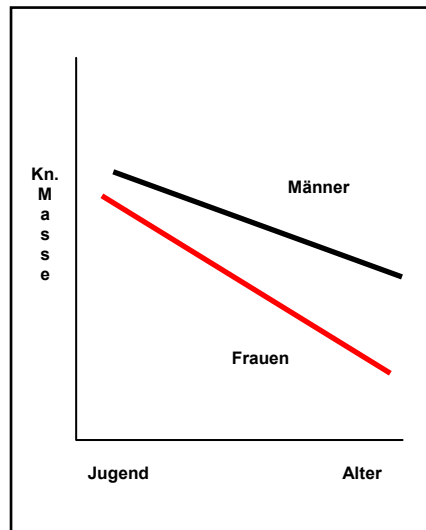
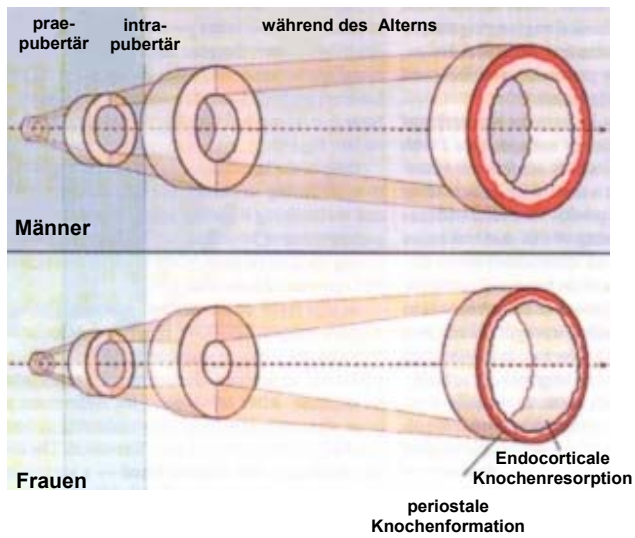
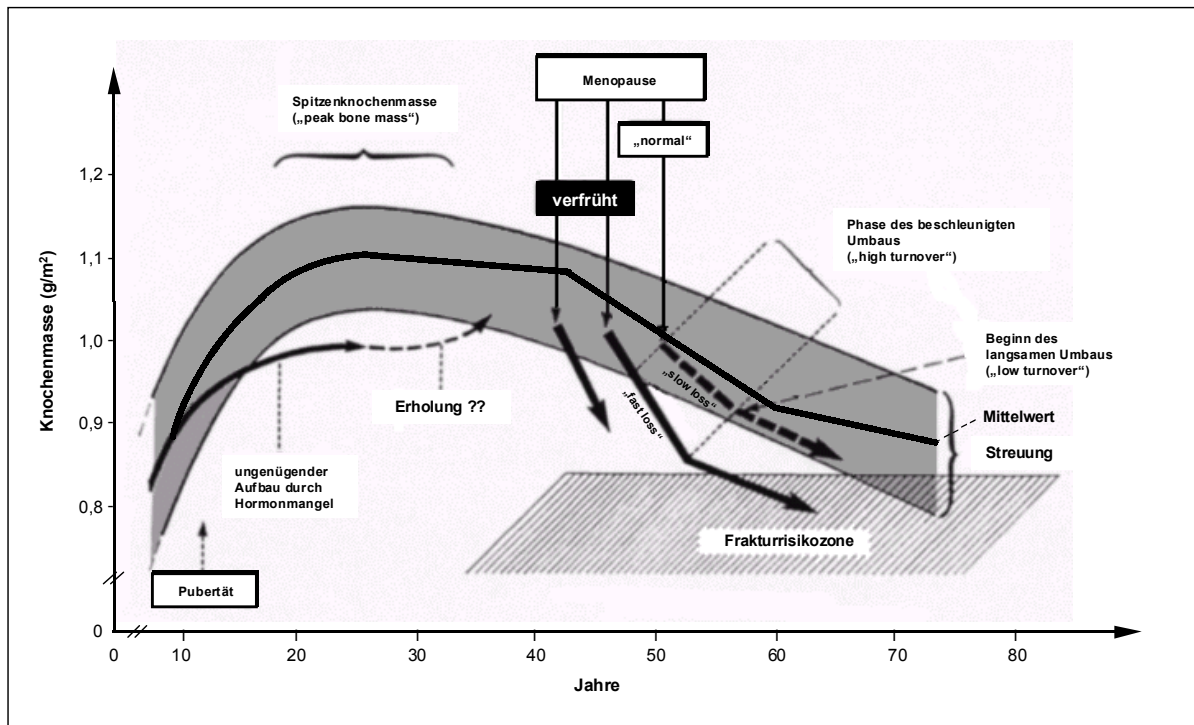


Abbildung 3

Aufbau der Spitzenknochenmasse durch die Sexualhormone nach der Pubertät



Neben den mechanischen Aufgaben obliegt dem Knochen die Funktion des Calciumspeichers. Das Calciumion erfüllt im Körper eine Vielzahl von Funktionen als universeller „second-messenger“, dessen Konzentration in der Zelle als Antwort auf einen extrazellulären chemischen oder elektrischen Reiz auf die Zellmembran erhöht wird. Die Konzentrationserhöhung setzt weitere Folgereaktionen in Gang, wobei spezifische calciumbindende Proteine wie das Calmodulin aktiviert werden. Dies ermöglicht Signale, über die Funktionen wie Erregung, Bewegung, Sekretion aber auch Zellteilung und Differenzierung ausgelöst werden. Daneben ist Calcium ein wichtiger Kofaktor für eine Reihe enzymatischer Reaktionen. In kleinen Mengen ist es damit als zweiwertiges Kation einer der wichtigsten Regulatoren zahlreicher Zellfunktionen, in großen Mengen ist es die wichtigste mineralische Stützkomponente des Skeletts. Die Aufrechterhaltung der Calciumhomöostase ist somit für den Körper essentiell. Der Serumcalciumspiegel muss hierzu in einem engen Normalbereich gehalten werden (2,2-2,6 mmol/l). Ermöglicht wird dies über das Regelwerk der calciotropen Hormone. Hauptsteuerungshormone sind hier das Parathormon, Calcitriol (1,25 Dihydroxycholecalciferol) und das Calcitonin. Diese steuern die Calciumresorption aus dem Darm, dem Skelettspeicher und die Ausscheidung über die Niere (Bringham 1995).

1.1.3 Pathogenese und Risikofaktoren der Osteoporose

Die Entstehung einer Osteoporose wird durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Eine grundsätzliche Unterscheidung bezüglich der Pathomechanismen erfolgt durch die Einteilung der Osteoporose in primäre und sekundäre Erkrankungen. Der primären oder auch postmenopausalen Osteoporose kann letztlich keine Ursache zugeordnet werden. Sie entsteht durch ein Zusammenspiel aus der maximalen Knochenmasse, die prämenopausal erreicht wird, und den vielfältigen postmenopausalen Einflüssen, die eine Reduktion der Knochenmasse bewirken. Auf diese möglichen prä- und postmenopausalen Risikofaktoren wird weiter unten im einzelnen eingegangen. Eine sekundäre Osteoporose entsteht als Folge einer pathologischen Veränderung im Körper, die einen verstärkten Knochenabbau

verursacht und damit eine Osteoporose und ein erhöhtes Frakturrisiko bedingt. Auch die sekundären Osteoporosen und ihre möglichen Ursachen werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

Die Entstehung einer Osteoporose lässt sich aber nicht nur durch einen Abbau der Knochendichte erklären, sondern auch die Knochenqualität spielt eine entscheidende Rolle. Nur etwa die Hälfte der Patienten mit erniedrigter Knochenmineraldichte erleiden auch eine Fraktur (Hans 1997). Die ständig entstehenden Mikrofrakturen, und im Rahmen des Knochenabbaus entstehenden Perforationen der Knochenbälkchen, führen zu einer Verminderung der Belastbarkeit und bedürfen einer sofortigen Reparatur. Eine verminderte osteoblastäre Aktivität beschleunigt somit die Zerstörung der Mikroarchitektur. Knochenbälkchen, die ihre Knotenpunkte verloren haben, werden als nutzlos erkannt und abgebaut. So kommt es ab einem kritischen Punkt zur Fraktur des Knochens, vor allem dann wenn die Knochenstruktur minderwertig angelegt war (Bartl 2001).

1.1.3.1 Primäre Osteoporose und deren Risikofaktoren

Wie im physiologischen Teil bereits beschrieben wird im Laufe des Lebens zunächst der Knochen aufgebaut. Nach Erreichen der maximalen Knochenmasse etwa im 30. Lebensjahr beginnt der normale Knochenabbau, der bei der knochengesunden Frau etwa 0,25%-0,5% beträgt. Im weiteren Verlauf kommt es nach der Menopause durch den physiologischen Verlust der Ovarialfunktion mit nachfolgendem Östrogenmangel zu einem weiteren physiologischen Anstieg des Knochenmasseverlustes auf ca. 0,5 % - 1,5 % pro Jahr. Besonders in den ersten zehn Jahren nach der Menopause kann es bei Frauen zu einem Knochenmasseverlust von jährlich 3 % – 5 % kommen (Pouilles 1993; Gambacciani 1994; Hadji 2002).

Bei Männern zeigt sich ein konstanter Knochenmasseverlust von etwa 0,5 % pro Jahr ohne den beschleunigten Abbau des wechseljahrsbedingten Hormonmangels der Frau (Ringe 1998).

Während der gesamten Lebenszeit beträgt der durchschnittliche Knochenmasseverlust ca. 30 % - 40 % bei Frauen und ca. 20 % - 30 % bei Männern. Dies bedeutet, dass ohne das Vorliegen von weiteren Risikofaktoren bis zum 70. Lebensjahr etwa 1/3 der ursprünglichen Knochenmasse abgebaut wird (Schneider 1995) und Männer gegenüber Frauen erst in sehr hohem Alter eine vergleichbar niedrige Knochenmasse aufweisen (Ringe 1995).

Mit Abnahme der Knochenmasse steigt auch das Frakturrisiko altersabhängig an (Abbildung 4). Pathogenetisch spielen bei der Alterung des Skeletts zwei Prozesse jeweils eine besondere Rolle:

In der Niere nimmt die Aktivität der 1- α -Hydroxylase ab, sodass weniger Calcitriol gebildet wird. Daraus resultiert eine verminderte Calciumaufnahme und Mineralisierung am Knochen. Laborchemisch zeigt sich in ausgeprägten Fällen ein sekundärer Hyperparathyreoidismus.

Es kommt zu einer Reduktion der Osteoblastenaktivität und damit zu einer verminderten Neusynthese von Kollagen.

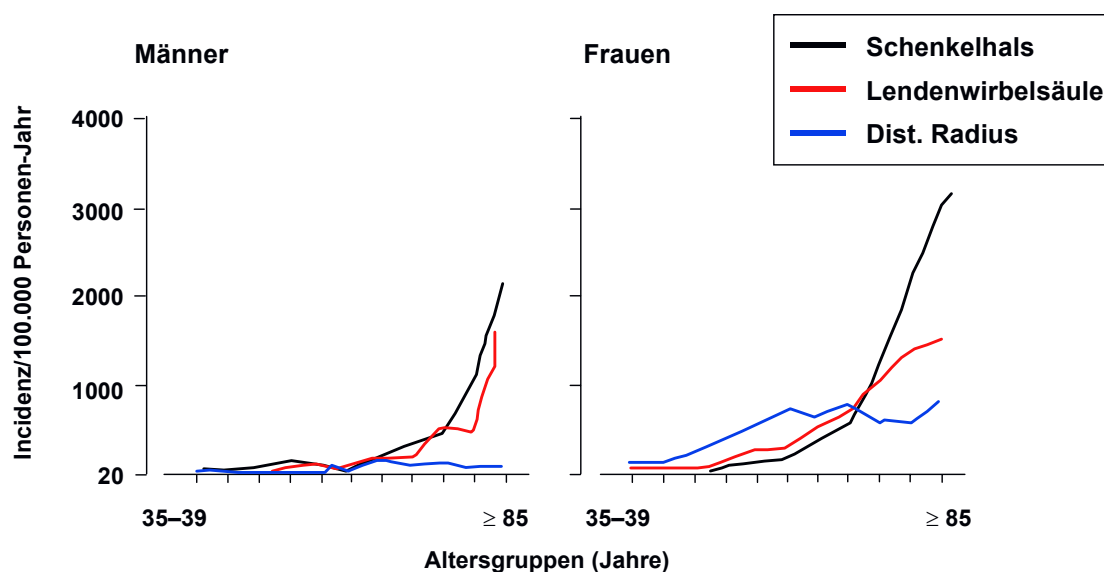


Abbildung 4 : Geschlechtsspezifische Inzidenz osteoporosebedingter Frakturen in Abhängigkeit vom Lebensalter nach (Cooper 1992)

1.1.3.1.1 Sexualhormone und die Auswirkungen der Mangelzustände

Estradiol und Testosteron haben vielfältige Wirkungen auf den Knochen- aber auch den Calcium- und Muskelstoffwechsel. Mit Einsetzen der Pubertät beginnt die sexuelle Differenzierung des Skeletts. Die Sexualhormone wirken auf den Knochen über eine Stimulation der Osteoblasten sowie eine Hemmung der Osteoklasten. An der Niere wirkt Estradiol bei der Aktivitätssteuerung der 1- α -Hydroxylase und somit über die Synthese des aktiven Vitamin-D-Hormons auf die Calciumresorption.

Fehlt Estradiol im Stoffwechsel (im Rahmen jeglicher ovariellen Minderfunktion), so führt dies zu einer Frequenzerhöhung des Remodelling-Zyklus („high turnover“) über den gesteigerten Calciumausstrom zur Erhöhung des Serumcalcium und darüber zur Erniedrigung der Parathormonausschüttung. Ein erniedrigtes Parathormon senkt wiederum die Vitamin D Synthese und hat eine weitere Reduktion der Calciumaufnahme sowie eine gesteigerte renale Calciumausscheidung zur Folge. Da durch den Estradiolmangel auch eine Verringerung der Calcitoninsekretion resultiert, ergibt sich insgesamt eine negative Calciumbilanz mit folgendem Knochenmasseverlust (Reginster 1989; Avioli 1991).

Die anabole Wirkung des Estradiols auf den Muskel kann bei Mangelzuständen zu einer muskulären Atrophie führen. Neben dem biomechanisch basierten Abbau führt eine muskuläre Schwäche zu einer Sturzrisikoerhöhung und begünstigt darüber entscheidend die Entstehung von Frakturen.

Beim Testosteron gelten für den Mann vergleichbare Mechanismen. Da die männliche Gonadenfunktion prinzipiell bis ins hohe Alter erhalten bleibt, entfällt typischerweise der wechseljahrsbedingte rasante Knochenmasseverlust des physiologischen Sexualhormonmangels der Frau.

Als Risikofaktoren für eine primäre Osteoporose zählen somit alle Sexualhormonmangelzustände wie eine geringe Estrogenexpositionsdauer (z.B. späte Menarche, frühe Menopause, längere amenorrhoeische Phasen, beidseitige Ovariectomie) oder auch der primäre und sekundäre Hypogonadismus (Rizzoli 1999).

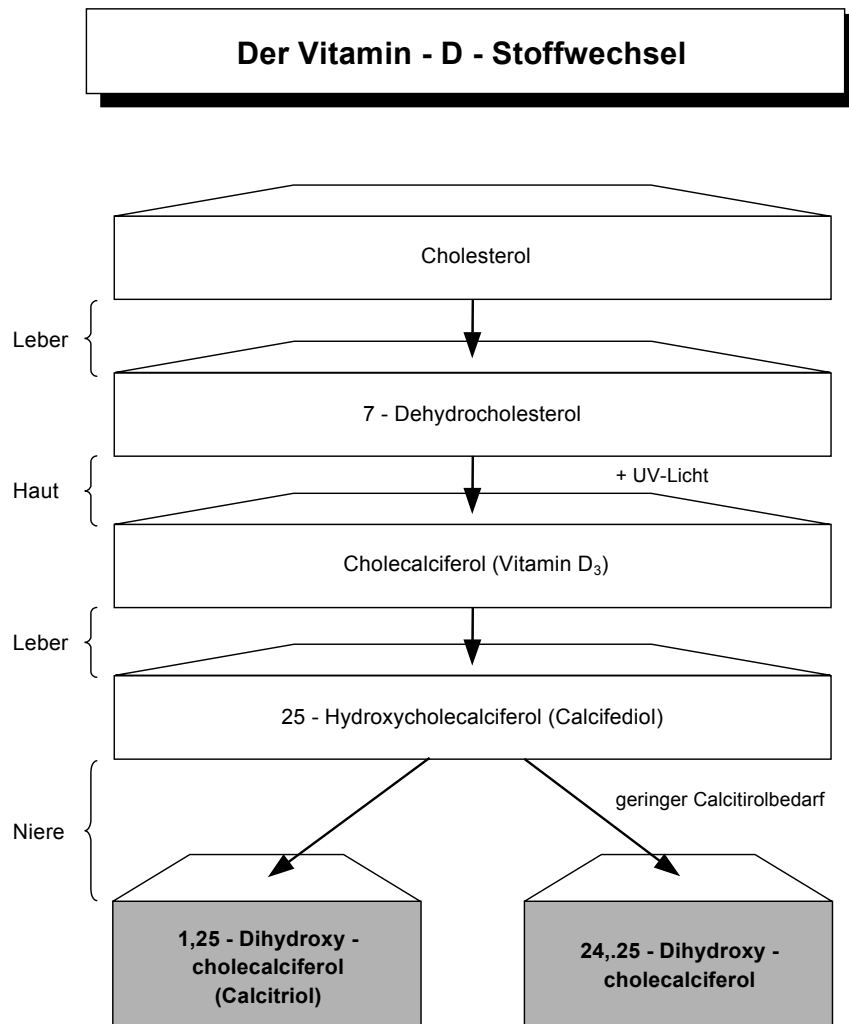
Die grundlegende Voraussetzung für die „peak bone mass“ ist die genetische Prädisposition. Als Risikofaktoren für die spätere postmenopausale Osteoporose haben sich hier eine familiäre Vorbelastung, ein zierlicher Körperbau, die weiße (kaukasische) Rasse und das weibliche Geschlecht herauskristallisiert (Slemenda 1991).

1.1.3.1.2 Ernährung

Die Zeit der Kindheit und Jugend wird vor allem durch die Bedeutung des Calcium-Vitamin-D-Stoffwechsels für die spätere Zeit relevant. So können sich Mangelerkrankungen und Vitaminmangelzustände im Jugendalter auf die spätere maximale Knochenmasse negativ auswirken und stellen somit einen Risikofaktor für die postmenopausale Osteoporose dar. Im Extremfall können dadurch auch prämenopausal eine Osteoporose verursacht oder verstärkt werden. Die calciumreiche Ernährung spielt aber auch im späteren Leben eine entscheidende Rolle. Mangelzustände können im Rahmen der lebensnotwendigen Calciumhomöostase zu einer kontinuierlichen Beanspruchung der skelettalen Speicher und damit zur verstärkten Knochenmassereduktion führen.

Malabsorptionsstörungen jeglicher Ursache können zu verminderter Calciumresorption und somit zu negativer Calciumbilanz führen. Eine verminderte enterale Vitamin D Zufuhr spielt möglicherweise eine wichtige Rolle beim Knochenmasseverlust. Bei ca. 4 % der älteren Bevölkerung zeigt sich eine Osteomalazie (Campbell 1984). Der Vitamin D Mangel erklärt sich jedoch nicht nur durch eine verminderte enterale Absorption, sondern resultiert auch aus einer verminderten Exposition gegenüber den UV-Strahlen des Sonnenlichtes und führt somit zu einer verminderten Vitamin D Synthese durch die Haut (Villareal 1991). Weiterhin ist die Hydroxylierung von 25-Hydroxy-Vitamin-D im Alter vermindert (Hartwell 1990). Patienten mit Schenkelhalsfrakturen haben verminderte 25-Hydroxy-Vitamin-D Serumspiegel. Eine Vitamin D Supplementierung führt zu einem Anstieg der 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D-Spiegel und zu einem signifikanten Abfall der Parathormon-Konzentration im Serum dieser Patienten (Lips 2001) (Abbildung 5).

Abbildung 5:



1.1.3.1.3 Genussmittel, Nikotin

Hoher Alkoholkonsum ist ein Risikofaktor für eine Osteoporose. Neben der direkten Osteoblastenhemmung über erhöhte Parathormonspiegel und der meist bestehenden Mangel- und Fehlernährung führt die über die alkoholtoxische Schädigung verursachte verminderte Aufnahme von Calcium und Vitamin D zu einer indirekten Knochenmassereduktion (Grainge 1998). Weitere schädigende Genussmittel sind Kaffee, Schokolade und andere oxalsäurereiche Nahrungsmittel, die zu einer verminderten Calciumaufnahme führen. Nikotinabusus begünstigt ebenfalls eine Osteoporose. Die zugrundeliegenden Pathomechanismen sind jedoch noch ungeklärt. Indirekt schädigen die geringere körperliche Aktivität, die vorzeitige Menopause oder auch die vorhandene Minderdurchblutung bei Rauchern den Knochen (Krall 1996). In wieweit die Faktoren Genussmittel und Nikotin als ursächliche, direkt knochenschädigende Faktoren gesehen werden müssen, wird kontrovers diskutiert. Als mögliche Kofaktoren sollten sie aber in jedem Fall in die Risikobeurteilung der Patienten und die therapeutischen Basismaßnahmen mit einbezogen werden (Cummings 1995).

1.1.3.1.4 Sturzrisiko

Ein entscheidender Faktor für die Entstehung osteoporoseassoziiierter Frakturen ist die Fallneigung der Patienten. Auch wenn natürlich keine ursächliche Beziehung zur Entstehung einer Osteoporose besteht, so ist der Auslöser einer Fraktur doch in den meisten Fällen ein Sturz. Die Gewalteinwirkung auf den Knochen ist hier typischerweise gering und löst dennoch eine Fraktur aus. Auch Patienten mit nur mäßig erhöhtem Frakturrisiko setzen sich bei erhöhter Fallneigung einem stark erhöhten Risiko für eine Fraktur aus (Nevitt 1993). In der Osteoporosedagnostik und -therapie muss dementsprechend der Einschätzung und Minimierung des Sturzrisikos ein hoher Stellenwert beigemessen werden.

1.1.3.2 Sekundäre Osteoporose, Sonderformen und ihre Ursachen

Eine Osteoporose kann sich neben der primären Form, der letztlich im Einzelfall keine Ursache zugeordnet werden kann, als Folge einer Erkrankung aber auch einer therapeutischen Maßnahme manifestieren.

Seit langem bekannt sind die knochenschädigenden Auswirkungen verschiedener Medikamente. So wirken sich Glukokortikoide an faktisch allen relevanten Punkten des Knochenstoffwechsels negativ aus. Vom gestörten Calcium- und Vitamin-D-Stoffwechsel bis zur direkten Hemmung der Osteoblasten kann die längerfristige Glukokortikoidtherapie ein Osteoporoserisiko darstellen (Kruse 1993).

Aber auch weitere Medikamente wie Heparin, Phenytoin oder Cumarine können sich negativ auf den Knochen auswirken und im Extremfall eine Osteoporose verursachen. Zu nennen sind noch Stoffe die, wie Laxantien, die Calciumresorption im Darm stören und hierüber bei längerfristiger Anwendung zur Knochenmassereduktion führen können.

Endokrinologisch/metabolische Erkrankungen und Störungen können in vielfältiger Weise negativen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel haben und sekundäre Osteoporosen auslösen. Zu nennen sind vor allem die verschiedenen Formen des Hyperparathyreoidismus, Hyperthyreose, Cushing Syndrom, Hypogonadismus, Akromegalie, Diabetes mellitus, Laktasemangel, Homozystinurie, Hyperkalziurie, Malassimilationssyndrome oder auch die Niereninsuffizienz (Heaney 1978).

An hereditären Erkrankungen sind die Osteomalazie durch Hypophosphatase oder die Osteogenesis Imperfecta als Störung der Typ I Kollagensynthese mit häufigen Frakturen zu erwähnen. Diese Erkrankungen entsprechen jedoch nicht der eigentlichen Definition der Osteoporose, da das Frakturrisiko durch andere Mechanismen als bei der klassischen Osteoporose bedingt ist.

Maligne Erkrankungen können einerseits über Knochenmetastasen zu pathologischen Frakturen führen oder auch durch indirekte Mechanismen, zum Beispiel durch Paraproteine oder auch die therapeutischen Maßnahmen wie

eine Chemotherapie, eine Osteoporose verursachen. Differentialdiagnostisch müssen auch das Plasmozytom und die Mastozytose mit einbezogen werden, da auch diese Erkrankungen zu pathologischen Frakturen führen können und unter Umständen klinisch ein der Osteoporose ähnliches Bild zeigen können. Ein Faktor von großer Bedeutung für den Erhalt der Knochenmasse ist die körperliche Bewegung. Eine Immobilisation führt über prinzipiell physiologische Vorgänge zu dramatischen Knochenmassereduktionen. Das Frakturrisiko erhöht sich dadurch einerseits durch den Abbau des Knochens selbst aber auch durch die muskuläre Atrophie, die das Sturzrisiko erhöht und die Möglichkeiten des Körpers mechanische Belastung des Knochens abzuleiten und auszugleichen verringert.

Ein Extrembeispiel der Anpassung an veränderte Krafteinwirkung auf den Knochen stellt die Schwerelosigkeit in der Raumfahrt dar. Eine sekundäre Osteoporose kann somit allein durch längerfristige Immobilisation ausgelöst werden (Mazess 1983).

In diesem Kontext sind auch einige Sonderformen der Osteoporose, wie der lokale Knochendichteschwund bei Morbus Sudeck, zu sehen. Auch durch Gipsverbände oder lokale Minderdurchblutung bei Gefäßerkrankungen können lokale Osteoporoseformen verursacht werden.

1.1.4 Osteoporosedagnostik

1.1.4.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Von entscheidender Bedeutung in der Diagnostik der Osteoporose und der Einschätzung des Frakturrisikos sind die Anamnese und die körperliche Untersuchung.

Mit Hilfe der Anamnese können mögliche Risikofaktoren und Hinweise auf Differentialdiagnosen erfasst werden. Eine praktikable Möglichkeit bietet die Unterstützung der Patientenbefragung durch die Verwendung eines Anamnesebogens (siehe Anhang). Die körperliche Untersuchung dient in erster Linie der Erhebung eines aktuellen Frakturstatus und der Erfassung möglicher

Begleiterkrankungen und Differentialdiagnosen. Liegen bei einer Osteoporose noch keine Frakturen vor, so ist die Untersuchung typischerweise unauffällig. Klinische Zeichen osteoporoseassoziiierter Wirbelkörperfrakturen sind eine Abnahme der Körpergröße, Rundrückenbildung, das sogenannte Tannenbaumphänomen, ein reduzierter Rippenbeckenabstand oder auch eine klopf- und druckschmerzhaftige Wirbelsäule. Schmerzen werden durch die Osteoporose im Allgemeinen aber erst durch oder kurz vor einer Fraktur verursacht. Charakteristisch sind „reißende“, spontane Schmerzen die relativ exakt lokalisiert werden können. Die klinischen Zeichen sind insgesamt eher unspezifisch und sollten durch weitergehende radiologische Diagnostik abgeklärt werden (Krämer 1991; Fassbender 2003).

1.1.4.2 Laboruntersuchungen

Zur vollständigen Diagnostik einer Osteoporoseerkrankung gehört auch eine labortechnische Untersuchung des Blutes. Die Laborbefunde bei der primären Osteoporose sind typischerweise unauffällig. Die Untersuchung dient daher dem Ausschluss möglicher Differential- und Begleiterkrankungen und umfasst folgende Parameter (und beispielhaft die differentialdiagnostisch abzugrenzenden Erkrankungen): BKS und kleines Blutbild (Plasmozytom), Calcium, Phosphat, Kreatinin (HPT), alkalische Phosphatase und Gamma-GT (Osteomalazie, frische Frakturen), Eiweißelektrophorese (Plasmozytom). Bei klinischem Verdacht auf Hypogonadismus wird beim Mann LH, FSH und Testosteron bestimmt, bei der Frau FSH und 17- β -Östradiol. Die basale TSH-Bestimmung erfolgt zum Ausschluss einer Hyperthyreose. Das intakte Parathormon wird nur bei Auffälligkeit des Serum-Calciums mitbestimmt. Der Dexamethason-Hemmtest erfolgt zum Ausschluss eines Hyperkortisolismus. Gliadin- und Endomysium-Antikörper können zum Ausschluss einer gastrointestinalen Erkrankung wie Zöliakie bestimmt werden. Die 25-Hydroxy-D-Bestimmung im Blut erfolgt mit der Frage der Vitamin D Versorgung des Körpers und sollte insbesondere bei älteren Patienten immer mitbestimmt werden (Volkman 1995) (Tabelle 3).

Tabelle 3:

Vorschläge für ein Labor-Minimalprogramm bei Patienten mit manifester Osteoporose zur Abklärung (in Anlehnung an die Richtlinien der CRHUKS)

Routine	Bei klinischem Verdacht
BSG	LH, FSH, Testosteron, 17- β -Estradiol
Kleines Blutbild	T3, T4, TSH
Natrium, Kalium	Parathormon (intakt)
Calcium, Phosphat	Dexamethason-Hemmtest
Kreatinin, Harnstoff	Xylose-, Laktosetest
Transaminasen, Alkalische Phosphatase, Gamma GT	25 OH-Vitamin D
Albumin, Eiweißelektrophorese	Bence-Jones-Protein im Urin

Mittels sogenannter Knochenmarker kann im Blut bzw. Urin das Ausmaß des Knochenumbaus differenziert werden. Dabei ist die Bestimmung der knochen-spezifischen alkalischen Phosphatase mittels immunologischer Methoden ein genaues Maß für die Osteoblastentätigkeit. Das Osteocalcin ist ein weiterer Marker der Osteoblasten und wird ebenfalls bei „high turn over“ erhöht gemessen. Es wird aber nicht nur von den Osteoblasten sezerniert, sondern wird auch freigesetzt, wenn Matrix abgebaut wird. Es ist daher ein hervorragender Parameter zur Beurteilung des Gesamtknochenumbaus (Auf- und Abbau). Das C-terminale Propeptid vom Typ I-Prokollagen kann ebenfalls als guter Marker der Osteoblastentätigkeit im Serum bestimmt werden. Der Knochenabbau wurde bisher durch die Bestimmung von Hydroxyprolin im Urin quantifiziert, diese Bestimmung ist jedoch stark nahrungsabhängig und wird heute weitgehend durch die Bestimmung der Pyridinolin-Crosslinks (PYD, DPD) im Urin, beziehungsweise im Serum ersetzt. Die zuletzt genannte Bestimmung kann im Morgen-Spontanurin erfolgen und ist nahrungsunabhängig. Die Messung je eines relevanten Auf- und Abbaumarkers reicht aus. Mehrere Marker gleichzeitig erhöhen die Aussagekraft nicht. Durch die Überschneidung von Gesunden und Patienten mit Osteoporose sind die Marker weniger zur Diagnose als zur Verlaufsbeurteilung nützlich.

Die Bestimmung der Calciurie im 24-Stunden-Urin erlaubt die Aussage über die Calciumversorgung des Körpers und/oder Aussagen bei eingeschränkter Nierenfunktion über eventuell bestehende renale Calciumverluste. Therapiebedingte Hypercalciurien (bei Applikation von Schleifendiuretika) bzw. Hypocalciurien (bei Thiazid-Gabe) sind zu beachten (Krämer 1991; Fassbender 2003)

(Tabelle 4).

Tabelle 4:

Marker des Knochenauf- sowie -abbaus

A: Marker der Knochenneubildung

Alkalische Gesamtposphatase
Knochenspezifische alkalische Phosphatase
Osteocalcin OC
Carboxyterminales Typ I Kollagen Propeptid
Aminoterninales Typ I Kollagen Propeptid

B: Marker des Knochenabbaus

Hydroxyprolin
Pyridinolin
Deoxypyridinolin
Carboxyterminales quervernetztes
Typ I Kollagen Telozeptid
Aminoterninales quervernetztes
Typ I Kollagen Telozeptid
Tartratresistente Saure Phosphatase Telozeptid

Abkürzungen

AP; TAP
BAP

PICP
PINP

Abkürzungen

OH-Pro
PYD
DPD (a.Crosslinks)

ICTP

INTP; NTX
TRAP; TRSP

1.1.4.3 Knochenhistologie

Die Beurteilung der Knochenhistologie ist ein weiterer wichtiger Baustein in der Diagnostik der Osteoporose. Dabei kann durch einen Osteopathologen nicht nur die Knochenstruktur, sondern auch der Knochenumbau evaluiert werden. Bezüglich der Bestimmung der Knochenmasse ist die Knochenhistologie der Osteodensitometrie jedoch unterlegen. Ein normales Trabekelvolumen schließt eine Osteoporose nicht aus. Überlegen ist die Knochenhistologie den anderen Verfahren jedoch in der Beurteilung der trabekulären Vernetzung, d.h. dem Ausmaß von Verbindungen zwischen den einzelnen Trabekeln. Die Beschreibung der Anzahl und Differenzierung sowie Aktivität von Osteoblasten und die Ausmessung der Dicke des Osteoids lässt Aussagen über den Knochenaufbau, die Anzahl und Aktivitätszeichen der Osteoklasten sowie das Vorhandensein einer Fibroosteoklasie, der Beschreibung des Ausmaßes des Knochenabbaus zu.

1.1.4.4 Radiologische Diagnostik

1.1.4.4.1 Konventionelle Röntgendiagnostik

Die konventionelle Röntgendiagnostik stellt auch heute noch einen zentralen Bestandteil der Osteoporosedagnostik dar. Die Sensivität der klassischen Röntgenaufnahme ist jedoch zu gering, um eine Osteoporose am Röntgenbild zu diagnostizieren; die densitometrischen Verfahren wie die Duale Röntgen-Absorptiometrie (DXA), die Quantitative Computertomografie (QCT) oder die Quantitative Ultraschallsonometrie (QUS) sind hier überlegen.

Knochendichteveränderungen können erst ab einer Mineralsalzgehaltverminderung von 30 % - 40 % Prozent erkannt werden, wobei auch hier noch eine große Schwankungsbreite der Filmschwärzung durch Fehlbelichtung entsteht. Die diagnostische Bedeutung liegt im Erkennen der Differentialdiagnosen, von frakturbedingten Deformitäten, und nicht zuletzt

gibt die Röntgenaufnahme mögliche Fehlerquellen in der Knochendichtemessung preis. Wenn die Beurteilung der Deformitäten oder die differentialdiagnostische Abklärung Schwierigkeiten bereiten, kann die Durchführung einer Schichtaufnahme mittels Computertomographie oder Kernspintomographie gelegentlich Aufschluss geben (Gluer 1993).

1.1.4.4.2 Knochendichtemessung

Die Knochendichtemessung stellt, neben den oben genannten Untersuchungen, die Basis für die Diagnose einer Osteoporose dar und ermöglicht in Kombination mit den Risikofaktoren eine Einschätzung des Frakturrisikos. Die Grundlage für die Wertigkeit der Knochendichtemessung zur Frakturvorhersage stellt die biomechanische Korrelation von Knochenmasse und Kompressionskraft dar. Die benötigte Kraft zur Kompression von trabekulärem Knochen nimmt mit dem Quadrat der Knochendichte zu. Am trabekulären Knochen kann so etwa 70 % bis 80 % der biomechanischen Stabilität durch die Knochenmasse erklärt werden. Die Knochendichtemessung ist also derzeit das beste Verfahren zur Abschätzung des zukünftigen Frakturrisikos.

In den letzten 40 Jahren wurde eine Vielzahl unterschiedlichster Messverfahren und Geräte zur Bestimmung der Knochendichte entwickelt.

Durchgesetzt haben sich heute prinzipiell drei Methoden, die Duale Röntgen-Absorptiometrie und die Quantitative Computertomographie als absorptive radiologische Verfahren sowie die strahlungsfreie Quantitative Ultraschallsonometrie.

1.1.4.4.3 Duale Röntgen-Absorptiometrie (DXA)

Der Goldstandard für Knochendichtemessung in der Osteoporosediagnostik ist derzeit die Duale Röntgen-Absorptiometrie (DXA). Bei diesem Verfahren werden Röntgenstrahlen zweier Energiemaxima verwendet. Die unterschiedliche Abschwächung des Röntgenstrahls von Knochen- und Weichteilgewebe erlaubt eine Bestimmung des Knochenmineralgehaltes in g/cm^2 . Es wird also eine „Flächendichte“ bestimmt. Durch die Nutzung der

unterschiedlichen Energiemaxima ergibt sich die Möglichkeit auch an Orten zu messen, die ungleichmäßig von Weichteilen umgeben sind.

Die DXA eignet sich somit zur Messung von Wirbelsäule, Oberschenkelhals oder auch vom gesamten Körper. Ein Nachteil der Messung liegt in der Tatsache, dass alle kalkhaltigen Strukturen, wie zum Beispiel auch eine sklerosierte Aorta oder andere im Messfeld befindliche kalkdichte Strukturen, in die Messwerte mit eingehen und diese somit unter Umständen positiv verfälschen. Vorteile der DXA-Methode sind die große Erfahrung in Therapiestudien, die geringe Strahlenbelastung und die weite Verbreitung von Geräten. Zusätzlich besteht eine internationale Standardisierung und die Möglichkeit der Kalibrierung der Geräte von verschiedenen Herstellern durch Phantome. Als Nachteile gelten die Planarität des Messverfahrens, das keine physikalische Dichte, sondern einen Integralwert zwischen kortikalem und spongiösem Knochen misst, sowie die hohen Anschaffungskosten. Im aktuellen Kontext erhält die DXA die zentrale Rolle in der Diagnostik der Osteoporose nach den Leitlinien der DVO in Deutschland. Die Durchführung einer DXA ist demnach praktische Bedingung für die Diagnosestellung (Cummings 1993; Gärdsell 1993; Guglielmi 1994; Kleerekoper 1997).

1.1.4.4.4 Quantitative Computertomographie (QCT)

Mit der Quantitativen Computertomographie wird zunächst eine Übersichtsaufnahme der lateralen Wirbelsäule angefertigt und dann einzelne sagittale Schichten durch jeden Wirbel (meist LWK 2 - 4). Anschließend können spongiöser und kortikaler Knochen separat ausgewertet werden. Die Computertomografie-Werte werden in Hounsfield-Einheiten angegeben und lassen sich durch mitgemessene Eichstandards auf Hydroxylapatit-Äquivalente umrechnen. Mit der QCT-Methode erfolgt die Messung eines definierten Volumens, sodass das Messergebnis in g/cm^3 ausgedrückt wird (Genant 1996). Die Quantitative Computertomografie (QCT) kann auch am Ganzkörper durchgeführt werden. Es wird entweder eine Ein-Strahlenenergie-Technik (SEQCT) oder eine Zwei-Strahlenenergie-Technik (DEQCT) verwendet.

Hierbei bestehen jedoch größere Unterschiede in Präzision und Strahlendosis (Gluer 1988). Die gesamte Strahlendosis liegt mit etwa 2.000 microSievert weitaus höher als bei der DXA. Weitere Nachteile der QCT liegen in der eingeschränkten Reproduzierbarkeit, vor allem durch Repositionierungsfehler und gerätespezifische Effekte, der unter allen Knochendichtemeßverfahren höchsten Strahlenbelastung, der geringen Verfügbarkeit, der Artefaktbildung durch degenerative Veränderungen, den hohen Anschaffungskosten sowie einer schwierigen Messstellenwiederfindung in Therapieverlaufskontrollen. Letzterer Nachteil ist deutlich von der Erfahrung der Betreiber abhängig. Als Vorteile gelten die hohe Präzision, die Messung einer physikalischen Dichte, die langjährige Erfahrung sowie die Unterscheidungsmöglichkeit von Spongiosa und Compacta (Prevrhal 1999).

Zusätzlich besteht seit einigen Jahren die Möglichkeit der Knochendichtemessung per peripherer Quantitativen Computertomografie (pQCT) an Messorten wie z.B. am distalen Radius sowie an der Tibia (Di Leo 2002). Die neuen Entwicklungen dieser Geräte lassen eine Strukturbeurteilung des trabekulären Knochens im dreidimensionalen Raum zu (Genant 2000). Der prospektive Stellenwert der selektiven Spongiosamessung mittels peripherem Verfahren ist bis heute noch nicht eindeutig geklärt.

Die aktuellste Weiterentwicklung liegt in der Nutzung des „high resolution“ pQCT. Hier wird erstmalig mit aufwändigen Bildbearbeitungsverfahren, rechnergestützt die trabekuläre Mikrostruktur sichtbar gemacht und die Möglichkeit geschaffen, neben der Knochenmasse auch über die Qualität des Knochens eine Aussage zu treffen.

1.1.4.4.5 Quantitative Ultrasonometrie (QUS)

Bei der Quantitativen Ultrasonometrie wird mittels Ultraschall zum einen die Schalleitungsgeschwindigkeit (SOS – speed of sound), zum anderen die sogenannte Breitband Schallabschwächung (BUA – broadband ultrasound attenuation) des Knochens bestimmt. Verwendet werden hierzu verschiedener Wellenlängen (zwischen 0,25 - 1,25 MHz). Dieses Verfahren wurde für die unterschiedlichsten Messorte wie Radius, Patella oder Phalangen entwickelt. Am weitesten verbreitet und auch in prospektiven Studien validiert ist die Messung am Os calcaneus. Hier konnte eine prädiktive Aussage über das Risiko zukünftiger osteoporoseassoziiertes Frakturen gemacht werden, die vergleichbar den Ergebnissen der DXA ist.

Das Os calcaneus eignet sich besonders für die Untersuchung, da dieses bereits zur Frakturvorhersage validiert ist, hier eine ähnliche trabekuläre Knochenstruktur vorliegt wie zum Beispiel am Wirbelkörper, es sich um einen gewichtstragenden Knochen handelt und sich dieser leicht und reproduzierbar für die Messung erreichen lässt.

Vorteile der quantitativen Ultraschalldensitometrie sind die große Akzeptanz in der Bevölkerung (es werden keine Röntgenstrahlen verwendet), die gute Präzision (die der konventionellen osteodensitometrischen Technik vergleichbar ist), die Schnelligkeit der Messung, der flexible Einsatz im ambulanten Bereich sowie die geringen Anschaffungskosten. Die Geräte sind gut zu transportieren und leicht in der Anwendung.

Als nachteilig gelten die noch geringen Erfahrungen im Bezug auf Therapieverlaufskontrollen, im Vergleich zu den radiologischen Verfahren, die schwierige Standardisierbarkeit sowie das Fehlen internationaler Phantome zur Kalibrierung der Geräte (Hans 1996; Wuster 1998; Hadji 1999; Krieg 2004).

1.1.4.4.6 Weitere Verfahren

Zur Bestimmung der Knochenmineraldichte und zur Diagnostik der Osteoporose wurde eine Vielzahl weiterer Verfahren entwickelt. Diese Möglichkeiten sind zum Teil durch Weiterentwicklungen ersetzt worden (wie bei der Single Photon Absorptiometrie, und der Dual Photon Absorptiometrie aus denen die DXA entstand) oder konnten nicht den wissenschaftlichen oder klinischen Prüfungen standhalten (wie zum Beispiel die Software-gestützte Dichteauswertung der konventionellen Röntgenbilder im Pronosco-Verfahren). Auch bei den prinzipiell etablierten Verfahren sind eine große Anzahl von Weiterentwicklungen oder auch Nachbauten auf dem Markt, die zunächst ihre Wertigkeit im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen belegen müssen.

1.2 Schwangerschaft und Stillzeit

1.2.0 Körperliche und hormonelle Veränderungen in der Schwangerschaft und Stillzeit.

Im Verlauf einer Schwangerschaft kommt es zu substantiellen körperlichen wie hormonellen Veränderungen, um den mütterlichen Organismus auf die Bedürfnisse des heranwachsenden Kindes und dessen Geburt einzustellen. Mit Implantation der Blastozyste und Bildung der fetoplazentaren Einheit beginnt die intensive hormonelle Umstellung, speziell Östrogen und Prolaktin, die es ermöglicht dem Feten die für die Entwicklung essentiellen Substanzen zu übertragen (Breckwold 1990).

Neben den Veränderungen im Bereich der Genitalorgane, dem Wachstum des Uterus, der Induktion der Milchsynthese, der Anpassung des Herz-Kreislauf-Systems, der Nieren und des Harnwegssystems kommt es auch zu Veränderungen im Knochen und Calciumstoffwechsel. Gesteuert werden diese adaptiven Vorgänge über hormonelle Anpassungen, hier spielen vor allem

Östrogen und Progesteron eine große Rolle in einem komplexen Regelwerk einer Vielzahl von Hormonen (Duale Reihe 2002).

1.2.1 Hormonelle Veränderungen in der Schwangerschaft

1.2.1.1 Östrogen und Progesteron

Während des ersten Trimenons werden 17β -Estradiol, Progesteron und 17α -OH Progesteron vom Corpus Luteum unter Einfluss von humanem Choriongonadotropin sezerniert. In der achten bis zehnten Schwangerschaftswoche übernimmt die Plazenta die Produktion des Progesterons. In der Spätschwangerschaft steigen die Progesteron-Konzentrationen auf ca. 175 –200 $\mu\text{g/l}$ im Serum an (Linn 1972). Progesteron und Östrogen zeigen Wechselwirkungen; Progesteron führt zur sekretorischen Umwandlung des östrogenstimulierten Endometriums. 17β -Estradiol hingegen induziert Synthese und Expression von Estrogen- und Progesteronrezeptoren sowie stimulierender Wachstumsfaktoren. Andererseits supprimiert Progesteron die Estrogenrezeptorexpression und fungiert somit als natürliches Antiöstrogen. Ein weiterer Effekt des Progesterons ist die Aufrechterhaltung der Immuntoleranz des Uterus gegenüber fetalem Gewebe. (O'Connell 1998)

Die Östrogenproduktion der Plazenta steigert sich, von der achten bis zehnten Schwangerschaftswoche an, kontinuierlich, so dass zum Zeitpunkt der Geburt etwa 10 - 30 mal mehr Östrogen im Vergleich zum Beginn der Schwangerschaft vorhanden ist (Langley 1980). Der stetige Anstieg der Östrogenkonzentration ist eine der Bedingungen für das uterine Wachstum (Rosenfeld 1996).

1.2.2 Knochenstoffwechsel in der Schwangerschaft

1.2.2.1 Calciumhomöostase in der Schwangerschaft

In der Schwangerschaft besteht ein erhöhter Bedarf an Calcium, das dem heranwachsenden Fötus zur Ausbildung seines Skeletts bereitgestellt werden

muss. Calciumbestimmungen in eingeäscherten menschlichen Feten aus Aborten ergaben ein Gesamtcalcium von etwa 30 g am Geburtstermin. Etwa 80% dieser Menge müssen im dritten Trimenon bereitgestellt werden. In dieser Phase erfolgt die Mineralisation des Skeletts (Givens 1933; Trotter 1974).

Die hierzu notwendigen Adaptationsmechanismen der Mutter könnten in einer gesteigerten intestinalen Absorption, einer verminderten renalen Ausscheidung oder auch in einer gesteigerten skelettalen Resorption liegen.

In der Schwangerschaft kommt es zu einem, physiologisch unbedeutenden, Abfall des Gesamtcalciums im Serum als Folge eines Abfalls des Serum-Albumins. Dies geschieht im Rahmen der schwangerschaftsbedingten Haemodilution durch Erhöhung des intravasalen Volumens und führt somit zu einer relativen Reduktion des albumingebundenen Calciums (Pitkin 1977). Der ultrafiltrierbare Anteil, also komplexgebundenes und freies Calcium, zeigt keine signifikante Änderung während der Schwangerschaft (Kerr 1962).

Weitere, aktuellere Studien konnten ebenfalls zeigen, dass die Spiegel des ionisierten Calciums während der Schwangerschaft auf dem Niveau der Nicht-Schwangeren verbleiben (Rasmussen 1990).

Die intestinale Calciumabsorption erfolgt im Dünndarm, zu einem kleineren Teil im Duodenum und proximalen Jejunum über aktiven Transport sowie zum größeren Teil im distalen Jejunum und im Ileum über passive Transportmechanismen (Bringhurst 1995). Um die zur Mineralisation des fetalen Skeletts notwendigen 30 g Calcium über eine Steigerung der intestinalen Absorption zur Verfügung zu stellen, müsste die Schwangere die Resorptionsrate von 20 % auf 40 % anheben. Tatsächlich zeigte sich, dass sich die Absorptionsrate bereits in der zwölften Schwangerschaftswoche verdoppelt, was es der Schwangeren wohl ermöglicht, über die positive Calciumbilanz dem erhöhten Bedarf im dritten Trimenon vorzubeugen (Kent 1991). Die Ergebnisse verschiedener Studien führten zu der These, dass dieser Anstieg der Absorption hauptsächlich über einen Anstieg des 1,25-dihydroxy-Vitamin-D vermittelt wird. Dies konnte durch die Messung erhöhter 1,25-dihydroxy-Vitamin-D-Serumspiegel im Schwangerschaftsverlauf bestätigt werden (Kovacs 1997).

Die Schwangerschaft geht typischerweise mit einer gesteigerten Calciumausscheidung im 24h-Urin bei gesteigerter Kreatininclearance und einer erhöhten glomerulären Filtrationsrate einher (Dahlman 1994). Da sich unter calciumarmer Diät die Hypercalciurie normalisiert, die Werte sich sogar unter die Norm erniedrigen, scheint es sich hierbei um eine Absorptionshypercalciurie zu handeln die lediglich die gesteigerte Aufnahme reflektiert und keine negativen Auswirkungen auf die Calciumbilanz hat (Gertner 1986).

Die gesteigerte intestinale Calciumabsorption scheint somit einer der wichtigsten Adaptationsmechanismen in der Calciumhomöostase der Schwangeren zu sein, wenn auch die genauen Steuermechanismen und Zusammenhänge letztlich noch ungeklärt sind (Sowers 1996).

1.2.2.2 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D und calciotrope Hormone

Während der Schwangerschaft wird der Calciumstoffwechsel durch ein komplexes Regelwerk verschiedener Mediatoren und Hormone reguliert. Auch wenn die genauen Vorgänge letztlich noch ungeklärt sind, konnten verschiedene Studien zeigen, dass die gesteigerte intestinale Calciumabsorption mit einer Verdopplung der 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D Konzentration korreliert. Die erhöhte Konzentration lässt sich auf eine gesteigerte Produktion der Nieren über eine Aktivierung der α -1-Hydroxylase zurückführen und ist weniger durch eine gesteigerte Rückresorption bedingt (Kovacs 1997).

Die Verdopplung des Vitamin D findet sich bei gleichzeitig niedrigen bis normalen Parathormonspiegeln (PTH), so dass hier davon ausgegangen werden muss, dass die Steuerung über andere Mechanismen als bei der Nicht-Schwangeren erfolgt. Als mögliche Faktoren sind hier die erhöhten Östrogenspiegel zu nennen. Es konnte gezeigt werden, dass Östrogen die 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D-Konzentration bei postmenopausalen Frauen erhöht. Unter Anwendung der klassischen Paradigmen mit Erhöhung von Vitamin D und Parathormon als Reaktion auf den erhöhten Calciumbedarf und den

Ergebnissen verschiedener Studien hatte sich die Ansicht etabliert, dass die Schwangerschaft einen Zustand eines "physiologischen Hyperparathyreoidismus" darstellt (Sowers 1996). Erst durch die Anwendung spezifischerer Tests konnte belegt werden, dass PTH während der Schwangerschaft nicht erhöht ist (Sowers 1996). Eine große Rolle im Knochenstoffwechsel der Schwangeren könnte aber das „parathormon related Protein“ (PTHrp), das von verschiedenen Geweben in Fetus und Mutter gebildet wird, spielen. PTHrp zeigt große Strukturparallelen zu PTH und ist mit seinem 1-34 N-terminalen Ende in der Lage, PTH-Rezeptoren an Niere und Knochen zu aktivieren; das C-terminale Ende kann als „Osteostatin“ die osteoklastäre Resorption hemmen, und die mittlere Molekülregion kann möglicherweise die intestinale Calciumabsorption beeinflussen. Es wird als wahrscheinlich angesehen, dass die biologische Aktivität im Körper der Mutter zumindest teilweise an der Erhöhung der 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D Konzentration sowie der Suppression des PTH beteiligt ist (Kovacs 1997). Die Schwangerschaft induziert weiterhin einen drastischen Anstieg von Prolaktin und humanem Plazentalaktogen (hPL). Die Möglichkeiten dieser Substanzen, den Calcium und Knochenstoffwechsel direkt oder indirekt zu beeinflussen sind noch weitgehend unerforscht. Es gibt allerdings Hinweise, dass hPL den intestinalen Calciumtransport steigern und die Synthese von PTHrp sowie von 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D stimulieren kann. (Kovacs 1997).

1.2.2.3 Knochenmarker-Knochenformation und Resorption

Histomorphometrische Daten, um den Knochenstoffwechsel der Schwangeren zu evaluieren, liegen nicht vor. Tierexperimentelle Studien zeigten einen gesteigerten Knochenumsatz mit erhöhten Parametern der Knochenneubildung aber auch der osteoklastenvermittelten Resorption (in Ratten und Hunden) (Fukuda 1993).

Die Bewertung der Ergebnisse der am Menschen durchgeführten Studien, bezüglich der Knochenmarker im Serum, werden durch eine Anzahl von Störfaktoren beeinflusst. So wurden nur zum Teil die Basiswerte vor der

Schwangerschaft erhoben oder die schwangerschaftsbedingte Haemodilution und die gesteigerte renale Clearance und glomeruläre Filtrationsrate nicht berücksichtigt. Auch die möglichen fetalen, plazentaren oder uterinen Einflüsse auf die Serum- und Urin-Spiegel, ebenso wie eine mögliche plazentare Clearance wurden nicht oder nur bedingt evaluiert. Unter Kenntnis dieser Einschränkungen konnten verschiedene Studien zeigen, dass die Werte für die Knochenresorption im 24h-Urin in der frühen und mittleren Phase der Schwangerschaft ansteigen (Desoxypyridinolin, Pyridinolin, Hydroxyprolin) (Kovacs 2001). Im Gegensatz dazu sinken die Parameter des Knochenaufbaus in der frühen bis mittleren Phase der Schwangerschaft ab und steigen wieder bis zum Geburtstermin (Osteocalcin, Carboxypeptide, knochenspezifische alkalische Phosphatase) (Kovacs 2001). Da die Ergebnisse bei den Aufbauparametern bezüglich der Haemodilution nicht kontrolliert wurden, liegt die Vermutung nahe, dass es sich bei der frühen Erniedrigung der Werte um ein Verdünnungsartefakt handeln könnte.

Wenn die Knochenbiopsiedaten aus den Tierversuchen und die Ergebnisse der Knochenmarkerstudien zusammengenommen werden, kann mit oben genannten Einschränkungen vorsichtig postuliert werden, dass der Knochenstoffwechsel in der Schwangerschaft bereits ab der zehnten Schwangerschaftswoche gesteigert ist (Sowers 1991; Kovacs 2001).

1.2.2.4 Knochendichte und Schwangerschaft

Die Auswirkungen der Schwangerschaft auf die Knochenmineraldichte ist noch nicht endgültig geklärt, da die Studien, die den Verlauf der Knochenmineraldichte in der Schwangerschaft untersucht haben, zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen geführt hatten. Es konnte teils keine Auswirkung, teils ein Verlust, teils ein Gewinn an bestimmten Messorten gezeigt werden (Kent 1993; Cross 1995; Henderson 2000).

Verlaufsbeobachtungen während einer Schwangerschaft mit den heute üblichen radiologischen Messverfahren wurden mit Rücksicht auf die mögliche Strahlenbelastung des Fetus praktisch nicht durchgeführt. Eine frühe Studie

konnte mittels Röntgenspektrophotometrie des Radius und Femurs einen Verlust der Knochenmineraldichte im Verlauf zeigen. Die meisten Studien, die die SPA, DPA und die DXA nutzten, konnten keine signifikante Änderung der kortikalen oder trabekulären Dichte während der Schwangerschaft zeigen (Ritchie 1998).

Untersuchungen mit DXA vor und nach der Schwangerschaft zeigten eine Zunahme des kortikalen sowie eine Abnahme des trabekulären Knochens (Lendenwirbelsäule und Oberschenkelhals) um 3 % - 5 % (Naylor 2000). Im Gegensatz hierzu zeigten Drinkwater et al. und Lamke et al., die die Knochendichte vor Konzeption und postpartum bestimmten, eine signifikante Reduktion am Oberschenkelhals, nicht aber an der lumbalen Wirbelsäule. Die unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich wohl einerseits durch die geringen Fallzahlen der Untersuchungen aber auch möglicherweise durch den Einfluss der individuell unterschiedlichen Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, unterschiedliche körperliche Aktivität der Schwangeren oder auch in der Messtechnik und der Messorte erklären (Ritchie 1998; Kovacs 2001).

Untersuchungen des Knochens mittels Quantitativer Ultrasonometrie können auch während der Schwangerschaft ohne Strahlenbelastung für Mutter und Kind problemlos durchgeführt werden. Die wenigen Studien, die longitudinal den Verlauf der Ergebnisse der Quantitativen Ultrasonometrie während der Schwangerschaft untersuchten, konnten einen Abfall der Ergebnisse über die gesamte Schwangerschaft, vornehmlich aber im zweiten und vor allem im dritten Trimester zeigen. Diese Ergebnisse fanden sich sowohl bei Messungen am Os Calcaneus als auch an den Phalangen (Paparella 1995; Yamaga 1996; Aguado 1998; To 2003).

1.2.2.5 Schwangerschaft und die Auswirkung auf die Knochendichte und das Frakturrisiko der postmenopausale Frau

Die tiefgreifenden körperlichen Veränderungen in der Schwangerschaft, auch bezüglich des Knochenstoffwechsels, führten schon früh zu der Frage,

inwieweit die Schwangerschaft oder auch die Anzahl der Geburten im Leben einer Frau sich auf die Postmenopause und das Osteoporose- beziehungsweise Frakturrisiko auswirken könnten. Die Fragen, die hier als mögliche Einflüsse auf das spätere Risiko diskutiert werden müssen, sind nicht nur die Anzahl der Lebendgeburten, sondern eventuell auch die Abstände zwischen den Entbindungen oder das Alter bei Beginn der Schwangerschaft. Eine junge, noch im Wachstum befindliche Frau könnte durch negative Einflüsse einer Schwangerschaft nicht ihre maximale Knochendichte erreichen und somit einem erhöhten Risiko für eine postmenopausale Osteoporose ausgesetzt sein. Ebenso besteht die Möglichkeit, dass die Auswirkungen einer sehr späten Schwangerschaft nach Erreichen der maximalen Knochenmasse nicht mehr optimal ausgeglichen werden. Mit dem bekanntermaßen erhöhten Östrogenspiegel in der Schwangerschaft besteht aber auch ebensogut die Möglichkeit, dass sich Schwangerschaft und Geburt positiv auf das postmenopausale Osteoporoserisiko auswirken. Auch die schwangerschaftsbedingte Gewichtszunahme könnte sich positiv bemerkbar machen. Ein spezielles Problem in der retrospektiven Analyse stellt die Trennung der Einflüsse von Schwangerschaft und Stillzeit dar.

Retrospektive Analysen bezüglich der Auswirkung von Schwangerschaft und Geburt auf den Knochenstoffwechsel der postmenopausalen Frau wurden mit verschiedensten Zielkriterien durchgeführt und führten zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Einige Studien konnten zeigen, dass eine hohe Geburtenanzahl sich positiv auf die Knochendichte der Lendenwirbelsäule, des Oberschenkelhalses oder des Radius auswirkt (Nilsson 1969; Stevenson 1989; Laitinen 1991). Bezüglich des Auftretens von Oberschenkelhalsfrakturen ergab sich bei einer großen amerikanischen epidemiologischen Studie ein schwacher protektiver Effekt durch mehrfache Geburten (Paganini-Hill 1991). Im Gegensatz hierzu beschrieben andere Arbeitsgruppen negative Einflüsse der Schwangerschaft mit Erniedrigung der Knochenmasse und erhöhtem Frakturrisiko (Melton 1993; Laskey 1997; Polatti 1999). Der Großteil der retrospektiven, epidemiologischen Studien konnte jedoch keinen Zusammenhang von Geburtenrate und der

Knochendichte oder dem Frakturrisiko der postmenopausalen Frau belegen (van Hemert 1990; Bauer 1993; Johnell 1995).

1.2.2.6 Schwangerschaftsosteoporose

Die schwangerschaftsassozierte Osteoporose stellt ein insgesamt seltenes Ereignis mit einer Prävalenz von etwa 0,4 auf 100.000 Frauen dar. Wie hoch diesbezüglich die Rate der unerkannten Erkrankungen ist, ist jedoch noch nicht geklärt. Im Allgemeinen tritt die Erkrankung vornehmlich im dritten Trimenon der ersten Schwangerschaft oder auch der frühen postpartalen Phase auf. Beklagt werden meist starke Rückenschmerzen, gefolgt von Hüftgelenks- und Fußknöchelbeschwerden. Das Risiko für lumbale Sinterungsfrakturen steigt mit der mechanischen Belastung durch die lumbosakrale Hyperlordose gegen Ende der Schwangerschaft an.

Ein weiterer möglicher klinischer Hinweis ist die Abnahme der Körpergröße. Die schwangerschaftsassozierte Osteoporose stellt eine Sonderform der Osteoporose dar und kann in ihrem Auftreten noch keinem eruierbaren Muster zugeordnet werden. Die Definition lehnt sich hier an, die densitometrische Definition der WHO mit und ohne Frakturen an wobei die Osteoporose im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft oder dem Wochenbett auftreten muss. Pathophysiologisch sind die ursächlichen Faktoren noch nicht letztlich geklärt. Endokrinologische Erkrankungen, gastrointestinale Störungen oder die Einnahmen bestimmter Medikamente (Heparin, Phenytoin, Glukokortikoide) oder auch Immobilisation sind auch bei der schwangerschaftsassozierten Osteoporose als Risikofaktoren zu werten.

Zu den diagnostischen Maßnahmen gehören neben Anamnese und körperlicher Untersuchung auch die üblichen radiologischen Verfahren bei Verdacht auf Frakturen sowie postpartal die densitometrischen Verfahren wie die DXA. Im Verlauf der Schwangerschaft können die Möglichkeiten der Quantitativen Ultrasonometrie gefahrlos und effektiv genutzt werden. Neben den Möglichkeiten der Primärprävention über knochengesunde Ernährung und Lebensweise sowie der weitestmöglichen Einschränkung der

bekanntesten Risikofaktoren stehen die Calcium und Vitamin D Supplimentierung und physikalische Therapie zur Verfügung. Es sollten weiterhin individuelle Therapieschemata erstellt werden, die bei entsprechender Risikokonstellation postpartal auch den Einsatz von Bisphosphonaten mit einbeziehen.

In vielen Fällen normalisieren sich die pathologischen Befunde postpartum selbstständig. Die Prognose der Erkrankung ist insgesamt bei frühzeitiger Erkennung und entsprechender Therapie, auch im Hinblick auf Wiederholungserkrankungen gut (Hellmeyer L. 2003).

1.2.3 Knochenstoffwechsel in der Stillzeit

1.2.3.1 Hormonelle Veränderungen in der Stillzeit

Während der Stillzeit werden dem Säugling durch die Muttermilch alle lebenswichtigen Nähr- und Mineralstoffe zur Verfügung gestellt. Für die Mutter bedeutet dies eine im Anschluss an die Schwangerschaft folgende erneute Umstellung der physischen und hormonellen Situation. Um für den Säugling täglich etwa 600 bis 1.000 ml Milch produzieren zu können, muss die Brustdrüse zur Milchproduktion angeregt werden. Das Schlüsselhormon der Laktogenese ist das Prolaktin. Bereits während der Schwangerschaft wird die Brustdrüse durch Estradiol zum Wachstum angeregt. Progesteron spielt hier eine entscheidende Rolle in der Ausdifferenzierung des Drüsensystems, hemmt aber gleichzeitig die sekretorische Aktivität des alveolären Epithels und bewirkt somit die Funktionsruhe während der Schwangerschaft. Am Ende der Schwangerschaft erreichen sowohl Prolaktin als auch Estradiol und Progesteron die höchsten Spiegel im Serum. Unmittelbar nach der Geburt und der Ausstoßung der Plazenta fallen die Estradiol- und Progesteronwerte auf kaum noch messbare Konzentrationen ab. Die Prolaktinkonzentration bleibt jedoch erhöht und sinkt bei nicht Stillenden langsam über drei bis vier Wochen wieder auf die Normwerte ab.

Für die Induktion der Laktogenese sind die erhöhten Prolaktinspiegel bei fallenden Progesteronwerten entscheidend. So bleiben bei voll Stillenden die

Prolaktinspiegel, über den Saugreiz des Kindes vermittelt, erhöht und ermöglicht die Milchproduktion des lobuloalveolären Systems.

Durch die physiologische Hyperprolaktinämie kommt es über eine Störung der Ausschüttung von luteinisierendem Hormon aus der Hypophyse zu einer ovariellen Funktionsruhe und somit zur Laktationsamenorrhoe. Bei nicht stillenden Frauen setzt somit die Regelblutung nach etwa 4 - 5 Wochen post partum wieder ein, während bei stillenden Frauen der Zustand der ovariellen Suppression Monate anhalten kann und somit auch die Regelblutung im Durchschnitt erst 4-5 Monate aber auch bis zu 18 Monate post partum wieder einsetzt (Haslam 1979; Glasier 1990; Kamel 1993)

1.2.3.2 Calciumhomöostase in der Stillzeit

Über die Muttermilch wird täglich zwischen 280 und 400 mg Calcium auf den Säugling übertragen. Es wurden aber auch bis zu 1.000 mg berichtet. Wie in der Schwangerschaft stehen auch hier theoretisch die Möglichkeiten der gesteigerten intestinalen Resorption, der Verminderung renaler Verluste oder der Mobilisation von Calcium aus dem skelettalen Speicher zur Verfügung (Sowers 1996). Das Calcium geht in der Produktion direkt aus dem Serum in die Muttermilch über. Bereits die ersten Messungen des ionisierten Calciums in der Stillzeit bis zu den aktuelleren Studien ergaben im Vergleich zu nicht stillenden Kontrollen normale Serumcalciumspiegel. Erst in neuerer Zeit konnten mit größeren Fallzahlen erhöhte Serumspiegel nachgewiesen werden. Auch bei Zwillingsschwangerschaften fanden sich höhere Spiegel im Vergleich zur Einlingsgravidität (Hillman 1981; Kalkwarf 2002). Die während der Schwangerschaft nachgewiesene erhöhte Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt fällt in der Stillzeit wieder auf die Normwerte der Kontrollpopulation ab. Auch unterschiedliche orale Calciumzufuhr führt nicht zu einer Änderung in der Aufnahmeeffizienz des Minerals (Kalkwarf 1995). Auch wenn bei einigen Frauen die Gesamtresorption bei gleichbleibender Effizienz erhöht ist, scheint eine zusätzliche dietätische Calciumzufuhr keinen Benefit zu bringen. So ist insgesamt bei weiterhin erhöhtem Calciumbedarf die intestinale Resorption im Vergleich zur Schwangerschaft erniedrigt.

Nach Beendigung der Schwangerschaft fällt auch die glomeruläre Filtrationsrate wieder auf Werte von vor der Schwangerschaft ab, und auch die physiologische Hypercalciurie der Graviden fällt wieder auf Werte von etwa 50mg/24h ab.

Die Kombination aus niederem Urincalcium und erhöhten Serumcalciumwerten könnte über die gesteigerte tubuläre Reabsorption einen renalen Kompensationsmechanismus der Stillenden darstellen (Kent 1991).

1.2.3.3 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D und calciotrope Hormone in der Stillzeit

Im Gegensatz zu den erhöhten 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D-Werten und der parallel erhöhten intestinalen Calciumresorption der Schwangeren fallen die postpartalen Spiegel des Vitamins, ebenso wie die intestinale Calciumresorption, innerhalb kürzester Zeit auf Normwerte ab und verbleiben auch während der Stillzeit auf diesem Niveau (Kent 1991; Seely 1997). Nachdem, wie in der Schwangerschaft, die Stillzeit in früheren Zeiten als physiologischer sekundärer Hyperparathyreoidismus angesehen wurde, konnten die moderneren Studien mit den spezifischeren Tests normale bis erniedrigte Spiegel für das Parathormon im Serum der Stillenden während der gesamten Stillzeit finden (Greer 1982). Nach dem Abstillen steigen diese wieder auf normal bis leicht erhöht an. Diese Erhöhung kann über 2 - 3 Monate bestehen bleiben und tritt im Zusammenhang mit den weiter unten beschriebenen Knochenaufbauvorgängen nach Wiedereintreten der Regelblutung auf. (Seely 1997).

Die Rolle des Calcitonins während der Stillzeit ist beim Menschen letztlich nicht gesichert. Einige Arbeiten beschreiben erhöhte, andere normale Serumcalcitoninspiegel. Eine mögliche Wirkung der erhöhten Spiegel scheint die Begrenzung der Knochenresorption zu sein.

PTHrp ist in der Muttermilch stark erhöht und könnte mit verantwortlich für die Steuerung des Calciumgehalts der Milch sein. Auch im Serum finden sich

erhöhte Konzentrationen, die über eine Steigerung der skelettalen Resorption und der gesteigerten renalen Reabsorption den Calciumstoffwechsel der Stillenden beeinflussen könnten (Khosla 1990).

1.2.3.4 Knochenmarker während der Stillzeit

Während der Stillzeit scheint also, wie oben erwähnt, der erhöhte Calciumbedarf nicht durch eine erhöhte intestinale Resorption und nur in geringem Maße durch die renale Reabsorption gedeckt werden zu können. Müsste die Stillende den gesamten Calciumbedarf über eine Mobilisation aus dem skelettalen Speicher bereitstellen, so würde dies in einer Reduktion der Gesamtmenge von 4% - 6% resultieren. Histomorphometrische Daten vom Menschen, die dies belegen könnten, existieren praktisch nicht. Eine ganze Reihe von Studien konnte jedoch belegen, dass die Stillzeit eine „high-turnover“ Situation darstellt, der Knochenstoffwechsel also aktiviert ist. So fanden sich erhöhte Spiegel der Resorptionsmarker (knochenspezifische alkalische Phosphatase, Desoxypyridinolin, Hydroxyprolin) im Vergleich zu Kontrollen und auch im Vergleich zum dritten Trimenon der Schwangerschaft (Kent 1993). Die Marker der Knochenformation waren in den meisten Studien ebenfalls erhöht. Diese Werte normalisierten sich typischerweise mit dem Wiedereinsetzen der Menses (Sowers 1996). Es kann insgesamt, auch nach kritischer Begutachtung der möglichen Einschränkungen und Einflussfaktoren, davon ausgegangen werden, dass die Stillzeit eine Phase des gesteigerten Knochenumsatzes darstellt.

1.2.3.5 Einfluss der Stillzeit auf Knochendichte und Knochenmasse

Die Ergebnisse der Studien, die den Einfluss der Stillzeit auf die Knochendichte untersuchten, sind uneinheitlich. Während einige Autoren einen Zuwachs an Knochendichte oder keinen Einfluss zeigen konnten, haben vor allem prospektive longitudinale Untersuchungen einen Abfall der Knochendichtewerte von 4 % - 10% im Verlauf der Stillzeit vor allem am

trabekulären Knochen und in Abhängigkeit von der Stilldauer zeigen können. Relativ einheitlich findet sich eine Erholung der Werte mit Wiedereinsetzen der Menses. Die unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich zum Teil durch die Unterschiede im Studiendesign, den unterschiedlichen Messverfahren und vor allem auch in der Wahl der Messzeitpunkte bei den retrospektiven und den Querschnittsanalysen erklären. Wird die Datenlage zusammengefasst, scheint sich in der frühen Phase der ausgedehnten Stillzeit ein schneller Abbau der Knochenmineraldichte und ein Wiederaufbau der Knochenstruktur mit dem Ende der Stillzeit und dem Wiedereinsetzen der Menses zu ergeben. Eine kurze Stilldauer von weniger als sechs Monaten hat vermutlich auf den Knochen einen zu geringen Einfluss, als dass er mit heute verfügbaren Messmethoden statistisch bewiesen werden könnte.

1.2.3.6 Einfluss der Stillzeit auf die Knochendichte und das

Frakturrisiko der postmenopausalen Frau

Die tiefgreifenden Veränderungen im Knochenstoffwechsel, dem hormonellen Haushalt aber auch die substantiellen Veränderungen der Knochenmineraldichte im Verlauf der Stillzeit könnte sich auf die maximal erreichbare Knochenmasse und somit auf das Osteoporose und Frakturrisiko der postmenopausalen Frau auswirken. Durch die Auswirkungen einer oder mehrerer ausgedehnter Stillperioden könnte ein additiver Effekt entstehen der den Knochen der Frau nachhaltig schädigt. Ebenso wäre aber auch ein protektiver Effekt denkbar, der durch die hormonellen Veränderungen ebenso wie etwaige Veränderungen in der Umwelt, im sozialen Umfeld, den Ernährungsgewohnheiten oder auch durch das Körpergewicht der Frau erklärbar wäre.

Die hierzu vorliegenden Studien kamen zu uneinheitlichen Ergebnisse. Der größte Teil der epidemiologischen Studien fand keine negative Auswirkung der Stillzeit auf die Knochendichte oder das Frakturrisiko (Feldblum 1992; Sowers 1992; Fox 1993). Einige beschrieben einen protektiven Effekt und andere eine

negative Auswirkung auf die Knochenmineraldichte (Chan 1982; Lissner 1991; Cummings 1993; Bererhi 1996; Yasumizu 1998). Insgesamt scheint die Auswirkung der Stillzeit auf die Knochendichte und das Frakturrisiko der postmenopausalen Frau gering und klinisch unbedeutend. Untersuchungen, die die Auswirkung auf die Messergebnisse der Quantitiven Ultrasonometrie untersuchten, liegen nicht vor.

1.4 Fragestellung der Arbeit

Diese Arbeit setzt sich zum Ziel die Auswirkung von Schwangerschaft und Stillzeit auf die Messergebnisse der quantitative Ultrasonometrie am Os Calcaneus bei der postmenopausalen Frau zu untersuchen.

- 1) Es soll gezeigt werden ob postmenopausale Frauen, die Kinder geboren hatten, erniedrigte ultrasonometrische Messergebnisse im Vergleich zu Frauen, die nie schwanger waren, haben.
- 2) Es soll gezeigt werden ob die Anzahl der Schwangerschaften einen Einfluss auf die ultrasonometrischen Messergebnisse hat.
- 3) Es soll gezeigt werden ob postmenopausale Frauen, die gestillt hatten, erniedrigte ultrasonometrische Messergebnisse im Vergleich zu Frauen, die nie gestillt hatten, aufweisen.
- 4) Es soll gezeigt werden ob die Dauer der Stillzeit einen Einfluss auf die ultrasonometrischen Messergebnisse hat.

2.0 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Die zu untersuchenden Frauen wurden im Rahmen einer gynäkologischen Routineuntersuchung aus fünf deutschen Zentren rekrutiert. (Marburg, Frankfurt, Hamburg, Düsseldorf, Sulzbach). Jede Patientin wurde zunächst über das Projekt aufgeklärt und gab ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme.

Alle Frauen füllten einen detaillierten Fragebogen bezüglich wichtiger Risikofaktoren für die Osteoporose sowie bestehender Vorerkrankungen aus (siehe Anhang). Keine der Frauen hatte eine Wirbel-, Oberschenkelhals- oder andere osteoporoseassoziierte Fraktur erlitten. Patientinnen, die an einer den Knochenstoffwechsel beeinflussenden Erkrankung litten oder den Knochenstoffwechsel beeinflussende Medikamente (wie z.B. Östrogen, Progesteron, Bisphosphonate, selektive Östrogen Rezeptormodulatoren, Calcitonin, Fluoride, Calcitriol, Glukokortikoide) einnahmen, wurden von der Teilnahme ausgeschlossen.

Die Frauen wurden als postmenopausal eingeschätzt, wenn ihre letzte Menstruationsblutung länger als ein Jahr zurücklag. Frauen, bei denen eine Hysterektomie vorgenommen worden war, wurden als postmenopausal eingestuft, wenn ihr follikelstimulierendes Hormon eine Konzentration von 35 IU/l überstieg und die Östradiolkonzentration unter 10 pg/ml lag.

Der Fragebogen enthielt weiterhin Informationen über Fortpflanzung, Stillzeit und die Menstruation. Die Anamnese zur Menstruation beinhaltete Fragen zum Alter bei der ersten Regelblutung, Alter bei der Menopause und der Regelmäßigkeit der Menstruation. Die Östrogenexpositionszeit wurde als natürliche Exposition definiert, da die Einnahme einer Hormonersatztherapie ein Ausschlusskriterium war. Für die den Frauen bekannten Schwangerschaften wurde das Alter bei Eintritt in die Schwangerschaft und das Ergebnis (Lebendgeburt, Totgeburt, Abort, Dauer der Schwangerschaft) abgefragt. Nur die Frauen, die mindestens eine Schwangerschaft zur Lebendgeburt

ausgetragen hatten, wurden in die Gruppe der Frauen, die entbunden hatten, aufgenommen.

Für jede Lebendgeburt wurde die Dauer der Stillzeit abgefragt.

Im Rahmen der allgemeinen körperlichen Untersuchung wurden das aktuelle Körpergewicht und die Körpergröße erfasst und der Body-Mass-Index (BMI = kgKG/m^2) bestimmt und dokumentiert.

2.1.1 Untersuchungsablauf

Folgender Untersuchungsablauf wurde bei allen Patientinnen eingehalten:

- Aufklärung der Teilnehmerinnen über Ablauf und Ziele der Studie
- Einholen des schriftlichen Einverständnisses
- Erhebung der Anamnese mit Hilfe des standardisierten Anamnesebogens
- Körperliche Untersuchung
- Durchführung der QUS

Weiterhin erfolgten je nach klinischen Ergebnissen gegebenenfalls weitere apparative Untersuchungen.

2.1.2 Studiendesign

Für die Untersuchung wurden, als Querschnittstudie alle Patientinnen aus den oben genannten Zentren, die sich dort im Rahmen einer gynäkologischen Routineuntersuchung, im Zeitraum vom 01.05.1998 bis zum 01.05.2000 erstmalig vorgestellt hatten, retrospektiv aus der hierfür erstellten Patientendatenbank rekrutiert, wenn sie die oben genannten Kriterien der Studienpopulation erfüllten.

In vier Schritten erfolgte die Analysen zur Untersuchung der oben genannten Fragestellung.

Zunächst wurde das Gesamtkollektiv in vier Subgruppen unterteilt: Nullipari, Pari, Frauen die gestillt hatten sowie Frauen die nicht gestillt hatten. Frauen die nicht gestillt hatten konnten sowohl Pari oder Nullipari sein.

In einer weiteren Differenzierung wurden Gruppen nach Anzahl der Geburten und nach Dauer der Stillzeit gebildet.

Um wahrscheinliche Confounder weitgehend zu reduzieren wurde ein „Matching“ nach Alter (± 1 Jahr), Grösse ($\pm 2,5$ cm), Gewicht (± 2 kg) sowie BMI (± 2 kg/m²) durchgeführt.

Mittels der Spearmans-Methode erfolgte die Berechnung der Korrelationskoeffizienten sowie mittels einer „one way analysis of variance“ (ANOVA) für die parametrischen Variablen sowie dem Chi-Quadrat Test für nicht parametrische Variablen die Bestimmung der statistischen Signifikanz, um die Subgruppen miteinander bezüglich der Basischarakteristika sowie der ultrasonometrischen Variablen zu vergleichen.

Im vierten Schritt erfolgte eine schrittweise, lineare, multiple Regressionsanalyse um die kombinierten Einflüsse der Basischarakteristika und der reproduktiven Faktoren auf die Ergebnisse der Ultrasonometrie, als abhängige Variablen, zu untersuchen. Zur biometrischen Planung, Datenmanagement und Auswertung erfolgte Beratung und Unterstützung durch das biometrische Institut Hars in Berlin.

2.2 Quantitative Ultrasonometrie

2.2.1 Physikalische Grundlagen und Technik der Quantitativen Ultrasonometrie des Knochens

Bei der Quantitativen Ultrasonometrie werden Ultraschallwellen durch bestimmte Regionen des Körpers gesandt und die Veränderungen bestimmter Schallcharakteristika gemessen. Dies erlaubt Rückschlüsse auf die Substanz der untersuchten Materie, denn wenn Ultraschallwellen durch eine Materie gesendet werden, werden sie in ihrer Intensität abgeschwächt und verlieren an Amplitude und Energie. Der Kontakt mit Grenzflächen verschiedener Materie verursacht Reflexionen, sogenanntes „back scattering“. Ein Teil wird

aber auch transmittiert. Ein weiterer Parameter ist, neben der Schallabschwächung, auch die Transmissionsgeschwindigkeit des Schalls (Greenspan 1997; Hans 1997) (Kann 1995; Hans 1996).

Die von den meisten Geräten bestimmten quantitativen Parameter sind die Ultraschallgeschwindigkeit (SOS) und die Breitband-Ultraschall-Abschwächung (BUA). Einige Geräte, wie auch das für diese Arbeit verwendete, bilden Kombinationsparameter, die z.B. als „Steifigkeit“ angegeben werden, was nicht mit dem biomechanischen Parameter verwechselt werden darf. BUA reflektiert dabei meist mehr die kortikalen Knochenanteile, SOS mehr die trabekulären Anteile (Hadji 1999).

Beim Durchdringen des Knochens unterscheiden sich die Modulationen des Ultraschalls qualitativ von den Veränderungen bei einer Interaktion ionisierender Strahlen mit dem Gewebe. Es besteht eine Abhängigkeit des Messergebnisses von der chemischen Zusammensetzung des dämpfenden Gewebes. Die Ultraschallmessung ist jedoch zusätzlich von der strukturellen Beschaffenheit des Gewebes, in diesem Falle des Knochens, abhängig. Es konnte bisher kein einhelliger Konsens darüber geschlossen werden, der die bei Ultraschallmessungen am trabekulären Knochen aufgetretenen Veränderungen der Schallwellen erklärt (Tavakoli 1991; Hans 1995; Njeh 1996). Die Eigenschaften bzgl. des Ultraschalls bei trabekulärem Knochen korrelieren sehr gut ($r=0,6 - 0,8$) mit der Knochendichte in vitro, die radiologisch bestimmt wurde. Des Weiteren kann der Ultraschall zusätzliche Erkenntnisse über die Festigkeit des Knochens erbringen, die durch eine alleinige Dichtemessung nicht möglich sind (Bauer 1997; Huang 1998; Hadji 2000).

Es sind mittlerweile eine große Zahl unterschiedlicher Geräte mit unterschiedlichen Messorten und Techniken kommerziell erhältlich. Als der am häufigsten verwendete und am besten validierte Messort hat sich das Os calcaneus bewährt. Als gewichtstragender Knochen mit einer trabekulären Struktur, die der von Wirbelkörpern sehr ähnlich ist, konnte er als guter prädiktiver Messort für das Risiko osteoporotischer Frakturen validiert werden (Krieg 2004). Andere Hersteller verwenden mittlerweile ebenfalls validierte Messorte wie die Phalangen oder den distalen Radius (Wuster 1998). Als

Kopplungs-Medium wird von den meisten Geräten Wasser verwendet, andere nutzen handelsübliches Ultraschall-Gel.

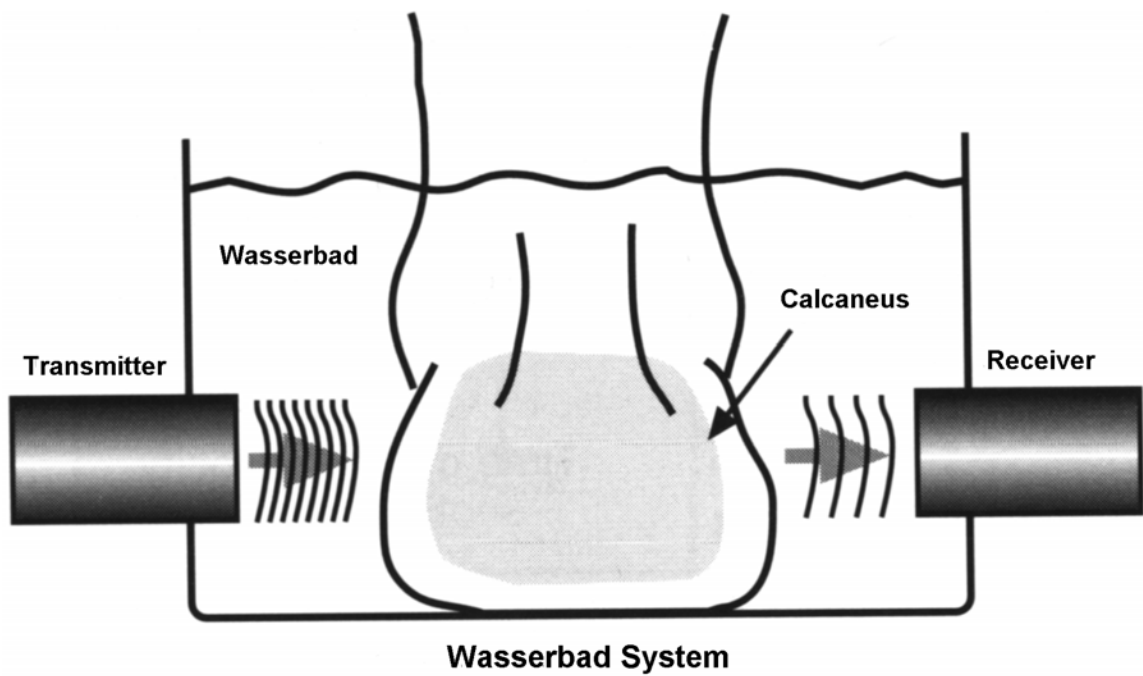
2.2.3 Darstellung und Funktionsweise des verwendeten Gerätetyps Achilles+ (plus) GE/Lunar

Für diese Arbeit wurde das Achilles+ System der Firma GE/Lunar verwendet. Es handelt sich hierbei um einen Knochen-Ultrasonometer, der mit Hochfrequenzschallwellen (Ultraschall) den Knochenzustand in der Ferse misst. Die Messungen werden am sitzenden Patienten durchgeführt, dessen Ferse sich in etwa 100ml warmem Wasser in der Messkammer des Achilles + befindet. Ein Transducer auf der einen Seite der Ferse wandelt ein elektrisches Signal in eine Schallwelle um, die das Wasser und die Ferse durchdringt. Ein weiterer Transducer, auf der anderen Seite nimmt die Schallwellen wieder auf und wandelt sie wieder in ein elektrisches Signal um. Nach Digitalisierung und Speicherung werden die Daten an einen Rechner zur Auswertung weitergeleitet.

Aus den erfassten Daten werden zum einen die Schallleitungsgeschwindigkeit (Speed of Sound, SOS) in Meter pro Sekunde sowie die Frequenzdämpfung (Broadband Ultrasound Attenuation, BUA) in Dezibel pro Megahertz berechnet. Aus der Kombination von SOS und BUA wird ein (vom Hersteller so benannter) klinischer Messwert, der Steifigkeitsindex (Stiffness Index, SI), berechnet. Ein Zusammenhang zu dem Begriff Steifigkeit der Biomechanik besteht aber nicht (Achilles + Bedienungsanleitung) (Abbildung 5).

Abbildung 5:

Die Technik der Quantitativen Ultrasonometrie am Os calcaneus.



2.2.3.1 Schalleitungsgeschwindigkeit (SOS)

Um die Schalleitungsgeschwindigkeit zu bestimmen, wird vom Gerät die Zeitspanne bestimmt, die die Schallwelle zur Durchquerung der Ferse in der Messposition benötigt. Dieser Wert wird mit der Laufzeit im leeren Wasserbad verglichen. Die Laufzeit ist die Zeitspanne vom Beginn der Übertragung bis zum Beginn des Empfangs der Schallwelle. Diese wird vom Gerät mit einer kristallgesteuerten Hochfrequenzuhr gemessen.

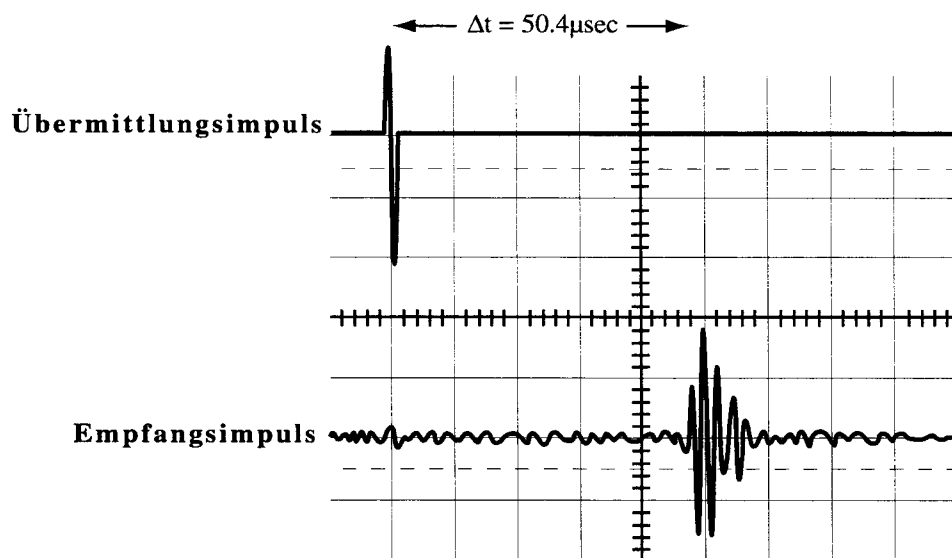
Der Abstand zwischen den beiden Transducern wird aus der Messung der Laufzeit in einer Substanz mit bekannter Schallgeschwindigkeit (Wasser mit firmeneigenem einem beigefügten Detergenz) errechnet. Nach Platzierung beider Transducer im Wasser mit bekannter Temperatur und Messung der Laufzeit berechnet sich der Abstand wie folgt:

$$\text{Abstand (m)} = \text{Geschwindigkeit (m/Sek.)} \times \text{Zeit (Sek.)}$$

Die Messgenauigkeit bei SOS beträgt etwa 4 m/Sek. in vivo. Ein typischer Wert der SOS in Trabekelknochen beträgt ~1520 m/Sek (Abbildung 6).

Abbildung 6:

Messung der Durchlaufzeit



2.2.3.2 Breitband-Ultraschall-Abschwächung (BUA)

Bei der Messung der Breitband-Ultraschall-Abschwächung wird eine Breitband-Ultraschall-pulswelle durch den Knochen gesendet und die Abnahme der Intensität bei unterschiedlichen Frequenzen gemessen. Wenn eine Spannungsspitze in den Transducer gesendet wird, wird eine Schallwelle mit einem breiten Frequenzspektrum erzeugt. Mit diesem breiten Frequenzspektrum kann die Schalldämpfung bei verschiedenen Frequenzen ermittelt werden. Durch Subtraktion der Werte dieses Spektrums von dem Spektrum, das entsteht, wenn eine Schallwelle ein schwach dämpfendes Referenzmedium, wie beispielsweise Wasser, durchdringt, wird der Netto-dämpfungswert für jede Frequenz ermittelt. Anschließend wird eine Regressionslinie durch die auf der Netto-Dämpfungskurve befindlichen Punkte gezogen, um die Dämpfungsneigung zu ermitteln (dB/MHz). Die Neigung der Regressionslinie entspricht dem BUA-Wert (Abbildung 7, 8, 9).

Abbildung 7: Das Frequenzspektrum des Ultraschallsignals nach Passieren der Ferse

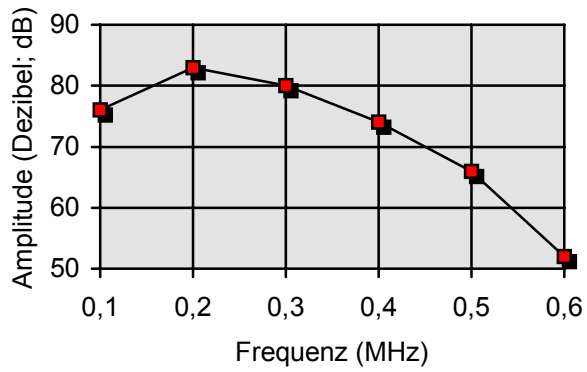


Abbildung 8 : Das Frequenzspektrum des Ultraschallsignals nach Passieren von Wasser

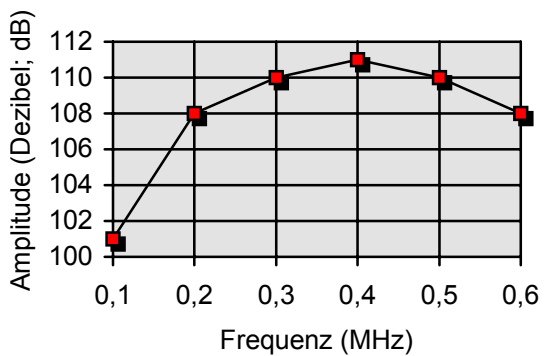
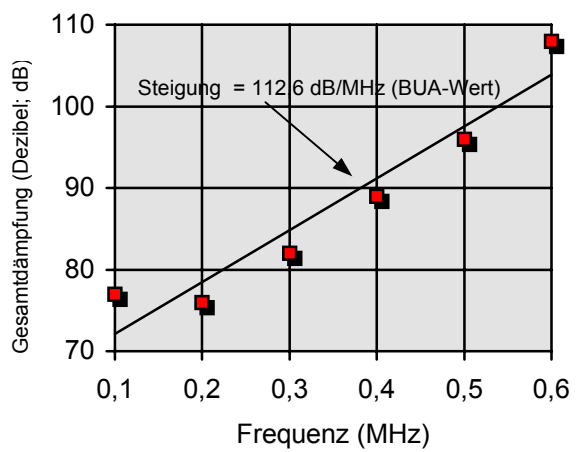


Abbildung 9: Die Gesamtdämpfung in Knochen (Os calcaneus) in Abhängigkeit von der Frequenz



Das Amplituden-/Frequenzspektrum wird bestimmt, indem eine „Diskrete Fourier-Transformation“ (DFT) des empfangenen Ultraschallsignals durchgeführt wird. Die DFT erfolgt über den Rechner mit Hilfe eines Algorithmus, der auf der Gleichung der kontinuierlichen Fouriertransformation beruht:

$$X(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) \times e^{-j\omega t} dt$$

Der DFT-Algorithmus multipliziert die Werte des empfangenen Signals mehrfach mit den entsprechenden Sinus- und Kosinuswerten und summiert die Ergebnisse nach folgender Gleichung:

$$\begin{aligned} X(\Omega) &= 1 / N \sum x \int x[n] e^{ij\omega t} \\ &= 1 / N \sum x[n] \cos 2\pi ft - j \sin 2\pi ft \\ &= 1 / N \sum x[n] (X_R - X_i) \end{aligned}$$

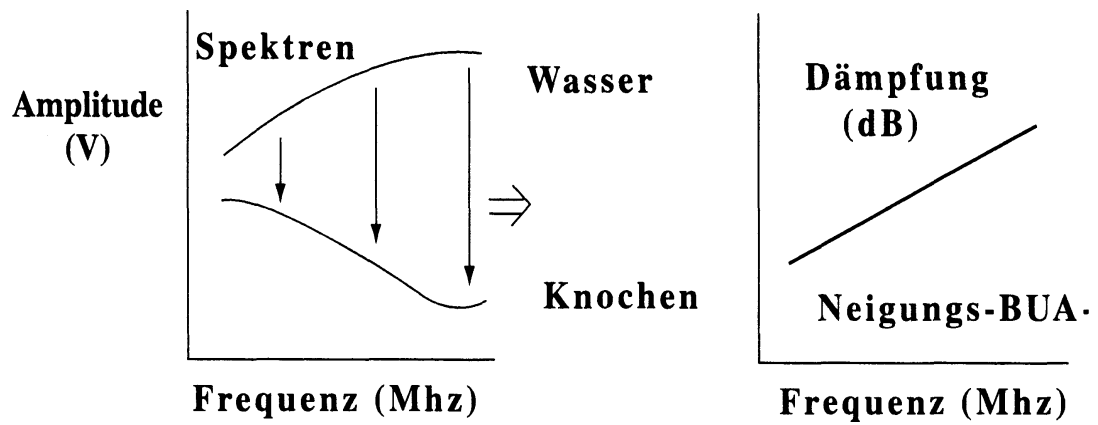
wobei

X_R	=	Realteil der DFT
X_i	=	Imaginärteil der DFT
$x[n]$	=	Kurvenwert in der Zeitreihe
t	=	mit $x[n]$ verknüpfte Zeit
n	=	Kurven-Arrayelementzahl
N	=	Gesamtzahl der Kurvenpunkte
F	=	untersuchte Frequenzkomponente
Ω	=	$2 \pi f / N$
ω	=	Kreisfrequenz
j	=	imaginäre Konstante $[(-1)^{1/2}]$
e	=	umgekehrter natürlicher Logarithmus von 1

Die Amplitude jeder spezifischen Frequenzkomponente ist gegeben durch folgende Gleichung:

$$DB = \tan^{-1} X_i / X_R$$

Abbildung 10: Zunahme der Dämpfung in Abhängigkeit von der Frequenz



Die BUA wird mit einem Präzisionsfehler von etwa 2 dB/MHz in vivo gemessen. Ein typischer Wert für die BUA im Trabekelknochen beträgt 110 dB/MHz.

2.2.3.3 Steifigkeits-Index (SI)

Durch eine rein rechnerische Kombination aus SOS und BUA wird der Steifigkeits-Index, SI gebildet. Eine Kombination der beiden Parameter reduziert den Präzisionsfehler der einzelnen Variablen. Mögliche Fehlerquellen, die zum Beispiel durch die Abhängigkeit der SOS und der BUA von der Wassertemperatur oder der Stärke des Weichteilmantels entstehen, werden damit zum Teil ausgeglichen. Bei starkem Weichteilmantel oder erhöhter Temperatur erfolgt ein übermäßiger Anstieg der Messergebnisse von BUA, während SOS im Verhältnis abfällt. Die lineare Kombination von BUA und SOS gleicht zusätzlich Messabweichungen aus, wenn sich die Temperatur von Ferse und Wasser angleichen.

Dieser Index errechnet sich, indem aus den „normalisierten“ Werten von BUA und SOS jeweils die niedrigsten zu beobachtenden Werte (50 dB/MHz und 1380 m/Sek.) subtrahiert und die Ergebnisse anschließend skaliert werden. Der Steifigkeits-Index ist die Summe der skalierten und normalisierten BUA- und SOS-Werte. Die Formel zur Berechnung des Steifigkeits-Index lautet:

$$SI = (0,67 \times BUA + 0,28 \times SOS) - 420.$$

Zu beachten ist, dass normalisierte und skalierte BUA- und SOS-Werte gleichermaßen zur Bestimmung des Steifigkeits-Index bei Erwachsenen beitragen.

	unangepasst		normalisiert und skaliert		
	BUA	SOS	nBUA	nSOS	Steifigkeits-Index = nBUA + nSOS
Alter 20 Jahre	125	1560	50	50	100
Alter 60 Jahre	108	1520	39	39	78
osteoporotisch	95	1485	30	30	60

2.2.3.4 Praktische Durchführung der Messung

Der Patient wird vor dem Gerät platziert und der zu messende Fuß wird unbedeckt zunächst mittels Reinigungs- und Desinfektionsmittel von eventuellen Fettresten oder Hautcremes gereinigt. Der Fuß wird dann in definierter Position in das Gerät gesetzt und mittels der Positionierungshilfen leicht fixiert. Nach Aktivierung des Geräts wird Wasser, das mit einem Detergenz versetzt wurde, bei konstanter Temperatur von 35 °C, in die Messkammer gepumpt und ermöglicht die Kopplung von Transducer und dem Fersenbein des Patienten sowie die Messung bei konstanter Temperatur. Das Detergenz ermöglicht die gleichmäßige Benetzung der Haut und erfüllt Reinigungsfunktionen. Dann sendet ein Transducer ein Ultraschallsignal von 500 kHz aus, welches die im Wasserbad befindliche Ferse der Testperson passiert und von einem zweiten Transducer (Bandbreite 0,1 MHz – 0,6 MHz), der sich auf der gegenüberliegenden Seite befindet, aufgenommen wird. Das entstandene Signal wird von der Messelektronik digitalisiert und gespeichert. Ist die Messung abgeschlossen, werden die erhobenen Daten an den angeschlossenen Rechner weitergeleitet, der sie automatisch auswertet. Dieser berechnet aus den empfangenen Rohdaten die Schallleitungsgeschwindigkeit („Speed of Sound“, SOS) in m/Sek, die Frequenzdämpfung (Breitband-Ultraschall-Abschwächung, BUA) in dB/MHz sowie den Steifigkeitsindex (SI) und zeigt diese auf dem Bildschirm an. Das Wasser wird dann automatisch in den Ablauftank gepumpt, und nach entsprechender Oberflächenreinigung steht das Gerät für die nächste Messung zur Verfügung.

Zur Qualitätssicherung erfolgt täglich die vom Gerät vorgegebene interne Qualitätskontrolle. Diese wurde an dem von uns verwendeten Gerät vorschriftsmäßig, regelmäßig durchgeführt.

2.2.3.5 Messwertinterpretation, T- und Z- Werte

Die Werte des Steifigkeitsindex werden als T-Werte und Z-Werte ausgedrückt und dienen der Einschätzung des Frakturrisikos.

Der T-Wert steht für den Steifigkeitsindex ober- oder unterhalb eines referentiellen Mittelwerts für „junge Erwachsene“ und wird in Einheiten der Standardabweichung ausgedrückt. Das Frakturrisiko nimmt mit abnehmendem Steifigkeitsindex stetig zu. Der Wert „% junger Erwachsener“ entspricht dem Steifigkeitsindex als Prozentwert des Mittelwerts für „junge Erwachsene“ bei Frauen im Alter von 20 bis 35 Jahren.

Der Z-Wert steht für den Steifigkeitsindex des Patienten ober- oder unterhalb des zu erwartenden Altersvergleichswerts und wird als Standardabweichung relativ zu den in der Bevölkerung auftretenden Abweichungen ausgedrückt. Bei Frauen beginnt der Rückgang des Steifigkeitsindex mit etwa 35 Jahren. Eine deutliche Reduktion ist jedoch erst peri- und postmenopausal festzustellen. Die Referenzkurve wird zur Berechnung des in einem bestimmten Alter zu erwartenden Steifigkeitsindex verwendet. Der Prozentwert nach Altersgruppen gibt den Steifigkeitsindex des Patienten als Prozentwert des in einer bestimmten Referenzbevölkerung gleichen Alters und Geschlechts zu erwartenden Rückgangs an (Hans 1996; Greenspan 1997; Hadji 1999).

Die T-Werte des Steifigkeitsindex können ähnlich den Knochendichtewerten aus der Röntgenabsorptiometrie eingesetzt werden um das Frakturrisiko eines Patienten einzuschätzen. Die Diagnose der Osteoporose sollte aber weiterhin nach den oben genannten klinischen und densitometrischen Kriterien erfolgen. Eine eindeutige Grenze für ein erhöhtes Frakturrisiko lässt sich nicht feststellen. Eine Abnahme des Steifigkeitsindex ist aber mit einer stetigen Erhöhung des Frakturrisikos verknüpft (Huang 1998).

2.3 Statistik

Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe des „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS, Version 9.01) sowie Microsoft Excel/Office XP. Die statistische Signifikanz wurde mit einer „one-way analysis of variance (ANOVA) für parametrische Variable und mit dem χ^2 –Test, bzw. dem U-Test nach Mann-Whitney für nicht parametrische Variablen bestimmt. Die Korrelationskoeffizienten wurden nach der Spearmans-Methode berechnet. Um den Einfluss von Störgrößen zu eliminieren (wie zum Beispiel Faktoren mit Einfluss auf den Knochenstoffwechsel wie Alter und Body Mass Index) erfolgte eine „matched-pair“-Analyse.

Zuletzt wurde eine lineare multiple Regressionsanalyse durchgeführt um die kombinierten Auswirkungen der verschiedenen Variablen und Einflussgrößen auf die Messwerte der QUS zu untersuchen.

Untersucht wurden die Auswirkungen auf die Schallleitungsgeschwindigkeit (SOS), die Breitbandultraschallabschwächung (BUA) und den Steifigkeitsindex, bezogen auf junge Erwachsene (SI (%), T-Wert) und den Referenzwert der gleichen Altersgruppe (SI age rel.(%), Z-Wert).

3.0 Ergebnisse

3.1. Darstellung der Studienpopulation

Insgesamt nahmen 2.080 Frauen im Alter von 44 bis 88 Jahren (im Durchschnitt \pm SD 55,8 \pm 8,2 Jahre) an der Untersuchung teil. 414 (entsprechend 19,9 % der Teilnehmerinnen) waren Nullipari und 1.666 (80,1 %) hatten Kinder geboren. Es hatten 1.553 (68,4 %) der Teilnehmerinnen (Nullipari und Frauen die geboren hatten) nie gestillt und 527 (31,6 %) Frauen, die Kinder geboren hatten, hatten gestillt.

In Tabelle 5 sind die Grundcharakteristika und die Messergebnisse der QUS der 2.080 Patientinnen dargestellt.

Im nächsten Schritt erfolgte dann die Aufteilung in Subgruppen: Nullipara, Para, Frauen die gestillt und Frauen die nie gestillt hatten. Alle folgenden Darstellungen beziehen sich auf ein gematchtes Studienkollektiv, wobei sich die beiden Gruppen hinsichtlich Alter, Gewicht, Größe und BMI nicht unterscheiden; wobei dies streng genommen nur für die beiden Gruppen: para und nullipara gilt, wie die folgenden Tabellen (6-8) zeigen.

Anzumerken ist, dass alle Variablen, bis auf BUA und SOS nicht hinreichend normalverteilt sind, so dass nichtparametrische Tests, wie der U-Test nach Mann-Whitney oder der Chi²-Test zum Einsatz kommen.

Bezüglich der Ultraschallparameter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 5:

Grundcharakteristika der 2.080 postmenopausalen Studienteilnehmerinnen.

Charakteristikum	DS	±SD
Alter (Jahre)	58.8	±8.2
Gewicht (kg)	69.0	±11.8
Grösse (cm)	163.6	±6.1
Body mass index (kg/m ²)	25.8	±4.2
Menarchenalter (Jahre)	13.6	±1.7
Menopausenalter (Jahre)	48.3	±5.2
Östrogenexpositionsdauer (Jahre)	34.6	±5.3
Zeit seit der Menopause (Jahre)	10.8	±9.0
Nullipari (%)	19.9	-
Lebendgeburten (Anzahl)	1.7	±1.3
Dauer der Stillzeit (Monate)	4.3	±6.8
Raucher (%)	15.8	-
Ultrasonometrische Messwerte		
BUA (dB/MHz)	109.5	±10.4
SOS (m/s)	1528.9	±30.6
SI (% junger Erwachsene)	81.3	±13.7
T-score	-1.7	±1.2
Z-score	0.2	±1.2

BUA = Breitband Schallabschwächung, SOS = Schallleitungsgeschwindigkeit ,
SI = Steifigkeitsindex

Tabelle 6:

Darstellung der Studienpopulation nach nullipara und para

	Geburten						Mittelwert-Test	
	nein			ja				
	N	DS	SD	N	DS	SD	tv	p
Alter (Jahre)	150	61,0	7,3	611	61,2	7,5	0,21	n.s.
Gewicht (kg)	150	69,9	12,2	611	71,0	12,1	1,35	n.s.
Grösse [cm]	150	162,8	5,9	611	163,0	5,9	0,25	n.s.
BMI [kg/m ²]	150	26,4	4,4	611	26,7	4,3	0,87	n.s.
Menarchenalter (Jahre)	142	13,7	1,7	601	13,8	1,7	1,04	n.s.
Menopausenalter (Jahre)	134	49,5	4,7	566	48,7	5,1	1,37	n.s.
Estrogenexpositionszeit (Jahre)	128	35,8	5,2	559	34,9	5,3	1,73	n.s.
Zeit seit der Menopause (Jahre)	134	11,4	8,9	566	12,5	8,6	1,60	n.s.
Raucher [%]*	109	14,7		464	12,1		0,55	n.s.
Stillzeit (Monate)	150	0,0	0,0	611	5,2	8,8		
BUA (dB/MHz)	119	107,5	11,5	467	108,9	10,1	1,20	n.s.
SOS (m/s)	119	1530,1	32,1	467	1527,6	29,1	0,62	n.s.
SI (y) (%)	150	80,7	13,9	611	80,7	13,1	0,14	n.s.
T-score	150	-1,72	1,24	611	-1,71	1,17	0,90	n.s.
Z-score	150	,30	1,23	611	,32	1,15	0,74	n.s.

* Häufigkeitsunterschied ist mittels Chi²-Test berechnet

Tabelle 7:

Darstellung der Studienpopulation nach gestillt und nicht gestillt

	Gestillt						Mittelwert-Test	
	nein			ja				
	N	DS	SD	N	DS	SD	tv	p
Alter (Jahre)	344	60,1	7,3	417	62,0	7,5	3,50	≤ 0,001
Gewicht (kg)	344	71,0	11,9	417	70,7	12,2	0,33	n.s.
Grösse (cm)	344	163,3	5,9	417	162,7	5,9	1,24	n.s.
BMI (kg/m ²)	344	26,7	4,4	417	26,7	4,3	0,07	n.s.
Menarchealter (Jahre)	329	13,7	1,7	414	13,8	1,7	1,54	n.s.
Menopausenalter (Jahre)	311	48,4	5,1	389	49,1	5,1	1,98	0,048
Östrogenexpositionszeit (Jahre)	301	34,7	5,5	386	35,3	5,2	1,39	n.s.
Zeit seit der Menopause (Jahre)	311	11,6	8,4	389	12,8	8,8	1,80	(0,072)
Raucher (%)*	254	15,4		319	10,3		3,23	0,048
Stillzeit (Monate)	344	0,0	0,0	417	7,6	9,8		
BUA (dB/MHz)	271	109,0	10,5	315	108,3	10,3	0,75	n.s.
SOS (m/s)	271	1529,2	29,5	315	1527,2	29,9	0,77	n.s.
SI (y) (%)	344	81,2	13,1	417	80,3	13,4	0,78	n.s.
T-score	344	-1,67	1,17	417	-1,75	1,20	0,42	n.s.
Z-score	344	,30	1,15	417	,33	1,18	0,56	n.s.

* Häufigkeitsunterschied ist mittels Chi²-Test berechnet

Tabelle 8:

Darstellung der Gruppe, die nie gestillt hatte nach Nullipara und Para

	Geburten						Mittelwert-Test	
	nein			ja				
	N	Ds	SD	N	DS	SD	tv	p
Alter (Jahre)	150	61,0	7,3	194	59,4	7,1	2,04	0,041
Gewicht (kg)	150	69,9	12,2	194	71,8	11,7	1,84	(0,066)
Grösse (cm)	150	162,8	5,9	194	163,6	5,9	1,14	n.s.
BMI (kg/m ²)	150	26,4	4,4	194	26,8	4,3	1,10	n.s.
Menarchealter (Jahre)	142	13,7	1,7	187	13,7	1,8	0,26	n.s.
Menopausenalter (Jahre)	134	49,5	4,7	177	47,7	5,2	2,98	0,003
Östrogenexpositionszeit (Jahre)	128	35,8	5,2	173	33,8	5,5	2,93	0,003
Zeit seit der Menopause (Jahre)	134	11,4	8,9	177	11,8	8,1	0,83	n.s.
Raucher (%) []] *	109	14,7		145	15,9		0,067	n.s.
Stillzeit (Monate)	150	0,0	0,0	194	0,0	0,0		
BUA (dB/MHz)	119	107,5	11,5	152	110,1	9,6	1,78	(0,075)
SOS (m/s)	119	1530,1	32,1	152	1528,4	27,3	0,26	n.s.
SI (y) (%)	150	80,7	13,9	194	81,5	12,4	0,70	n.s.
T-score	150	-1,72	1,24	194	-1,64	1,11	0,70	n.s.
Z-score	150	,30	1,23	194	,30	1,08	0,06	n.s.

* Häufigkeitsunterschied ist mittels Chi²-Test berechnet

Um die möglichen Einflüsse der signifikanten Unterschiede, in den für den Knochenstoffwechsel relevanten Variablen Grösse, Gewicht und Alter zu reduzieren, erfolgte eine weitere Analyse gruppiert nach Anzahl der Lebendgeburten und nach Alter und BMI gematched.

Die Stillzeit stieg signifikant mit der Anzahl der Lebengeburt ($r=0.35$; $p<0.001$). Die durchschnittliche Stilldauer betrug 2,2 ($\pm 2,9$) Monate bei Frauen mit einer Lebendgeburt, 4,1 ($\pm 5,1$) Monate bei Frauen mit zwei Lebendgeburten, 6,0 ($\pm 8,6$) Monate bei Frauen mit drei Lebendgeburten und 9,1 ($\pm 13,2$) Monate bei Frauen mit vier oder mehr Geburten. Bei den Nullipari hatte sich auch keine Stillzeit in der Anamnese gefunden (ANOVA: $F=14.203$; $p<0.001$). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Gewicht, Grösse, BMI, Menarchenalter, Menopausenalter, Östrogenexpositionszeit, Zeit seit der Menopause und Rauchen.

Bezüglich der Messergebnisse der Quantitativen Ultrasonometrie fanden sich weder in der BUA, noch der SOS, noch beim SI (% junger Erwachsener) oder der T- und Z-Werte signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Diese Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt.

Graphik 1 zeigt den SI in Abhängigkeit der Anzahl der Lebendgeburten.

Tabelle 9:

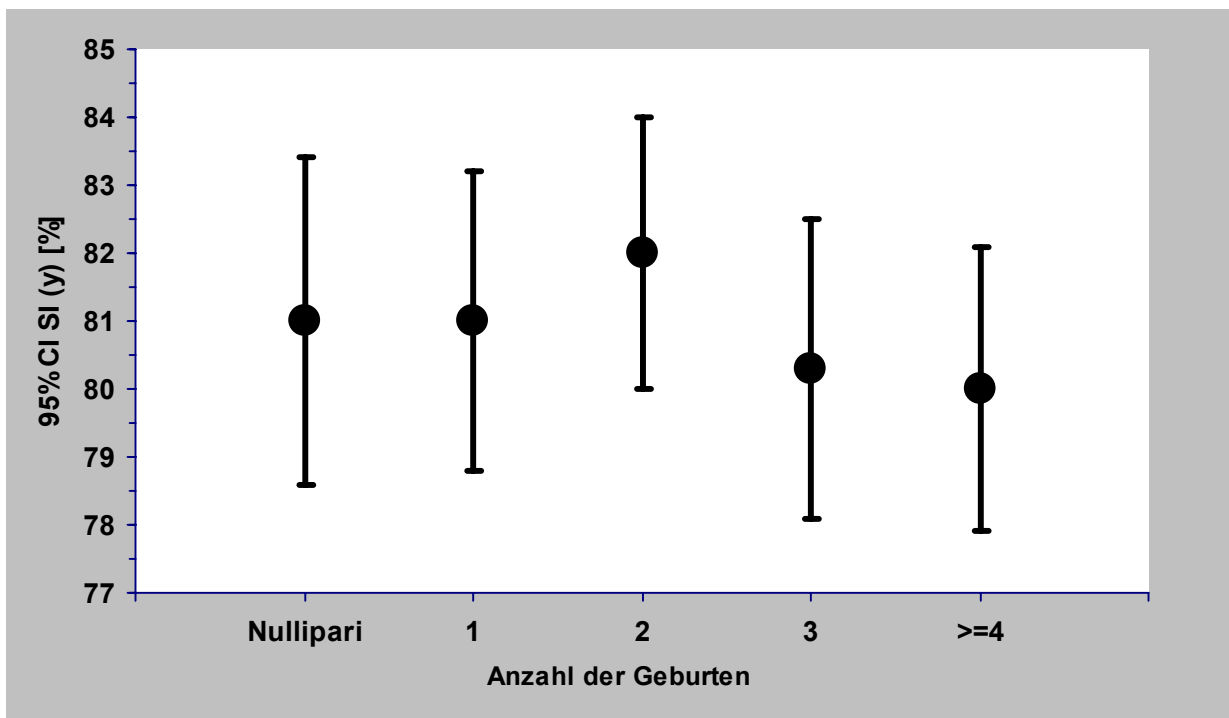
Vergleich der Grundcharakteristika, der Reproduktionsvariablen und ultrasonometrischer Fersenmessungen bei postmenopausalen Nullipari (n=152) und der entsprechenden Anzahl postmenopausaler Frauen, die Kinder geboren hatten, in Gruppen nach Anzahl der Lebendgeburten, gematched nach Alter und Body-Mass-Index (BMI).

Charakteristika	Geburten (Anzahl)										F	P- Wert
	Nullipari		1		2		3		≥4			
	DS	±SD	DS	±SD	DS	±SD	DS	±SD	DS	±SD		
Alter (Jahre)	61.0	±7.3	61.0	±7.6	61.4	±7.5	60.8	±7.2	61.3	±7.5	0.150	0.963
Gewicht (kg)	69.9	±12.2	70.7	±12.3	71.3	±12.3	70.9	±10.6	71.3	±13.0	0.343	0.849
Grösse (cm)	162.8	±5.9	163.4	±6.0	163.4	±5.4	163.4	±5.9	162.0	±6.3	1.664	0.156
BMI (kg/m ²)	26.4	±4.4	26.5	±4.2	26.7	±4.3	26.6	±4.0	27.2	±4.7	0.737	0.567
Menarchenalter (Jahre)	13.7	±1.7	13.8	±1.7	13.9	±1.7	13.5	±1.5	14.2	±1.8	2.354	0.071
Menopausenalter (Jahre)	49.5	±4.7	48.6	±5.4	48.4	±5.2	48.7	±5.3	48.9	±4.8	0.862	0.486
Östrogenexpositionszeit (Jahre)	35.8	±5.2	34.9	±5.8	34.6	±5.0	35.2	±5.4	34.8	±5.2	0.962	0.428
Zeit seit der Menopause (Jahre)	10.4	±8.5	13.6	±8.6	13.8	±9.2	12.8	±8.3	12.5	±9.6	2.043	0.088
Raucher (%)*	14.7	-	11.3	-	12.3	-	8.4	-	15.6	-	3.38	0.495
Dauer der Stillzeit (Monate)	-	-	2.2	±2.9	4.1	±5.1	6.0	±8.6	9.1	±13.2	14.203	<0.001
Ultrasonometrische Messergebnisse												
BUA (dB/MHz)	107.5	±11.5	108.3	±12.1	109.8	±8.9	108.5	±9.4	109.0	±9.8	0.768	0.546
SOS (m/s)	1530.1	±32.1	1527.8	±27.4	1530.5	±29.4	1525.1	±31.1	1526.6	±28.6	0.689	0.600
SI (% junger Erwachsener)	80.7	±13.9	81.0	±13.7	82.0	±12.3	80.3	±13.9	79.5	±12.6	0.784	0.536
T-score	-1.7	±1.2	-1.7	±1.2	-1.6	±1.1	-1.8	±1.2	-1.8	±1.1	0.792	0.531
Z-score	0.3	±1.2	0.3	±1.2	0.5	±1.1	0.3	±1.2	0.2	±1.1	10.064	0.373

* χ^2 test für nicht-parametrische Variablen.

Graphik 1:

Geburtenzahl in Relation zum durchschnittlichen Steifigkeitsindex (95 % Konfidenzintervall; $r=0,05$, F-Statistik=0,78 ($p=0,54$)) bei Nullipari und der gleichen Anzahl Frauen, die Kinder geboren hatten, gruppiert nach Anzahl der Lebendgeburten und gematched nach Alter und BMI. Jede Gruppe beinhaltet 152 postmenopausale Frauen ($N_{\text{total}}=760$).



In Tabelle 10 erfolgt die Darstellung der Ergebnisse, nachdem die Frauen in Gruppen nach der Dauer der Stillzeit eingeteilt wurden. Die Gruppen wurden in Frauen, die nie gestillt hatten und gleich große Gruppen nach Dauer der Stillzeit in Monaten, gematched für Alter und BMI eingeteilt. Die Gruppe der Frauen, die nie gestillt hatten, enthielt sowohl Nullipari, als auch Frauen, die Kinder geboren hatten. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Gewicht, Grösse, BMI, Menarchenalter, Menopausenalter, Östrogenexpositionszeit, Zeit seit der Menopause und Rauchen zwischen den Gruppen. Bezüglich der Messergebnisse der Quantitativen Ultrasonometrie fanden sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Der einzige signifikante Unterschied fand sich in der Anzahl der Lebendgeburten und der Stillzeit (ANOVA: $F=25,286; p<0,001$ und $F=377,51; p<0,001$). Die Graphik 2 stellt den SI in Abhängigkeit von der Stillzeit in Monaten dar.

Tabelle 10:

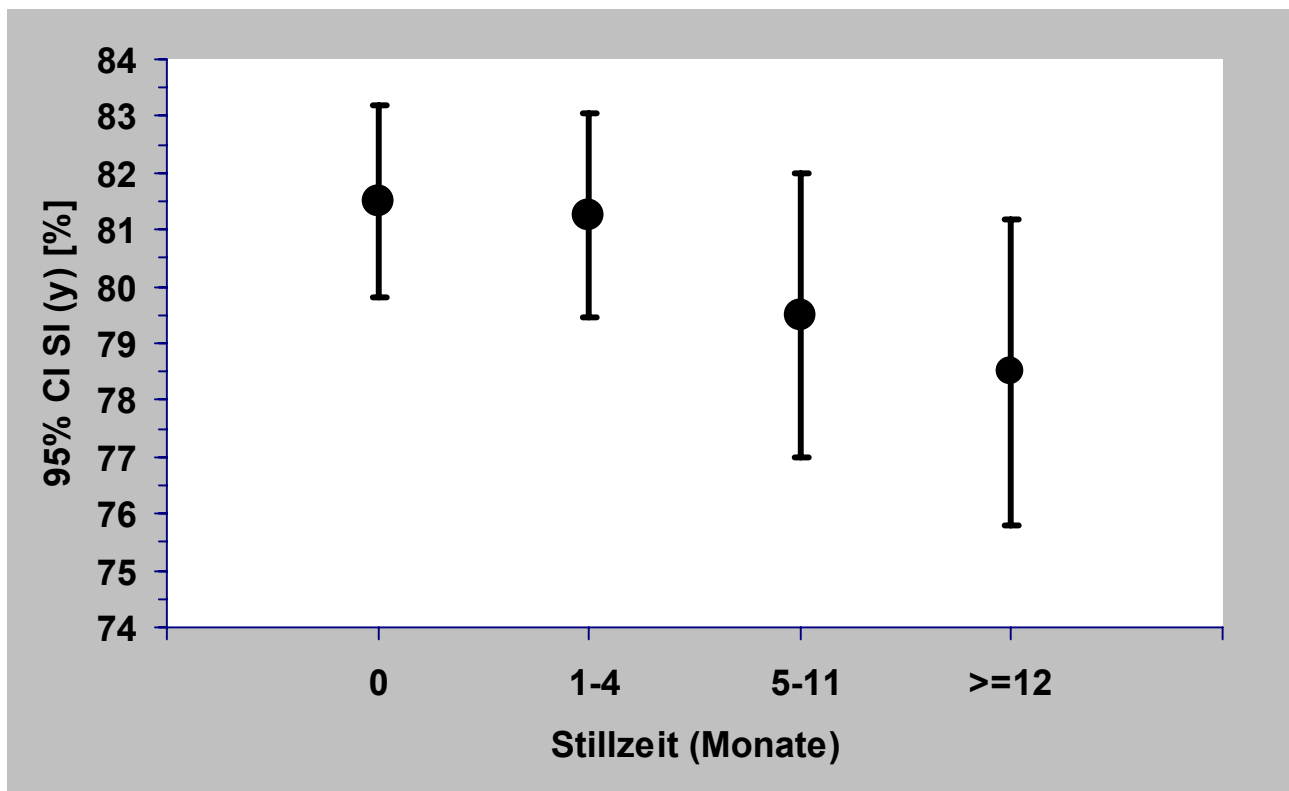
Vergleich der Basischarakteristika, der Reproduktions-variablen und der Messergebnisse der QUS in gleich grossen Gruppen (n=168) postmenopausaler Frauen, die nicht gestillt hatten und Frauen, die gestillt hatten, in Gruppen nach Dauer der Stillzeit, gematched nach Alter und BMI.

Charakteristika	Dauer der Stillzeit (Monate)								F	P-Wert
	Nie gestillt		1-4		5-11		≥12			
	DS	±SD	DS	±SD	DS	±SD	DS	±SD		
Alter (Jahre)	60.2	±8.6	60.4	±8.5	60.4	±8.4	60.6	±8.8	0.067	0.977
Gewicht (kg)	69.2	±10.6	69.6	±11.8	68.6	±10.5	69.4	±11.8	0.245	0.865
Grösse (cm)	163.6	±6.0	163.2	±6.2	163.5	±6.4	163.2	±6.0	0.179	0.911
BMI (kg/m ²)	25.9	±3.9	26.1	±3.8	25.7	±3.9	26.0	±4.1	0.344	0.793
Menarchenalter(Jahre)	13.7	±1.7	13.7	±1.6	13.7	±1.6	13.7	±1.9	0.020	0.996
Menopausenalter(Jahre)	47.5	±5.3	48.2	±5.5	48.9	±5.3	48.8	±5.1	2.155	0.092
Östrogenexpositionszeit (Jahre)	34.0	±5.4	34.5	±5.4	35.2	±5.3	35.1	±5.3	1.760	0.154
Zeit seit Menopause (Jahre)	13.7	±9.2	12.2	±8.2	10.7	±8.9	13.7	±9.3	2.244	0.083
Raucher (%)*	14.3	-	12.8	-	13.7	-	13.1	-	0.050	0.985
Lebendgeburten (Jahre)	2.0	±1.0	1.9	±0.9	2.4	±1.2	2.8	±1.3	25.286	<0.001
Dauer der Stillzeit (Monate)	-	-	2.3	±0.9	7.1	±1.6	19.4	±11.3	377.51	<0.001
Messergebnisse QUS										
BUA (dB/MHz)	109.1	±8.8	110.0	±9.4	108.6	±10.5	108.1	±8.8	0.883	0.450
SOS (m/s)	1523.3	±28.1	1531.9	±27.2	1527.4	±31.3	1526.8	±30.2	1.853	0.137
SI (% junger Erwachsener)	79.6	±12.0	82.2	±12.9	79.5	±14.5	79.8	±12.8	1.631	0.181
T-score	-1.8	±1.1	-1.6	±1.1	-1.8	±1.3	-1.8	±1.1	1.594	0.190
Z-score	0.2	±1.1	0.4	±1.1	0.2	±1.2	0.2	±1.2	1.825	0.141

* χ^2 Test für nicht-parametrische Variablen.

Graphik 2:

Dauer der Stillzeit in Relation zum durchschnittlichen Steifigkeitsindex (95 % Konfidenzintervall; $r=0,02$, F-Statistik=1,68 ($p=0,18$)) bei postmenopausalen Frauen, die nie gestillt hatten, und Frauen, die gestillt hatten, nach Dauer der Stillzeit gruppiert und gematched nach Alter und BMI. Jede Gruppe beinhaltet 168 Frauen ($N_{\text{total}}=672$)



Eine Korrelationsanalyse für QUS (SI) und Alter, BMI, Menarchenalter, Menopausenalter und Zeit seit der Menopause war signifikant für Alter ($r=-0.36$; $P<0.001$), Zeit seit der Menopause ($r=0.35$; $p<0.001$), Menarchenalter ($r=-0.08$; $p<0.001$) und BMI ($r=0.07$; $p<0.002$).

Um die kombinierten Auswirkungen der reproduktiven Faktoren auf die Messergebnisse der QUS zu untersuchen, wurde eine schrittweise lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Alle unten erwähnten Variablen wurden als unabhängige Variablen und die QUS-Werte (SI, SOS, BUA) als abhängige Variablen verwendet. Es wurde dann eine Analyseserie durchgeführt, bei der schrittweise die Variablen eliminiert wurden bis die unabhängigen Variablen signifikante β -Werte aufwiesen.

Die Anzahl der Lebendgeburten und die Stillzeit wurden ebenfalls schrittweise aus dem Modell für SI, BUA und SOS ausgeschlossen.

Führt man die schrittweise multiple lineare Regressionsanalyse durch, mit BUA als abhängige Variable und den unabhängigen Variablen Alter, BMI, Zeit seit der Menopause, Östrogenexpositionszeit, Anzahl der Geburten und Dauer der Gesamtstillzeit, so bleiben nach 3 Iterationsschritten folgende drei Variablen als den BUA beeinflussende Variablen übrig: Alter, BMI und Zeit seit der Menopause. Dies bedeutet, dass im dritten Iterationsschritt mit den drei Variablen Alter, BMI und YSM, 13,3% der Variation des BUA erklärt werden können. Dabei hat das Alter einen negativen Einfluss (Korrelation ist $-0,27$), der BMI einen positiven (Korrelation ist $0,34$) und die Dauer der Menopause einen negativen (Korrelation ist $-0,20$).

Es zeigt sich, dass im Verhältnis zu diesen signifikant, den BUA beeinflussenden Variablen, die beiden interessierenden Einflussgrößen "Stilldauer" und "Anzahl der Schwangerschaften" keinen signifikanten Einfluss auf die QUS hinsichtlich des Parameters BUA zu haben scheinen.

Führt man eine schrittweise multiple lineare Regressionsanalyse durch, mit SOS als abhängige Variable und folgenden unabhängigen Variablen: Alter, BMI, Zeit seit der Menopause, Östrogenexpositionszeit, Anzahl der Geburten und

Dauer der Gesamtstillzeit, so bleibt nach 1 Iterationsschritt folgende Variablen als den SOS beeinflussende Variable übrig: Zeit seit der Menopause.

Dies bedeutet, dass nur ein Iterationsschritt durchgeführt wurde, welcher durch die Variable Zeit seit der Menopause 8,2% der Variation der SOS erklären kann. Dabei hat die Variable einen negativen Einfluss (Korrelation ist $-0,96$).

Es zeigt sich, dass im Verhältnis zu dieser signifikant die SOS beeinflussenden Variable die beiden interessierenden Einflussgrößen "Stilldauer" und "Anzahl der Schwangerschaften" keinen signifikanten Einfluss auf die QUS hinsichtlich des Parameters SOS zu haben scheinen.

Führt man die schrittweise multiple lineare Regressionsanalyse durch, mit SI als abhängige Variable und folgenden unabhängige Variablen: Alter, BMI, Zeit seit der Menopause, Östrogenexpositionszeit, Anzahl der Geburten und Dauer der Gesamtstillzeit, so bleiben nach 3 Iterationsschritten folgende drei Variablen als den SI beeinflussende Variablen übrig: Alter, BMI und Zeit seit der Menopause.

Dies bedeutet, dass im dritten Iterationsschritt mit den drei Variablen Alter, BMI und Zeit seit der Menopause, 13,3% der Variation des SI erklärt werden können. Dabei hat das Alter einen negativen (Korrelation ist $-0,30$), der BMI einen positiven (Korrelation ist $0,31$) und die Zeit seit der Menopause einen negativen (Korrelation ist $-0,31$) Einfluss.

Es zeigt sich, dass im Verhältnis zu diesen signifikant den SI beeinflussenden Variablen die beiden interessierenden Einflussgrößen "Stilldauer" und "Anzahl der Schwangerschaften" keinen signifikanten Einfluss auf die QUS-Werte hinsichtlich des Parameters SI zu haben scheinen.

Die Kurzzeitpräzision der Ultrasonometrieeräte mit drei Messungen am Tag an 31 Probanden betrug im Mittel als Variationskoeffizient 1,2% für die BUA, 0,2% für die SOS und 1,3% für den SI (nach empfohlener Standardprozedur des Herstellers).

4.0 Diskussion

Die Osteoporose ist eine häufige Erkrankung der Frau mit stark zunehmender Indizenz nach den Wechseljahren. Ein Großteil der Fälle lässt sich durch die Auswirkungen des abfallenden Sexualhormonspiegels nach der Menopause erklären.

Die multifaktorielle Genese der Erkrankung legt aber besondere Bedeutung in die Identifikation möglicher Risikofaktoren, um gefährdete Frauen frühzeitig erkennen und therapieren zu können.

Schwangerschaft und Stillzeit stellen mit dem substantiellen Calciumtransfer an den Embryo und später den Säugling sowie durch die tiefgreifenden hormonellen Veränderungen einen möglichen Einflussfaktor auf die spätere Knochenmasse und Knochenstruktur der Frau dar.

Während einer Schwangerschaft erfolgt eine Übertragung von von etwa 30 g Calcium von der werdenden Mutter zum Feten. Um diesen zusätzlichen Calciumbedarf zu decken, könnte einerseits die intestinale Resorption gesteigert werden, der renale Calciumverlust vermindert oder zusätzlich Calcium aus dem Knochen, dem Hauptspeicherort bereitgestellt werden. Als weitere Einflussmöglichkeit auf den späteren Knochenstatus der Frau könnten die hormonellen Veränderungen des Serumöstrogenspiegels, der am Ende der Schwangerschaft Konzentrationen um das Hundertfache einer nicht Schwangeren erreicht, auch protektive Auswirkungen auf den postmenopausalen Knochen haben.

Neuere Untersuchungsergebnisse zeigen, dass sich die intestinale Calciumabsorptionsrate bereits ab der zwölften Schwangerschaftswoche verdoppelt, was der Schwangeren ermöglichen könnte, über die positive Calciumbilanz dem erhöhten Bedarf im zweiten und dritten Trimenon vorzubeugen (Kent 1991; Kovacs 2001). Hierbei wird dem in dieser Phase anstiegenden 1,25-dihydroxy-Vitamin-D Serumspiegel eine entscheidende Rolle zugeschrieben, was durch Untersuchungsergebnisse bestätigt wurde (Kovacs 1997).

4.1 Veränderungen der Marker des Knochenstoffwechsels während der Schwangerschaft

Bezüglich des Knochenstoffwechsels konnten verschiedene Studien zeigen, dass die Werte der Marker der Knochenresorption (Desoxypyridinolin, Pyridinolin, Hydroxyprolin) im 24 h-Urin im ersten und zweiten Trimenon ansteigen. Im Gegensatz dazu sinken die Werte der Marker der Knochenformation (Osteocalcin, Carboxypeptide, knochenspezifische alkalische Phosphatase) im ersten und zweiten Trimenon ab und steigen wieder bis zum Geburtstermin. Werden die Ergebnisse dieser Studien unter Berücksichtigung der gegebenen Einschränkungen zusammengefasst, zeigt sich, dass der Knochenstoffwechsel während der Schwangerschaft bereits ab der zehnten Schwangerschaftswoche tiefgreifenden Veränderungen unterworfen ist (Kovacs 2001).

4.2 Veränderungen der Knochendichte während der Schwangerschaft

In Bezug auf die Veränderungen der Knochenmineraldichte während der Schwangerschaft kamen die Autoren zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Während einige Untersuchungen einen signifikanten Verlust der Knochendichte nachweisen konnten (Kent 1993; Cross 1995; Henderson 2000), zeigten andere Studien im Gegensatz hierzu einen Gewinn auf (Nilsson 1969; Stevenson 1989; Laitinen 1991), während wieder andere Autoren keine Veränderungen nachweisen konnten (Sowers 1991; Dobnig 1995). Diese unterschiedlichen Ergebnisse wurden jedoch an unterschiedlichen Messorten (distaler Radius, Schenkelhals, Lendenwirbelsäule, Ganzkörper, Calcaneus, Phalangen) mit unterschiedlichen Messverfahren (SPA, DPA, DXA, pDXA, QCT, pQCT, QUS) durchgeführt. Eine frühe Studie konnte mittels Röntgenspektrophotometrie des Radius und Femurs einen Verlust der Knochenmineraldichte im Verlauf zeigen. Die meisten Studien, welche SPA und DPA während der Schwangerschaft verwendeten, konnten keine signifikante Änderung der Knochendichte aufzeigen (Ritchie 1998)

Eine Untersuchung von Naylor et al., konnte mittels DXA vor und nach einer Schwangerschaft eine Zunahme der Dichte an vornehmlich kortikalem sowie eine Abnahme der Dichte an vornehmlich trabekulärem Knochen um bis zu 3 % - 5 % aufzeigen (Naylor 2000). Im Gegensatz hierzu zeigten Drinkwater et al. und Lamke et al., welche die Knochendichte vor Konzeption und postpartum bestimmten, eine signifikante Reduktion der Knochendichte am Oberschenkelhals, nicht aber an der Lendenwirbelsäule (Lamke 1977; Drinkwater 1991). Zusätzlich konnten einige longitudinale Studien, welche den Verlauf der Messergebnisse der Quantitativen Ultrasonometrie (QUS) während der Schwangerschaft untersuchten, einen Abfall der Ergebnisse über die gesamte Schwangerschaft vornehmlich aber im zweiten und vor allem im dritten Trimester aufzeigen. Diese Ergebnisse fanden sich sowohl bei Messungen am Os Calcaneus als auch an den Phalangen (Paparella 1995; Yamaga 1996; Aguado 1998; To 2003).

Diese diskordanten Ergebnisse lassen sich einerseits durch die zum Teil geringen Fallzahlen, durch den Einfluss der individuell unterschiedlichen Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, unterschiedliche körperliche Aktivität der Schwangeren, in der Verwendung unterschiedlicher Messtechniken und Messorte sowie durch die deutlich unterschiedliche Gruppengrößen, die Studienqualität und deren unterschiedlichem Studiendesign erklären (Ritchie 1998; Kovacs 2001).

4.3 Einfluss der Schwangerschaft auf die der BMD/QUS bei postmenopausalen Frauen

Bei postmenopausalen Frauen zeigten eine große Anzahl von retrospektiven Analysen bezüglich der Auswirkung von Schwangerschaft und Stillzeit auf den Knochenstoffwechsel unterschiedliche Ergebnisse auf.

Einige Untersuchungen konnten eine erhöhte Knochendichte der Lendenwirbelsäule, des Oberschenkelhalses oder des Radius bei Frauen mit einer hohen Geburtenanzahl aufzeigen (Nilsson 1969; Stevenson 1989; Laitinen 1991). Bezüglich des Auftretens von Oberschenkelhalsfrakturen ergab sich bei einer großen epidemiologischen Studie ein schwacher protektiver Effekt bei

Multipara versus Nullipara (Paganini-Hill 1991). Im Gegensatz hierzu beschrieben andere Arbeitsgruppen negative Einflüsse einer Schwangerschaft auf Knochendichte und Frakturrisiko (Melton 1993; Laskey 1997; Polatti 1999). Der Großteil der retrospektiven, epidemiologischen Untersuchungen konnte jedoch keinen Zusammenhang zwischen Geburtenrate, Knochendichte oder dem Frakturrisiko bei postmenopausalen Frauen belegen (van Hemert 1990; Bauer 1993; Johnell 1995).

In der vorliegenden, weltweit größten Untersuchung zu diesem Thema, wurden 414 Nullipari mit 1.666 Frauen, die Kinder geboren hatten, bezüglich der Auswirkungen von Schwangerschaft auf die Messergebnisse der QUS verglichen. Weder in der Basisanalyse, noch nach der „matched-pair“-Analyse sowie nach einer multivariaten Regressionsanalyse fanden sich signifikante Unterschiede der Messergebnissen der QUS zwischen Nullipara und Pluripara. Im Wesentlichen stehen unsere Ergebnisse im Einklang der Gesamtstudienlage. Obwohl sich während der Schwangerschaft große Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel nachweisen lassen, lassen sich dennoch keine Einflüsse auf die Messergebnisse der QUS bei postmenopausalen Frauen aufzeigen.

4.4 Einfluss der Stillzeit auf den Knochenstoffwechsel

Während der Stillzeit werden dem Säugling durch die Muttermilch alle lebenswichtigen Nähr- und Mineralstoffe zur Verfügung gestellt. Für den mütterlichen Organismus bedeutet dies eine im Anschluss an die Schwangerschaft folgende erneute tiefgreifende Umstellung des Stoffwechsels. Durch die physiologische Hyperprolaktinämie während der Stillzeit kommt es über eine Störung der Ausschüttung von luteinisierendem Hormon (LH) aus der Hypophyse zu einer ovariellen Funktionsruhe und somit zur Laktationsamenorrhoe. Bei nicht stillenden Frauen kann die Regelblutung nach etwa 4 - 8 Wochen postpartum wieder einsetzen, während bei stillenden Frauen der Zustand der ovariellen Suppression Monate anhalten kann und somit auch die Regelblutung im Durchschnitt erst 4 - 5, aber auch bis zu 18 Monate

postpartum wieder einsetzt (Glasier 1990; Ostrom 1990; Kamel 1993). Über die Muttermilch wird täglich zwischen 280 und 400 mg Calcium an den Säugling abgegeben. Es wurden aber auch Mengen von bis zu 1.000 mg berichtet (Sowers 1996).

Wie während der Schwangerschaft besteht auch während der Stillzeit prinzipiell die Möglichkeiten den erhöhten maternalen Calciumbedarf über eine gesteigerte intestinale Resorption, eine Verminderung des renalen Calciumverlustes oder eine erhöhte Mobilisation von Calcium aus dem skelettalen Speicher zu decken. Die während der Schwangerschaft nachgewiesene erhöhte Resorption aus dem Gastro-intestinaltrakt fällt in der Stillzeit wieder auf die prägraviden Normwerte ab (Sowers 1996). Auch wenn bei einigen wenigen Frauen die Gesamtresorption bei gleichbleibender Effizienz erhöht ist, scheint eine zusätzliche dietätische Calciumzufuhr keinen Benefit zu bringen. So ist insgesamt bei weiterhin erhöhtem Calciumbedarf die intestinale Resorption im Vergleich zur Schwangerschaft erniedrigt. Auch die Zufuhr unterschiedlich hoher Calciumdosen führt hierbei nicht zu einer Erhöhung in der Aufnahmeeffizienz (Kalkwarf 1996).

4.5 Einfluss der Stillzeit auf die Marker des Knochenstoffwechsels

Müsste die Stillende den gesamten Calciumbedarf über eine Mobilisation aus dem skelettalen Speicher bereitstellen, so würde dies in einer Reduktion der gesamten skelettalen Calciummenge von 4 % - 6 % resultieren. Eine große Anzahl von Studien konnte belegen, dass während der Stillzeit tatsächlich ein „high-turnover“ vorliegt und somit der Knochenstoffwechsel aktiviert ist. So fanden sich erhöhte Spiegel der Resorptionsmarker (knochenspezifische alkalische Phosphatase, Desoxypyridinolin, Hydroxyprolin) im Vergleich zu Kontrollen und auch im Vergleich zum dritten Trimenon der Schwangerschaft (Kent 1993; Affinito 1996). Die Marker der Knochenformation (OC, AP) zeigten sich erwartungsgemäß in den meisten Studien ebenfalls erhöht. Diese Werte normalisierten sich typischerweise mit dem Wiedereinsetzen der Menses

(Sowers 1996). Es kann insgesamt, auch nach kritischer Bewertung der möglichen Einschränkungen und der Einflussfaktoren davon ausgegangen werden, dass die Stillzeit eine Phase eines gesteigerten Knochenumsatzes darstellt.

4.6 Einfluss der Stillzeit auf die Knochendichte (DXA, QUS)

Die Ergebnisse der Studien, die den Einfluss der Stillzeit auf die Knochendichte untersuchten sind uneinheitlich. Während einige Autoren keinen Einfluss oder sogar einen Zuwachs auf die Knochendichte zeigten, haben vor allem prospektive, longitudinale Untersuchungen einen Abfall der Knochendichtewerte von 4% - 10% im Verlauf der Stillzeit vor allem am trabekulären Knochen und in Abhängigkeit von der Stildauer zeigen können (Drinkwater 1991; Kent 1993; Cross 1995). Relativ einheitlich findet sich eine Erholung der Werte mit Wiedereinsetzen der Menses (Sowers 1993; Kalkwarf 1995). Die unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich zum Teil durch die Unterschiede im Studiendesign den unterschiedlichen Messverfahren und Messorte und vor allem auch in der Wahl der Messzeitpunkte bei den retrospektiven und den Querschnittsanalysen erklären. Wird die Datenlage zusammengefasst, scheint sich in der frühen Phase der Stillzeit ein schneller Abbau der Knochendichte, gefolgt von einem unmittelbaren Wiederaufbau mit dem Ende der Stillzeit und dem Wiedereinsetzen der Menses zu ergeben.

4.7 Einfluss der Stillzeit auf den Knochen bei postmenopausalen Frauen

Die möglichen Auswirkungen auf den Knochen der postmenopausalen Frau sind vielfältig. Durch die Auswirkungen einer oder mehrerer ausgedehnter Stillperioden könnte ein additiver Effekt entstehen, der den Knochen der Frau nachhaltig schädigt. Ebenso wäre aber auch ein protektiver Effekt denkbar, der durch die hormonellen Veränderungen ebenso wie etwaige Veränderungen in der Umwelt, im sozialen Umfeld, den Ernährungsgewohnheiten oder auch durch das Körpergewicht der Frau erklärbar wäre. Die diesbezüglich

durchgeführten Studien kamen zu diskordanten Ergebnissen. Der größte Teil der epidemiologischen Untersuchungen fand keine negative Auswirkung der Stillzeit auf die Knochendichte oder das Frakturrisiko. (Feldblum 1992; Sowers 1992; Fox 1993). Einige wenige beschrieben einen protektiven Effekt und andere ebenso wenige eine negative Auswirkung auf die Knochenmineraldichte (Chan 1982; Lissner 1991; Cummings 1993; Bererhi 1996; Yasumizu 1998). Im Rahmen unserer wurden 1.533 Frauen, die nie gestillt hatten, mit 527 Frauen, die gestillt hatten bezüglich der Messergebnisse der QUS verglichen. Wie bei den Ergebnissen der Untersuchungen zur Schwangerschaft konnten weder in der Basisanalyse noch in der „matched-pair“- Analyse sowie in der multivariaten Regressionsanalyse signifikante Unterschiede gefunden werden. Die Untersuchungsergebnisse bestätigen erstmalig mittels der quantitativen Ultraschallsonometrie, dass die während der Stillzeit messbaren Knochendichteveränderungen bei postmenopausalen Frauen keinen signifikanten Einfluss haben. Die in einigen Untersuchungen nachgewiesene Restitution der Knochendichte mit Wiedereinsetzen der Menses scheint den durch die Stillzeit bedingten Knochendichteverlust langfristig kompensieren zu können. Insgesamt scheint die Auswirkung der Stillzeit auf die Knochendichte und das Frakturrisiko der postmenopausalen Frau also gering und klinisch unbedeutend zu sein. Inwieweit im Einzelfall mit einer Summation verschiedener Risikofaktoren dann auch durch Schwangerschaft oder Stillzeit eine Osteoporose verursacht werden kann, lässt sich hiermit aber nicht einschätzen.

Bezüglich der komplexen Vorgänge am Knochen im Rahmen einer Schwangerschaft und Stillzeit sowie deren Auswirkungen sind noch viele Fragen offen die weitere prospektive Untersuchungen erfordern.

5.0 Zusammenfassung

Einleitung: Schwangerschaft und Stillzeit stellen Phasen im Leben einer Frau mit tiefgreifenden Veränderungen des Stoffwechsels dar. Auch am Knochen sowie am Knochenstoffwechsel zeigen sich tiefgreifende Veränderungen, welche für die Dichte und Qualität des Knochens der postmenopausalen Frau eine wichtige Rolle spielen könnten. Kann während der Schwangerschaft der erhöhte Calciumbedarf noch über eine gesteigerte Resorption weitgehend gedeckt werden, führen die hormonellen Umstellungen während der Stillzeit meist zu einer messbaren Knochenmassereduktion, die mit unterschiedlichen Verfahren nachgewiesen werden konnte. Nach Beendigung der postpartalen Amenorrhoe zeigen die Untersuchungsergebnisse relativ übereinstimmend eine Kompensation des Knochenmasseverlustes.

Bei postmenopausalen Frauen könnten diese Vorgänge in der Summation sowohl protektive als auch deletäre Auswirkungen auf den Knochen und somit auf das Risiko der Entstehung einer postmenopausalen Osteoporose haben. Die Datenlage ist diesbezüglich uneinheitlich und zeigt zum Teil positive, zum Teil negative Effekte bezüglich der Knochendichte, des Osteoporose oder des Frakturrisikos. Insgesamt scheint der Einfluss von Schwangerschaft und Stillzeit auf das Osteoporose- und Frakturrisiko bei postmenopausalen Frauen gering zu sein.

Material und Methode:

Im Rahmen unserer Untersuchung zum Einfluss von Schwangerschaft und Stillzeit auf die Messwerte der quantitativen Ultrasonometrie (QUS) wurden in einer Querschnittstudie insgesamt 2.080 (Alter $DS \pm SD$, 58.8 ± 8.2 Jahre) postmenopausale Frauen eingeschlossen. Analysiert wurden hierbei anamnestische Basisdaten sowie die, mittels des Achilles plus Ultrasonometers von GE/Lunar erfasste, Ultraschalleitungsgeschwindigkeit (SOS), die Breitbandultraschall-abschwächung (BUA) sowie der Steifigkeitsindex (SI) am Os calcaneus.

Frauen mit knochenstoffwechselrelevanten Erkrankungen, Osteoporose mit oder ohne Frakturen in der Anamnese wurden ausgeschlossen.

Es erfolgte eine vergleichende matched-pair Analyse nach Aufteilung in Nullipari, Pari, Frauen, die gestillt hatten sowie Frauen, die nie gestillt hatten und „matching“ nach Alter, Grösse, Gewicht und BMI. Zusätzlich wurde eine schrittweise, lineare, multiple Regressionsanalyse durchgeführt.

Ergebnisse:

Weder im Vergleich der Gruppe der Nullipara und Para noch nach Anzahl der Schwangerschaften konnte ein signifikanter Einfluss auf die Messergebnisse der QUS bei der postmenopausalen Frau nachgewiesen werden.

Auch im Vergleich der Frauen die gestillt hatten, mit Frauen, die nie gestillt hatten konnte weder in der „matched-pair“-Analyse noch in der schrittweisen linearen, multiplen Regressionsanalyse ein signifikanter Einfluss auf die Messergebnisse der QUS nachgewiesen werden.

Diskussion:

Diese Untersuchungsergebnisse bestätigen erstmalig, dass die während der Schwangerschaft und Stillzeit messbaren Knochenstoffwechselferänderungen bei postmenopausalen Frauen keinen signifikanten Einfluss auf die Messergebnisse der quantitativen Ultrasonometrie, haben.

Insgesamt scheint die Auswirkung der Stillzeit auf die Knochendichte und das Frakturrisiko der postmenopausalen Frau, gering und klinisch eher unbedeutend zu sein. In wie weit im Einzelfall mit einer Summation verschiedener Risikofaktoren dann auch durch Schwangerschaft oder Stillzeit eine postmenopausale Osteoporose mit verursacht werden kann, lässt sich hiermit aber nicht einschätzen.

Bezüglich der komplexen Vorgänge am Knochen im Rahmen einer Schwangerschaft und Stillzeit sowie deren Auswirkungen sind noch viele Fragen offen, die weitere prospektive Untersuchungen erfordern.

6.0 Anhang

6.1 Fragebogen

Sehr geehrte Patientin! Bitte beantworten Sie folgende Fragen, die zur Beurteilung Ihrer Knochendichte und Ihres Osteoporoserisikos wichtig sind. Vielen Dank.		Patienten- Nummer
Patienten-Initialen _ . _ . Jetzige Körpergröße _ _ _ cm Jetziges Körpergewicht _ _ _ , _ kg Bestand einmal Übergewicht, oder Untergewicht <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja wenn ja, wieviel: ± _ _ kg	Geburtsjahr _ _ _ _ Im Paß eingetragene Größe _ _ _ cm	
Bitte entsprechende Antwort ankreuzen:		
1.	Leiden Sie unter Rückenschmerzen z. B. beim Heben, Tragen, lange Stehen, Laufen oder Sitzen?.....Seit wann?.....	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
2.	Wurde bei Ihnen bereits eine Osteoporose festgestellt?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
3.	Wurde bei Ihnen bereits eine Osteoporoseuntersuchung vorgenommen? per Röntgengerät <input type="checkbox"/> per Ultraschall <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
4.	Haben Sie sich bei einem geringfügigen Unfall einen Knochen gebrochen? Schenkelhalsbruch <input type="checkbox"/> Wirbelkörperbruch <input type="checkbox"/> Sonstige	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
5.	Hat jemand in Ihrer näheren Verwandtschaft Osteoporose? Wer	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
	Schenkelhalsbruch <input type="checkbox"/> Wirbelkörperbruch <input type="checkbox"/> Krummer Rücken <input type="checkbox"/>	
6.	a) Haben oder hatten Sie eine Schilddrüsen <u>über</u> funktion? Über welchen Zeitraum wann	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
	b) Haben oder hatten Sie eine Schilddrüsen <u>unter</u> funktion? Über welchen Zeitraum wann	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
	c) Nehmen oder nahmen Sie Schilddrüsenmedikamente ein? Welche	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
	Über welchen Zeitraum wann	
7.	Nehmen oder nahmen Sie häufiger Cortison-Präparate ein, z.B. wegen einer Allergie oder Asthma? (z.B. Prednison, Cortison, Dexamathason) Über welchen Zeitraum wann	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
	Welches Medikament Dosierung	

8.	Besteht bei Ihnen eine Milchunverträglichkeit?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
9.	Waren oder sind Sie an einer der folgenden Erkrankungen betroffen? (Entzündliche Darmerkrankungen oder Gelenkrheumatismus, Sprue)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
10.	Wurde eine Chemotherapie bei Ihnen durchgeführt? Warum und welche Über welchen Zeitraum wann	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
11.	Nehmen oder nahmen Sie weibliche Geschlechtshormone? (Anti-Baby-Pille ausgenommen) Hormontabletten <input type="checkbox"/> welche Hormonpflaster <input type="checkbox"/> welche Andere Tabletten <input type="checkbox"/> welche Über welchen Zeitraum wann	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
12.	Erste Blutung mit Jahren, letzte Blutung mit Jahren Bestehen oder bestanden Unregelmäßigkeiten des Zyklus? Über welchen Zeitraum wann Hat es einmal über einen längeren Zeitraum keine Regelblutung gegeben? Über welchen Zeitraum wann Ist eine Gebärmutter- oder Eierstockentfernung vorgenommen worden? Gebärmutter <input type="checkbox"/> Eierstock rechts <input type="checkbox"/> Eierstock links <input type="checkbox"/> Anzahl der Geburten Stillzeit insgesamt ca. Monate Hatten Sie selber Brustkrebs? Hat oder hatte Ihre Großmutter, Mutter oder Schwester Brustkrebs? Wer Wann Hat oder hatte Ihre Großmutter, Mutter oder Schwester Dickdarmkrebs? Wer Wann Ist es bei Ihnen oder in Ihrer Familie (Eltern oder Geschwister) bereits zu einer Thrombose gekommen? Wer Wann Haben Sie zur Zeit noch Hitzewallungen? Ist bei Ihnen eine Fettstoffwechselstörung bekannt? Welche Ist in Ihrer Familie ein Fall von M. Alzheimer bekannt? Wer?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

13.	Medikamente , die momentan regelmäßig eingenommen werden:	
14.	Betreiben Sie regelmäßig Sport? <input type="checkbox"/> ja mal pro Woche <input type="checkbox"/> nein	
15.	Jetziger Beruf bzw. jetzige häusliche Tätigkeit: <input type="checkbox"/> vorwiegend sitzende Tätigkeit <input type="checkbox"/> zeitweilig mit körperlicher Betätigung verbunden <input type="checkbox"/> vorwiegend körperliche Tätigkeit	
16.	Tabak-Konsum <input type="checkbox"/> bis 5 <input type="checkbox"/> 5-10 <input type="checkbox"/> über 10 Zigaretten o.ä. pro Tag Seit 19.....bzw. über ca.....Jahre <input type="checkbox"/> Exraucherin seit 19.....	<input type="checkbox"/> nein, nie

6.2 Liste der verwendeten Abkürzungen

BKS	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
BMC	Bone mineral content
BMD	Bone mineral density
BMI	Body-Mass-Index
BUA	Broadband ultrasound attenuation (Breitband-Ultraschall-Abschwächung)
BWK	Brustwirbelkörper
BWS	Brustwirbelsäule
Ca	Calcium
CRHUKS	Sektion Calcium regulierende Hormone und Knochenstoffwechsel der deutschen Gesellschaft für Endokrinologie
CT	Calcitonin
DEQCT	Dual energy QCT
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DPA	Dual Photonen Absorptiometrie
DS	Durchschnitt
DXA	Dual Röntgen (X-ray) Absorptiometrie
17 β -E2	17-Beta-Östradiol
E2	Östradiol
EHDP	Etidronat
FDA	Amerikanische Arzneimittelbehörde
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
gHA	Gramm Hydroxylapatit
GnRH	Gonadotropin releasing Hormon
HRT	Hormone Replacement Therapy
HWS	Halswirbelsäule
IGF	Insulin like growth factor
IGFBP	IGF-Bindungsprotein
IMO	Inflammations-medierte Osteopenie

K ₂ HPO ₄	Kaliumhydrogenphosphat
KeV	Kilo Elektronen Volt
LC	Lining cell
LH	Luteinisierendes Hormon
OH	Oberschenkelhals
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
NaJ	Natrium Jodid
OAF	Osteoklasten aktivierender Faktor
OB	Osteoblasten
OCH	Osteochondrose
1,25(OH) ₂ D ₃	1,25-Dihydroxy-cholecalciferol
PDGF	Platelet derived growth factor
PHPT	Primärer Hyperparathyreoidismus
pQCT	Periphere Quantitative Computertomographie
PTH	Parathormon
QCT	Quantitative Computertomographie
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SDI	Spine deformity index (n. Minne et al. 1988)
SEQCT	Single energy QCT
SEE	Standard error of the mean
SI	Stiffness Index (Steifigkeits-Index)
SOS	Speed of sound (Ultraschallgeschwindigkeit)
SPA	Single Photonen Absorptiometrie
STH	Wachstumshormon
T ₄	Thyroxin
TGF	Transforming growth factor
TNF	Tumor necrosis factor
TSH	Thyreoida stimulierendes Hormon
T-Wert	Abweichung von der mittleren geschlechtsangeglichen Norm 30-jähriger in SD
Z-Wert	Abweichung von der mittleren alters- und geschlechtsangeglichen Norm in SD

6.3 Literaturverzeichnis

- Affinito, P., G. A. Tommaselli, C. Carlo di, F. Guida and C. Nappi (1996). "Changes in bone mineral density and calcium metabolism in breastfeeding women: a one year follow-up study." J Clin Endocrinol Metab 81:2314-2318.
- Aguado, F., M. Revilla and E. R. Hernandez (1998). "Ultrasonographic bone velocity in Pregnancy." Am J Obstet Gynaecol ; 178:1016-1021.
- Avioli, L. V. (1991). "Heterogeneity of osteoporotic syndromes and the response to calcitonin therapy." Calcif Tissue Int 49 Suppl 2: S16-9.
- Bartl, R.(2001). "Osteoporose." Thieme Verlag, Stuttgart.
- Bauer, D. C., W. S. Browner, J. A. Cauley, E. S. Orwoll, J. C. Scott, et al. (1993). "Factors associated with appendicular bone mass in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group." Ann Intern Med 118(9): 657-65.
- Bauer, D. C., C. C. Gluer, J. A. Cauley, T. M. Vogt, K. E. Ensrud, et al. (1997). "Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group." Arch Intern Med 157(6): 629-34.
- Bererhi, H., N. Kolhoff, A. Constable and S. P. Nielsen (1996). "Multiparity and bone mass." Br J Obstet Gynaecol 103(8): 818-21.
- Breckwold, K. (1990). Lehrbuch für gyn. Endokrinologie, Brennerverlag.
- Bringhurst, F. R. (1995). "Calcium and Phosphat distribution, turnover and metabolic actions." De Groot LJ (ed) Endocrinology WB Saunders, Philadelphia, pp 1015-1043.
- Campbell, G. A., J. R. Kemm, D. J. Hosking and R. V. Boyd (1984). "How common is osteomalacia in the elderly?" Lancet 2(8399): 386-8.
- Chan, G. M., P. Slater, N. Ronald, C. C. Roberts, M. R. Thomas, et al. (1982). "Bone mineral status of lactating mothers of different ages." Am J Obstet Gynecol 144(4): 438-41.

- Cooper, C. and L. J. Melton (1992). "Epidemiology of osteoporosis." Trends Endocrinol Metab (1992) 3: 224.
- Cross, N. A., L. S. Hillman, S. H. Allen, G. F. Krause and N. E. Vieira (1995). "Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study." Am J Clin Nutr 61(3): 514-23.
- Cummings, R. G. and R. J. Klineberg (1993). "Breastfeeding and other reproductive factors and the risk of hip fractures in elderly women." Int J Epidemiol (1993) 22: 684-691.
- Cummings, S. R., D. M. Black, M. C. Nevitt, W. Browner, J. Cauley, et al. (1993). "Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group." Lancet 341(8837): 72-5.
- Cummings, S. R., M. C. Nevitt, W. S. Browner, K. Stone, K. M. Fox, et al. (1995). "Risk factors for hip fractures in white women. For: Study of osteoporotic fractures research group, USA." New Engl J Med (1995) 332: 767-773.
- Dahlman, T., H. E. Sjoberg and E. Bucht (1994). "Calcium homeostasis in normal pregnancy and puerperium. A longitudinal study." Acta Obstet Gynecol Scand 73(5): 393-8.
- Di Leo, C., G. L. Tarolo, B. Bagni, A. Bestetti, L. Tagliabue, et al. (2002). "Peripheral quantitative Computed Tomography (PQCT) in the evaluation of bone geometry, biomechanics and mineral density in postmenopausal women." Radiol Med (Torino) 103(3): 233-41.
- Dobnig, H., F. Kainer, V. Stepan, R. Winter, R. Lipp, et al. (1995). "Elevated parathyroid hormone-related peptide levels after human gestation: relationship to changes in bone and mineral metabolism." J Clin Endocrinol Metab 80(12): 3699-707.
- Drinkwater, B. L. and C. H. Chesnut, 3rd (1991). "Bone density changes during pregnancy and lactation in active women: a longitudinal study." Bone Miner 14(2): 153-60.
- Duale Reihe (2002). "Gynäkologie und Geburtshilfe." Hippokrates Verlag Stuttgart.
- Fassbender, W. J., C. Scheidt-Nave and J. Pfeilschifter (2003). "[Evidence-based clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of osteoporosis]." Dtsch Med Wochenschr 128(30): 1615-6.

- Feldblum, P. J., J. Zhang, L. E. Rich, J. A. Fortney and R. V. Talmage (1992). "Lactation history and bone mineral density among perimenopausal women." Epidemiology 1992 Vol.3 No.6.
- Fox, K. M., J. Magaziner, R. Sherwin, J. C. Scott, C. C. Plato, et al. (1993). "Reproductive correlates of bone mass in elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group." J Bone Miner Res 8(8): 901-8.
- Fukuda, S. and H. Iida (1993). "Histomorphometric changes in iliac trabecular bone during pregnancy and lactation in beagle dogs." J Vet Med Sci 55(4): 565-9.
- Gambacciani, M., A. Spinetti, F. Taponeco, B. Cappagli, S. Maffei, et al. (1994). "Bone loss in perimenopausal women: a longitudinal study." Maturitas 18(3): 191-7.
- Gärdsell, P., O. Johnell, B. E. Nilsson and et al. (1993). "Predicting various fragility fractures in women by forearm bone densitometry: a follow-up study." Calcif Tissue Int (1993) 52: 348-353.
- Genant, H. K., K. Engelke, T. Fuerst and et al. (1996). "Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art." J Bone Miner Res (1996) 11: 707-730.
- Genant, H. K., C. Gordon, Y. Jiang, T. M. Link, D. Hans, et al. (2000). "Advanced imaging of the macrostructure and microstructure of bone." Horm Res 54 Suppl 1: 24-30.
- Gertner, J. M., D. R. Coustan, A. S. Kliger, L. E. Mallette, N. Ravin, et al. (1986). "Pregnancy as a state of physiologic absorptive hypercalciuria." Am J Med 81:451-456.
- Givens, M. H. and I. C. Macy (1933). "The chemical composition of the human fetus." J Biol Chem 102:7-17.
- Glazier, A., A. S. McNeilly, N. F. Goldsmith and J. O. Johnston (1990). "Physiology of lactation Bone mineral: effects of oral contraceptives, pregnancy, and lactation." Baillieres Clin Endocrinol Metab 4(2) (1990) 379-395.
- Gluer, C. C., M. Jergas, K. Engelke, S. Grampp and H. K. Genant (1993). "[Advances in the diagnosis of osteoporosis]." Radiologe 33(8): 444-51.
- Gluer, C. C., U. J. Reiser, C. A. Davis, B. K. Rutt and H. K. Genant (1988). "Vertebral mineral determination by quantitative computed tomography (QCT): accuracy of single and dual energy measurements." J Comput Assist Tomogr 12(2): 242-58.

- Grainge, M. J., C. A. C. Coupland, S. J. Cliffe, C. E. D. Chilvers and D. J. Hosking (1998). "Cigarette smoking, alcohol and caffeine consumption, and bone mineral density in postmenopausal women."
Osteoporos Int (1998) 8: 355-363.
- Greenspan, S. L., M. L. Bouxsein, M. E. Melton, A. H. Kolodny, J. H. Clair, et al. (1997). "Precision and discriminatory ability of calcaneal bone assessment technologies."
J Bone Miner Res 12(8): 1303-13.
- Greer, F. R., R. C. Tsang, J. E. Searcy, R. S. Levin and J. J. Steichen (1982). "Mineral homeostasis during lactation- relationship to serum 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone and calcitonin."
Am J Clin Nutr 36(3): 431-7.
- Guglielmi, G., H. K. Genant, R. Pacifici, G. M. Giannatempo and M. Cammisa (1994). "[The imaging diagnosis of osteoporosis. The state of the art and outlook]."
Radiol Med (Torino) 88(5): 535-46.
- Hadji, P., O. Hars, K. Bock, U. Albert, M. W. Beckmann, et al. (1999). "Age changes of calcaneal ultrasonometry in healthy German women."
Calcif Tissue Int 65(2): 117-20.
- Hadji, P., O. Hars, K. Gorke, G. Emons and K. D. Schulz (2000). "Quantitative ultrasound of the os calcis in postmenopausal women with spine and hip fracture."
J Clin Densitom 3(3): 233-9.
- Hadji, P., O. Hars, C. Wuster, K. Bock, U. S. Alberts, et al. (1999). "Stiffness index identifies patients with osteoporotic fractures better than ultrasound velocity or attenuation alone."
Maturitas 31(3): 221-6.
- Hadji, P., M. Kalder, J. Backhus, M. Gottschalk, O. Hars, et al. (2002). "Age-associated changes in bone ultrasonometry of the os calcis."
J Clin Densitom 5(3): 297-303.
- Hans, D., M. E. Arlot, A. M. Schott, J. P. Roux and P. J. Meunier (1995). "Do Ultrasound Measurements on the Os Calcis Reflect More the Bone Microarchitecture than the Bone Mass? A two Dimensional Study."
Bone 16:295-300.
- Hans, D., P. Dargent-Molina, A. M. Schott and et al. (1996). "Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study."
Lancet 1996; 548: 511-514.
- Hans, D., T. Fuerst, T. Lang, S. Majumdar, Y. Lu, et al. (1997). "How can we measure bone quality?"

Baillieres Clin Rheumatol 11(3): 495-515.

Hartwell, D., B. J. Riis and C. Christiansen (1990). "Comparison of vitamin D metabolism in early healthy and late osteoporotic postmenopausal women." Calcif Tissue Int 47(6): 332-7.

Haslam, S. and G. Skyamala (1979). "Progesteron receptors in normal mammary glands of mice: characterisation and relationship to development." Endocrinol 105 (1979) 786-795.

Heaney, R. P., R. R. Recker and P. D. Saville (1978). "Menopausal changes in bone remodelling." J Lab Clin Med (1978) 92: 964-970.

Hellmeyer L., Hadji P., Ziller V., Wagner U. and S. S (2003). "Osteoporose in der Schwangerschaft." Geburtsh. Frauenheilk 2003;63:1-8.

Henderson, P. H., 3rd, M. Sowers, K. E. Kutzko and M. L. Jannausch (2000). "Bone mineral density in grand multiparous women with extended lactation." Am J Obstet Gynecol 182(6): 1371-7.

Hillman, L., S. Sateesha, M. Haussler, W. Wiest, E. Slatopolsky, et al. (1981). "Control of mineral homeostasis during lactation: interrelationships of 25-hydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcitonin, prolactin, and estradiol." Am J Obstet Gynecol 139(4): 471-6.

Huang, C., P. D. Ross and R. D. Wasnich (1998). "Short-term and long-term fracture prediction by bone mass measurements: a prospective study." J Bone Miner Res 13(1): 107-13.

Huang, C., P. D. Ross, A. J. Yates, R. E. Walker, K. Imose, et al. (1998). "Prediction of fracture risk by radiographic absorptiometry and quantitative ultrasound: a prospective study." Calcif Tissue Int 63(5): 380-4.

Johnell, O., B. Gullberg, J. A. Kanis, E. Allander, L. Elffors, et al. (1995). "Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS Study. Mediterranean Osteoporosis Study." J Bone Miner Res (1995) 10: 1802-1815.

Kalkwarf HJ, S. B., Heubi JE, Vieira NE, Yergey AL (1996). "Intestinal calcium absorption of women during lactation and after weaning." Am J Clin Nutr 63:526-531.

Kalkwarf, H. J. and B. L. Specker (1995). "Bone mineral loss during lactation and recovery after weaning." Obstet Gynecol 86:26-32.

- Kalkwarf, H. J. and B. L. Specker (2002). "Bone mineral changes during pregnancy and lactation."
Endocrine 17(1): 49-53.
- Kamel, M. A., J. Neulen, G. H. Sayed, H. T. Salem and M. Breckwoldt (1993). "Heterogeneity of human prolactin levels in serum during the early postpartum period."
Gynecol Endocrinol 7(1993) 137-177.
- Kann, P., U. Schulz, D. Klaus, B. Piepkorn and J. Beyer (1995). "In-vivo investigation of material quality of bone tissue by measuring apparent phalangeal ultrasound transmission velocity."
Clin Rheumatol 14(1): 26-34.
- Kent, G. N., R. I. Price, D. H. Gutteridge, J. R. Allen, K. J. Rosman, et al. (1993). "Effect of pregnancy and lactation on maternal bone mass and calcium metabolism."
Osteoporos Int 3 Suppl 1: 44-7.
- Kent, G. N., R. I. Price, D. H. Gutteridge, K. J. Rosman, M. Smith, et al. (1991). "The efficiency of intestinal Calcium absorption is increased in late pregnancy but not in established lactation."
Calcif Tissue Int 48:293-295.
- Kerr, C., H. F. Loken, M. B. Glendening, C. S. Gordon and E. W. Page (1962). "Calcium and Phosphorus dynamics in pregnancy."
Am J Obstet Gynecol 83:2-8.
- Khosla, S., K. L. Johansen, S. J. Ory, P. C. O'Brien and P. C. Kao (1990). "Parathyroid hormone-related peptide in lactation and in umbilical cord blood."
Mayo Clin Proc 65:1408-1414.
- Kleerekoper, M. and D. A. Nelson (1997). "Which bone density measurement?"
J Bone Miner Res 1997; 12: 712-714.
- Kovacs, C. S. (2001). "Calcium and bone metabolism in pregnancy and lactation."
J Clin Endocrinol Metab 86(6): 2344-8.
- Kovacs, C. S. and H. M. Kronenberg (1997). "Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation."
Endocr Rev 18(6): 832-72.
- Krall, E. A. and B. Dawson-Hughes (1996). "Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption."
J Bone Miner Res (1996) 14: 215-220.
- Krämer, J. (1991). "Osteoporose-Leitlinien Medizin: Die Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Osteoporose."
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart (1991).

Krieg, M. A., J. Comuz, C. Ruffieux and P. Burckhardt (2004). "[Role of bone ultrasound in predicting hip fracture risk in women 70 years or older: results of the SEMOF study and comparison with literature data]."
Rev Med Suisse Romande 124(2): 59-62.

Kruse, H. P. (1993). "Kortikoid-Therapie: intestinale Kalziumabsorption ist reduziert."
Ärzte Zeitung/Forschung und Praxis (1993) 169 (11): 17-18.

Laitinen, K., M. Valimaki and P. Keto (1991). "Bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy Finnish women."
Calcif Tissue Int 48(4): 224-31.

Lamke, B., J. Brundin and P. Moberg (1977). "Changes of bone mineral content during pregnancy and lactation."
Acta Obstet Gynecol Scand 56(3): 217-9.

Langley, L. L., I. R. Telford and J. B. Christensen (1980). "Dynamic anatomy and physiology."
New York: McGraw-Hill, 1980.

Laskey, M. A. and A. Prentice (1997). "Effect of pregnancy on recovery of lactational bone loss."
Lancet 349(9064): 1518-9.

Linn and et al. (1972).

Lips, P., T. Duong, A. Oleksik, D. Black, S. Cummings, et al. (2001). "A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial."
J Clin Endocrinol Metab 86(3): 1212-21.

Lissner, L., C. Bengtsson and T. Hansson (1991). "Bone mineral content in relation to lactation history in pre- and postmenopausal women."
Calcif Tissue Int 48:319-325.

Mazess, R. B. and G. D. Whedon (1983). "Immobilisation and bone."
Calcif Tissue Int (1983) 35: 265-267.

Melton, L. J., 3rd, S. C. Bryant, H. W. Wahner, W. M. O'Fallon, G. D. Malkasian, et al. (1993). "Influence of breastfeeding and other reproductive factors on bone mass later in life."
Osteoporos Int 3(2): 76-83.

Minne, H. W., M. Pfeifer, B. Begerow and W. Pollahne (2002). "[Osteoporosis]."
Orthopade 31(7): 681-97; quiz 698-9.

Naylor, K. E., P. Iqbal, C. Fledelius, R. B. Fraser and R. Eastell (2000). "The effect of pregnancy on bone density and bone turnover."
J Bone Miner Res 15(1): 129-37.

Nevitt, M. C. and S. R. Cummings (1993). "Type of fall and risk of hip and wrist fractures: the study of osteoporotic fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group."
J Am Geriatr Soc 41(11): 1226-34.

Nilsson, B. E. (1969). "Parity and osteoporosis."
Surg Gynecol Obstet 129(1): 27-8.

Njeh, C. F., R. Hodgkinson, J. D. Currey and C. M. Langton (1996). "Orthogonal Relationships Between Ultrasound Velocity and Material Properties of Bovine Cancellous Bone."
Med Engl Phys 18:373-381.

O'Connell, D. J. Robertson, D. Henry and W. Gillespie (1998). "A systematic review of the skeletal effects of estrogen therapy in postmenopausal women .II. An assessment of treatment effects."
Climacteric (1998) 1: 112-113.

O'Neill, T. W., G. The European Vertebral Osteoporosis Study and et al. (1996). "The Prevalence of Vertebral Deformity in European Men and Women: The European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS)."
J Bone Miner Res (1996) 11/7: 1010-1018.

Ostrom, K. M. (1990). "A review of the hormone prolactin during the postpartum lactation period."
Prog Food Nutr Sci 14(1990)1-43.

Paganini-Hill, A., A. Chao, R. K. Ross and B. E. Henderson (1991). "Exercise and other factors in the prevention of hip fracture: the Leisure World study."
Epidemiology 2:16-25.

Paparella, P., R. Giorgino, A. Maglione, D. Lorusso, P. Scirpa, et al. (1995). "Maternal ultrasound bone density in normal pregnancy."
Clin Exp Obstet Gynecol 22(4): 268-78.

Pitkin, R. M. and M. P. Gebhardt (1977). "Serum Calcium Concentrations in Human Pregnancy."
Am J Obstet Gynecol 127:775-778.

Polatti, F., E. Capuzzo, F. Viazzo, R. Colleoni and C. Klersy (1999). "Bone mineral changes during and after lactation."
Obstet Gynecol. 94:52-56.

Pouilles, J. M., F. Tremollieres, F. Saint-Martin and C. Ribot (1993). "[Postmenopausal bone loss: results of a topographic study by X-ray absorptiometry]."

Rev Rhum Ed Fr 60(12): 891-6.

Prevrhal, S. and H. K. Genant (1999). "[Quantitative computer tomography]."
Radiologie 39(3): 194-202.

Rasmussen, N., A. Frolich, P. J. Hornnes and L. Hegedus (1990). "Serum ionized Calcium and intact Parathyroid Hormone Levels during Pregnancy and Postpartum."
Br J Obstet Gynecol 97:857-859.

Reginster, J. Y., R. Deroisy, A. Albert, D. Denis, M. P. Lecart, et al. (1989). "Relationship between whole plasma calcitonin levels, calcitonin secretory capacity, and plasma levels of estrone in healthy women and postmenopausal osteoporotics."
J Clin Invest 83(3): 1073-7.

Ringe, J. (1995). "Osteoporose."
Thieme Verlag.

Ringe, J. D. and A. J. Dorst (1998). "[Osteoporosis in the man: diagnosis and therapy]."
Ther Umsch 55(11): 717-23.

Ritchie, L. D., E. B. Fung, B. P. Halloran, J. R. Turnlund, M. D. Van Loan, et al. (1998). "A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses."
Am J Clin Nutr 67(4): 693-701.

Rizzoli, R. and J. P. Bonjour (1999). "Determinants of peak bone mass and mechanisms of bone loss."
Osteoporos Int (1999) 2: 17-23.

Rosenfeld, Siiteri, L. Sinigaglia, M. Varenna, L. Binelli, et al. (1996). "Effect of lactation on postmenopausal bone mineral density."
J Reprod Med 41:439-443.

Schneider, P., S. Butz, B. Allolio, W. Borner, K. Klein, et al. (1995). "Multicenter German reference data base for peripheral quantitative computer tomography."
Technol Health Care 3(2): 69-73.

Seely, E. W., E. M. Brown, D. M. DeMaggio, D. K. Weldon and S. W. Graves (1997). "A prospective study of calciotropic hormones in pregnancy and post partum: reciprocal changes in serum intact parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D."
Am J Obstet Gynecol 176(1 Pt 1): 214-7.

Slemenda, C. W., J. C. Christian, C. J. Williams, J. A. Norton and C. C. Johnston, Jr. (1991). "Genetic determinants of bone mass in adult women: a reevaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimates."

J Bone Miner Res 6(6): 561-7.

Sowers, M. (1996). "Pregnancy and lactation as risk factors for subsequent bone loss and osteoporosis."

J Bone Miner Res 11(8): 1052-60.

Sowers, M., K. Clark, R. Wallace, M. Jannausch and J. Lemke (1991).

"Prospective study of radial bone mineral density in a geographically defined population of postmenopausal Caucasian women."

Calcif Tissue Int 48(4): 232-9.

Sowers, M., G. Corton, B. Shapiro, M. L. Jannausch, M. Crutchfield, et al.

(1993). "Changes in bone density with lactation."

Jama 269(24): 3130-5.

Sowers, M., M. Crutchfield, M. Jannausch, S. Updike and G. Corton (1991). "A prospective evaluation of bone mineral change in pregnancy."

Obstet Gynecol 77(6): 841-5.

Sowers, M. R., M. K. Clark, B. Hollis, R. B. Wallace and M. Jannausch (1992).

"Radial bone mineral density in pre- and perimenopausal women: a prospective study of rates and risk factors for loss."

J Bone Miner Res 7(6): 647-57.

Stevenson, J. C., B. Lees, M. Devenport, M. P. Cust and K. F. Ganger (1989).

"Determinants of bone density in normal women: risk factors for future osteoporosis?"

Bmj 298(6678): 924-8.

Tavakoli, M. B. and J. A. Evans (1991). "Dependence of the Velocity and Attenuation of Ultrasound in Bone on the Mineral Content."

Phys Med Biol 36:1529-1537.

To, W. W., M. W. Wong and T. W. Leung (2003). "Relationship between bone mineral density changes in pregnancy and maternal and pregnancy characteristics: a longitudinal study."

Acta Obstet Gynecol Scand 82(9): 820-7.

Trotter, M. and B. B. Hixon (1974). "Sequential changes in weight, density, and percentage ash weight of human skeletons from an early fetal period through old age."

Anat Rec 179(1): 1-18.

van Hemert, A. M., J. P. Vandembroucke, J. C. Birkenhager and H. A.

Valkenburg (1990). "Prediction of osteoporotic fractures in the general population by a fracture risk score. A 9-year follow-up among middle-aged women."

Am J Epidemiol 132(1): 123-35.

- Villareal, D. T., R. Civitelli, A. Chines and L. V. Avioli (1991). "Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass."
J Clin Endocrinol Metab 72(3): 628-34.
- Volkman, B. F., M. J. Nohaile, N. K. Amy, S. Kustu and D. E. Wemmer (1995). "Three-dimensional solution structure of the N-terminal receiver domain of NTRC."
Biochemistry 34(4): 1413-24.
- 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.
- Wuster, C., P. Heilmann, J. Pereira-Lima, J. Schlegel, K. Anstatt, et al. (1998). "Quantitative ultrasonometry (QUS) for the evaluation of osteoporosis risk: reference data for various measurement sites, limitations and application possibilities."
Exp Clin Endocrinol Diabetes 106(4): 277-88.
- Yamaga, A., M. Taga, H. Minaguchi and K. Sato (1996). "Changes in bone mass as determined by ultrasound and biochemical markers of bone turnover during pregnancy and puerperium: a longitudinal study."
J Clin Endocrinol Metab 81(2): 752-6.
- Yasumizu, T., Y. Nakamura, K. Hoshi, S. Iijima and A. Asaka (1998). "Bone metabolism after human parturition and the effect of lactation: longitudinal analysis of serum bone-related proteins and bone mineral content of the lumbar spine."
Endocrine J 45: 679-686.

6.4 Danksagung

Herrn Priv. Doz. Dr. med. P. Hadji, geschäftsführender Oberarzt und Leiter des Arbeitsbereichs Menopause und gyn. Osteologie der Klinik für Gynäkologie, gyn. Endokrinologie und Onkologie der Philipps-Universität Marburg der durch die Anregung zu dieser Arbeit, der Überlassung des Themas und die grossartige Unterstützung bei der Durchführung, die hervorragende Motivation und kontinuierliche Betreuung einen grossen Beitrag zum Gelingen der Promotion geleistet hat.

Dr. Olaf Hars, Biometrisches Institut Hars, Berlin danke ich für seine äußerst kompetente und geduldige Beratung sowie Unterstützung bei der Planung, dem Datenmanagement und der Auswertung.

Dem gesamten Team des Arbeitsbereichs Menopause und gyn. Osteologie der Klinik für Gynäkologie, gyn. Endokrinologie und Onkologie der Philipps-Universität Marburg für ihre tatkräftige Unterstützung bei der Datenerfassung, der grossartigen Arbeit an den Patientinnen, die grosse Bereitschaft und ihr Engagement für die klinische Forschung.

Den Ärzten und ihren Teams der anderen Zentren für die Unterstützung bei der Datenerfassung und dem Datenmanagement.

Den Patientinnen die durch ihre Kooperation und ihr Einverständnis die klinische Forschung überhaupt ermöglichen.

Frau Monika Melzer-Hadji für das Korrekturlesen der Arbeit und den wunden Fingern vom Komma setzen.

Meinen Eltern die den Grundstein für diese Arbeit gelegt haben und nicht nur durch die Unterstützung des Studiums meinen bisherigen Weg ermöglichten.

May Gottschalk dafür das sie mir von Anfang an ein grosses Vorbild und in entscheidenden Momenten einfach da war.

Und natürlich allen anderen die mit guten Tips und/oder Motivation geholfen haben ein langwieriges aber spannendes Projekt zu Ende zu bringen.

6.5 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren:

Albert, Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Beato, Bien, Bock, Born, Briel, Christiansen, Daut, Duda, Engel, Engenardt-Cabilic, Feuser, Fruhstorfer, Geus, Goerke, Görg, Gotzen, Gressner, Griss, Habermehl, Hadji, Happle, Hesse, Kälble, Kalder, Kann, Kern, Kienapfel, Klenk, Klose, Koolman, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kühnert, Lange, Lennartz, Lorentz, Maisch, Moll, Moosdorf, Müller, Mutters, Neubauer, Oertel, Pfab, Printz, Remschmidt, Richter, Rothmund, Schachtschabel, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schüffel, Schulz, Schwarz, Seifart, Slenska, Steiniger, Stinner, Vohland, Wagner, Werner, Wichert von, Zwioerek

An der University of Bangalore, St Johns Medical College Indien
Phillip Thomas

Am Hôpital Eduard Herriot Lyon
Partensky

