

**Aus der Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und
Onkologie**

Direktor: Prof. Dr. med. U. Wagner

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Schwerpunkt Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und
Osteologie

Leiter: Prof. Dr. med. P. Hadji

In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

Einfluss der Schwangerschaft auf die Messergebnisse der quantitativen Ultraschallsonometrie und den Knochenstoffwechsel

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Annekatriin Oßendorf aus Oberhausen

Marburg, 2008

Angenommen vom Fachbereich der Philipps-Universität Marburg
am: 09.10.2008

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. med. Rothmund

Referent: Prof. Dr. med. Hadji

1.Korreferent: Prof. Dr. med. Kühnert

Meinen Eltern

1	Einleitung	6
1.1	Osteologie.....	9
1.1.1	Anatomie und Pathologie des menschlichen Knochens	9
1.1.2	Knochenstoffwechsel: Modelling und Remodelling	10
1.1.2.1	Osteoblasten	11
1.1.2.2	Osteozyten	12
1.1.2.3	Osteoklasten	12
1.1.2.4	Umbauzyklus	13
1.1.3	Hormonelle Steuerung des Knochenmetabolismus.....	14
1.1.4	Calziumhomöostase.....	15
1.1.5	Entwicklung der Knochendichte	16
1.1.6	Knochenmarker	17
1.1.7	Apparative Diagnostik.....	22
1.1.7.1	Röntgen.....	22
1.1.7.2	Osteodensitometrische Verfahren.....	22
1.1.7.3	Messwertinterpretation	23
1.1.7.4	Quantitative Ultraschallmessung (QUS) –Osteosonometrie	24
1.1.8	Pathophysiologische Veränderungen am Beispiel der Osteoporose	26
1.1.8.1	Definition der Osteoporose.....	26
1.1.8.2	Einteilung der Osteoporose	28
1.1.8.3	Diagnose der Osteoporose	28
1.2	Schwangerschaft.....	32
1.2.1	Physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft	32

1.2.2	Hormonelle Veränderungen in der Schwangerschaft.....	33
1.2.3	Die Veränderung des PTH Spiegel und PTHrP	34
1.2.4	Maternaler Hypo- und Hyperparathyroidismus.....	36
1.2.5	Veränderungen des Calcitoninspiegels.....	36
1.2.6	Calziumhomöostase in der Schwangerschaft	37
1.2.7	Veränderungen des Vitamin D-Spiegels	39
1.2.8	Knochenstoffwechsel in der Schwangerschaft	40
1.2.9	Knochendichtemessung in der Schwangerschaft	40
1.2.10	Bone Marker in der Schwangerschaft	41
1.2.11	Post partaler Knochenstoffwechsel	43
1.2.12	Schwangerschaftsosteoporose	44
1.2.13	Risikofaktoren/ Einflussgrößen für verminderten Knochen- stoffwechsel in der Schwangerschaft.....	47
1.3	Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	50
2	Material und Methode	51
2.1	Studiendesign	51
2.2	Studienpopulation und Auswahlkriterien	51
2.3	Studienablauf.....	52
2.4	Quantitative Ultraschallsonographie (QUS).....	53
2.4.1	Geräteangaben	53
2.4.2	Durchführung der Messung	54
2.4.3	Physikalische Grundlagen der Ultraschalldiagnostik	56
2.4.4	Erzeugung der Ultraschallwellen.....	58
2.4.5	Ultraschallparameter.....	59

2.4.5.1	Ad-SOS (=Amplitude Dependent Speed of Sound).....	59
2.4.5.2	UBPI (Ultrasound Bone Profile Index).....	61
2.4.6	Kalibrierung des Densitometers.....	64
2.4.7	Qualitätssicherung.....	64
2.4.8	Präzision.....	65
2.5	Messwertinterpretation.....	65
2.6	Laborchemische Parameter.....	66
2.6.1	Blutprobenerstellung und Aufarbeitung.....	66
2.6.2	Laborparameter.....	66
2.6.2.1	Procollagen-I- N-Terminal Propeptide (intact PINP).....	67
2.6.2.2	Radioimmuno-Assay.....	67
2.6.2.3	Alkalische Skelett-Phosphatase (Ostase).....	68
2.6.2.4	ImmunoRadioMetrisches-Assay (IRMA).....	68
2.6.2.5	I-carboxyterminales Telopeptid (ICTP).....	69
2.6.2.6	Radioimmuno-Assay.....	70
2.6.2.7	Carboxy-terminales Telopeptid des TypI-Kollagens (CTX).....	70
2.6.2.8	Enzym-Linked-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA).....	71
2.7	Statistik.....	72
3	Ergebnisse.....	73
3.1	Beschreibung der Studienpopulation.....	73
3.2	Verlauf der QUS-Werte.....	76
3.2.1	Verlauf der QUS-Werte post partum.....	79
3.3	Verlauf der Knochenstoffwechselfparameter.....	81

3.4	Korrelation der Knochenstoffwechselfparameter mit QUS-Werten.....	85
4	Diskussion.....	89
4.1	Verlauf der QUS-Werte.....	89
4.2	Verlauf der QUS-Werte post partum.....	91
4.3	Verlauf der Knochenstoffwechselfparameter	92
4.4	Korrelation der Knochenstoffwechselfparameter mit QUS-Werten.....	93
4.5	Korrelationen der einzelnen Knochenstoffwechselfparameter untereinander ..	94
4.6	Mögliche Ursachen für Knochendichte- Veränderungen	94
4.7	Ausblick.....	96
4.7.1	Einfluss allgemeiner Osteoporose assoziierter Risikofaktoren auf die Knochendichte	96
4.7.2	Konsequenzen des Knochenverlustes für die Knochendichte im späteren Leben	97
4.7.3	Diagnostische Möglichkeiten der Ultraschalltechnik.....	98
4.7.4	Limitationen der Arbeit	98
4.8	Schlussfolgerungen.....	100
5	Zusammenfassung.....	101
6	Literaturverzeichnis.....	103
7	Abbildungsverzeichnis	118
8	Tabellenverzeichnis	119
9	Abkürzungsverzeichnis.....	120
10	Anhang.....	123
10.1	Fragebogen	123
10.2	Tabellarischer Lebenslauf.....	125

10.3	Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	126
10.4	Danksagungen	127
10.5	Ehrenwörtliche Erklärung.....	128

1 EINLEITUNG

Das menschliche Skelett unterliegt im Laufe des Lebens den unterschiedlichsten Veränderungen; für Frauen stellt bezüglich des Knochenstoffwechsels unter anderem die Schwangerschaft einen belastenden Zustand dar. In einer durchschnittlichen Schwangerschaft werden 20-30g Calcium von der Mutter auf den Fötus übertragen (Sowers, 1991, Aguado, 1998), wobei zwei Drittel der fetalen Knochenmineralisation am Ende der Schwangerschaft stattfinden (Abrams, 2003). In der Frühschwangerschaft beträgt der tägliche transplazentäre Calciumtransfer 2-3 mg pro Tag (Misra and Anderson, 1990), welcher sich im letzten Trimenon auf Werte von bis zu 250 mg Calcium pro Tag steigert (Misra and Anderson, 1990).

Das mütterliche Skelett unterliegt zugleich einer Demineralisierung (Chesney, 1992), dessen Konsequenzen noch weitestgehend ungeklärt sind. Um die Calciummineralisation des fetalen Skeletts zu gewährleisten, stehen dem maternalen Organismus wichtige Kompensationsmechanismen wie e.g. gesteigerte intestinale Calciumabsorption, sowie eine gesteigerte renale Rückresorption zur Verfügung (Sowers, 1991).

Mit Methoden zur Knochendichtemessung, wie SPA (Single-photon-absorptiometry), X-ray spectro-phometry und DXA (Dual X-ray absorptiometry) konnte ein Knochendichteabfall in der Schwangerschaft gezeigt werden (Lamke, 1977, Kent, 1990, Drinkwater and Chesnut, 1991, Kent, 1993, Cross, 1995). Mittels QUS (Quantitativer Ultraschallsonometrie) lassen sich hingegen Aussagen über die Frakturrisikoabschätzung des Knochens treffen. Sie stellt in ihrer Eigenschaft als strahlungsfreie Methode eine in der Schwangerschaft einsetzbare Alternative zur Frakturvorhersage zu dem in der osteologischen Diagnostik als Standardverfahren etablierten DXA Prinzip dar (Wüster, 2000). Studien belegen, dass mittels QUS eine dem DXA gleichwertige Prädiktivität von Hüftfrakturen erreicht werden kann (Hans, 1996, Gluer, 1997, Mele, 1997, Reginster, 1998, Marin, 2006).

Knochenstoffwechselmarker wie BAP, CTX, PINP und ICTP sind Abbauprodukte, die bei der Knochenformation und Knochenresorption im Urin und im Serum nachweisbar sind. In den vergangenen 10-15 Jahren haben eine große Anzahl von Studien ihre Wertigkeit zur Konstatierung von Knochenstoffwechselveränderungen aufgezeigt (Bonde, 1994, Ross and Knowlton, 1998, Ebeling, 2001). In verschiedenen Studien konnte eine Aktivität des Knochenstoffwechsels in der normalen Schwangerschaft gezeigt werden (Aguado, 1998, Black, 2000, Kovacs, 2005).

Die klinische Manifestation einer Schwangerschafts-assoziierten Osteoporose ist mit einer geschätzten Inzidenz von 0,4/10.000 ein sehr seltenes Krankheitsbild (Smith, 1995). Inwieweit hingegen Schwangerschaft die prae- und postmenopausale Knochendichte der Frau und das spätere Frakturrisiko quantitativ und oder qualitativ beeinflusst, und dadurch möglicherweise einen Einfluss auf die Knochendichte oder sogar Auswirkungen auf die Pathogenese der Osteoporose, die mit 6 Millionen betroffenen Patienten zu den bedeutendsten Volkskrankheiten der Bundesrepublik Deutschland zählt (Hadjji, 2001), darstellt, ist nach heutigem Wissensstand noch weitestgehend unklar. Um diese Zusammenhänge besser zu untersuchen, muss zunächst der Knochenstoffwechsel während der Schwangerschaft genauer analysiert werden.

Das Ziel dieser longitudinalen klinischen Studie war es, den Knochenstoffwechsel gesunder schwangerer Frauen mittels quantitativer Ultraschall- und Knochenstoffwechsel-Parametern zu untersuchen.

Vor diesem Hintergrund definierten wir folgende Forschungsfragen:

Primäre Forschungsfrage:

1. Inwieweit verändert sich der QUS-Parameter „Amplitude-dependent speed of sound“(AD-SOS) im Verlauf der normalen Schwangerschaft?

Sekundäre Forschungsfragen:

2. Inwieweit verändert sich der QUS- Parameter „Ultrasound bone profil index“(UBPI) im Verlauf der normalen Schwangerschaft?
3. Verändern sich die Knochenformationsmarker „knochenspezifische alkalische Phosphatase“(BAP) und „Prokollagen-TypI-N-terminales Peptid“(PINP), sowie die Resorptionsmarker „Carboxy-terminales Telozeptid des TypI-Kollagens“(CTX) und „I-carboxyterminales Telozeptid“(ICTP) im Serum im Verlauf der Schwangerschaft?
4. Besteht eine Korrelation zwischen den analysierten Ultraschallparametern AD-SOS, UBPI und den Knochenstoffwechselmarkern BAP, PINP, CTX oder ICTP?
5. Findet eine postpartale Veränderung des Knochenstoffwechsels statt?

1.1 OSTEOLOGIE

1.1.1 ANATOMIE UND PATHOLOGIE DES MENSCHLICHEN KNOCHENS

Die Anatomie differenziert unterschiedliche Knochentypen: lange Röhrenknochen (e.g. Humerus, Femur, Radius und Ulnar) bestehend aus Epi-, Meta-, und Diaphyse, kurze Knochen, wie Handwurzelknochen, bestehend aus Kompakta und Spongiosa, sowie platte Knochen wie Schädel-, Becken- und Rippenknochen ebenfalls mit äußerer Kompakta und innerer Spongiosa (Schiebler, 1999).

Makroskopisch besteht Knochen aus homogen erscheinender Kortikalis, vornehmlich an den Diaphysen der langen Röhrenknochen und Spongiosa, vorherrschend in den epimetaphysären Anteilen der Röhrenknochen, sowie in Wirbelkörpern, Becken und Sternum. Die äußere Umkleidung stellt das Periost dar, und die innere Auskleidung bezeichnet man als Endost.

Mikroskopisch unterscheidet man den primitiveren entwicklungsgeschichtlich jüngeren Geflecht- oder Faserknochen vom Lamellenknochen. Faserknochen ist zellreich und findet sich in Wachstums- und Reparationsphasen, wodurch er charakteristischerweise wenig mineralisiert ist. An seine Stelle trifft im Rahmen dieser Umbauprozesse der Lamellenknochen, welcher das Gros des menschlichen Skeletts ausmacht.

Lamellenknochen ist charakterisiert durch konzentrisch um die Haver'schen Kanäle angeordneten Kollagenfibrillen in 7 μ m dicken Schichten, welche wiederum durch waagrecht orientierte Volkmann Kanäle in Verbindung stehen. Diese Struktur ist hauptsächlich in der Kompakta verwirklicht, im spongiösen Teil ist die Anordnung weniger strikt organisiert. Bezeichnend ist hier die Anordnung in Trajektorien, um den mechanischen Belastungen des Knochens zu entsprechen (Hees and Sinowatz, 2000).

Die Knochensubstanz setzt sich zu 30% aus einem organischen und zu 70% aus einem anorganischen, mineralisierten Anteil zusammen. Ersterer besteht zu 98% aus Knochenmatrix und aus 2% aus zellulären Bestandteilen (Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten). TypI-Kollagen repräsentiert mehr als 90 % der organischen Knochenmatrix (Leary, 2001, Russell, 2001).

Das Skelett hat im Wesentlichen drei Aufgaben zu erfüllen: Die erste besteht in der bemerkenswerten Stützfunktion, welche den aufrechten Gang ermöglicht. Die zweite Funktion ist der Schutz der teils vulnerablen, inneren Organe und die dritte wichtige Aufgabe besteht in der Mineraldepotfunktion. 99% des gesamten Calciums, 85% des Phosphats und 50% des Magnesiums werden im Skelett gespeichert. Insgesamt sind zirka 1,5 kg Calcium in Form von Hydroxylapatit bestehend aus Calciumphosphat und zum geringeren Anteil aus Calciumcarbonat im Knochen deponiert. Zur Hälfte besteht Knochen aus organischem Material, zu einem Viertel aus Wasser und zu einem Viertel aus Matrix. Knochenmatrix wird zu 90% aus helikalem Kollagen Typ I (Leary, 2001) und zu 10% anderen nicht-kollagenen Proteinen, e.g. Glykoproteine, Osteocalzin, Osteonektin, Bone Sialoprotein, Osteoponin und Fibronektin gebildet (Bartl, 2001).

1.1.2 KNOCHENSTOFFWECHSEL: MODELLING UND REMODELLING

Knochen ist ein stoffwechselaktives Organ, das einem steten Umbau unterworfen ist. Das Knochenwachstum, das so genannte Modelling, ist zumeist in der Pubertät vollendet. Wenngleich ein Längenwachstum nach dem Schluss der Epiphysenfugen nicht mehr stattfindet, so unterliegt der Knochen jedoch einem permanentem, sich den Bedürfnissen des Körpers anpassenden Umbau, dem so genannten Remodelling (Bartl, 2001). Hierdurch wird nicht nur ein Austausch zu alter Knochensubstanz und Defektreparaturen ermöglicht, sondern auch eine sich den unterschiedlich starken Belastungen anpassende Knochenarchitektur, im Sinne der Biomechanik, konzipiert. Ein alternder Knochen demineralisiert und ist somit durch seinen Substanzverlust und nicht zuletzt durch die Matrixalterung prädisponiert für Frakturen. Diese können bereits auf mikroskopischer Ebene stattfinden und werden daher als Mikrofrakturen bezeichnet. Gleichzeitig ermöglicht das Remodelling dem Organismus Einfluss auf die Calciumhoömostase (Bartl, 2001).

Modelling und Remodelling unterliegen auf zytologischer Ebene komplexen Mechanismen, welche durch Hormone gesteuert werden.

Diese Prozesse werden unter dem Begriff Coupling zusammengefasst und durch Stellgrößen wie mechanische Belastung, Hormone, Vitamine, Zytokine und andere

Wachstumsfaktoren reguliert. Dabei besitzt die Spongiosa mit ca. 10-25% eine höhere Umbaurate als die Kortikalis mit ca. 2,5% pro Jahr. Beschrieben ist ein Umbau von 4-10% des menschlichen Skeletts per annum (Russell, 2001).

1.1.2.1 OSTEOLASTEN

Knochenaufbauende Zellen mesenchymalen Ursprungs bezeichnet man als Osteoblasten. Ducy et al. konnten 1997 ihre Determinierung durch das *cbfa1* Gen nachweisen (Ducy, 1997). Es wird demnach eine genetische Komponente in der Entstehung osteologischer Pathologien nahegelegt.

Osteoblasten liegen dem Knochen ein- oder mehrschichtig auf und synthetisieren Knochenmatrix, die zu 90% aus knochenspezifischem Kollagen Typ I und zum Rest aus den Proteinen Osteocalcin, Osteopontin, Osteonektin, Sialoprotein, Proteoglykanen und Bone Morphogenic Protein (BMP) besteht. Gleichzeitig spielen sie eine zentrale Rolle bei der Knochenmineralisierung, sowie bei der Zytokinproduktion. Weiterhin besitzen sie Rezeptoren für Östrogen, PTH und 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3. Ihre Stimulation erfolgt durch STH und IGF-1 (Russell, 2001). Seit einiger Zeit ist eine potentielle Osteoblastenproliferation durch endogene Östrogenmetabolite verifiziert (Seeger, 2003). Abbildung 1 erläutert schematisch ausgewählte osteoblastäre Funktionen.

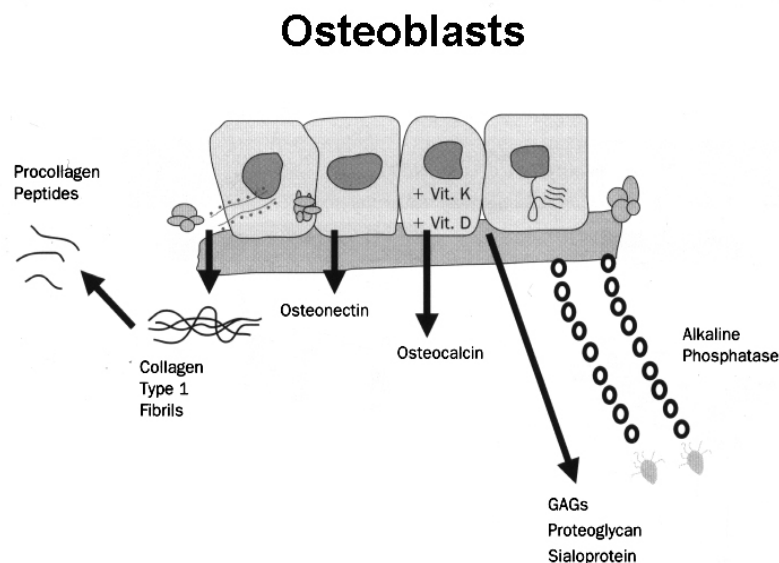


Abbildung 1: Funktionen des Osteoblasten

1.1.2.2 OSTEOZYTEN

Ein Zehntel der Osteoblasten differenzieren sich durch Einschluss in Knochensubstanz weiter zu Osteozyten. Lokalisiert in Lakunen, kommunizieren sie untereinander durch einzelne Canaliculi (Hees and Sinowatz, 2000), deren Gesamtoberfläche auf 1200m² geschätzt wird (Bartl, 2001). Vermutet werden Rezeptoren mit denen sie Muskelzug registrieren und so auf noch weitgehend unbekannt Weise über Knochenmodifizierungen entscheiden (Russell, 2001).

Auch bei den der Knochenoberfläche zu 80-90% aufliegenden Endostzellen nimmt man eine osteoblastäre Abstammung an. Nachgewiesenerweise stehen diese „lining cells“ über ihre exprimierten Membranmoleküle RANK mit Osteoklasten in Interaktion (Russell, 2001).

1.1.2.3 OSTEOKLASTEN

Osteoklasten, knochendestruierende Zellen, entwickeln sich aus mononukleären Monozyten und sind somit hämatopoetischen Ursprungs. Diese mehrkernigen Riesenzellen zeichnet eine charakteristisch gefaltete Oberfläche „ruffled border“ aus, mit der sie dem Knochen in Howship-Lakunen aufliegen (Bartl, 2001). Hier sezernieren sie durch aktive Transportmechanismen proteolytische, lysosomale Enzyme, welche einerseits auf mineralisierte Knochensubstanz auflösend wirken und gleichzeitig der Matrixverdauung im sauren Milieu der zytoplasmatischen Vakuolen in der „clear zone“ hinter der ruffled border dienen (Russell, 2001).

Als wichtigster Katalysator des Kollagenabbaus, bei dem die Epitope CTX, NTX, DPD und PYD entstehen (siehe Kapitel 1.1.6), wird die Cystein-Proteinase Cathepsin K angesehen (Leary, 2001) Matrix-Metalloproteasen (MMP) führen über einen differierenden Abbauweg zur Bildung von I-carboxyterminalem Telopeptid (ICTP) und I-aminoternalem Telopeptid (INTP) (Leary, 2001). Die Stimulation des Knochenkatabolismus ist bestimmt durch IL-1, IL-6, TNF- α , PGE-2, gehemmt wird er hingegen durch TGF- β und Osteoprotegerin (Bartl, 2001, Russell, 2001).

1.1.2.4 UMBAUZYKLUS

Im Zentrum der strukturellen Umbauprozesse stehen multizelluläre Basiseinheiten (BMUs), von denen ca. 2-5 Millionen im menschlichen Körper existieren (Bartl, 2001). Sie erwirken einen Umsatz von 0,05-3mm Knochensubstanz pro Durchlauf.

Der Umbaumechanismus repräsentiert, ohne die anschließende Mineralisierung, einen Zyklus von etwa 120 Tagen, wobei die in Tabelle 1 aufgelisteten Phasen absolviert werden.

Ruhephase, „Bone lining cells“	
Aktivierungsphase (Rekrutierung der Klasten)	ca.30 Tage
Resorptionsphase- osteoklastischer Knochenabbau	90 Tage
Umschaltphase: Bereitstellung von Osteoblasten	
Anbauphase mit Osteoidproduktion	5-10 Tage
Anbauphase mit Osteoidmineralisierung	3-6 Monate
Ruhephase: Umwandlung	

Tabelle 1: Phasen des Knochenumbaus (Bartl, 2001)

Anzahl und Arbeitsgeschwindigkeit der bone-remodelling units (BMUs) können variieren. Zudem kann eine Imbalance zwischen Resorption und Formation auftreten (Wolinsky-Friedland, 1995, Bartl, 2001). Eine Entkopplung der antagonistischen Prozesse führt zu einem Überwiegen der Resorption und daraus resultierenden Knochendichteverlusten (Parfitt, 1979).

Zustände eines ossären „high turnovers“, finden sich e.g. beim Morbus Paget, postmenopausaler Osteoporose, Hyperkortisolismus, Hyperparathyroidismus, Hyperthyroidismus oder Frakturheilung. Zustände mit „low turn over“ sind typisch für Hormone replacement oder Calciumtherapie.

1.1.3 HORMONELLE STEUERUNG DES KNOCHENMETABOLISMUS

Als wichtigste Hormone des Knochenstoffwechsels fungieren PTH, Calcitonin und Calcitriol- aktives Vitamin D₃. Ferner spielen Wachstumshormone, Sexulhormone, vor allem Östrogene, Insulin, Schilddrüsenhormone, Cortison und die Vitamine K, B₆, A, C eine eminente Rolle. Sowohl Osteoklasten als auch Osteoblasten verfügen über Östrogenrezeptoren. Östrogene hemmen den stimulierenden Effekt der Osteoblasten zur Differenzierung der Osteoklasten (Bartl, 2001).

Dem 84 Aminosäuren langen Parathormon, für dessen Aktivität das aminoternale Ende entscheidend ist, kommt eine Schlüsselfunktion im Calcium- und Phosphathaushalt durch Aktivierung der Osteoklasten zu. Seine gesteigerte Freisetzung erfolgt in Abhängigkeit von ionisiertem Calcium, wobei hypocalzämische Konzentrationen (unter 1,2 mmol/l), aber auch hyperphosphatämische Zustände, stimulierend, hypercalzämische Zustände hingegen inhibitorisch wirken (Haram, 1993). Ebenfalls stimulierenden Effekt besitzen niedrige Konzentrationen des 1,25-Dihydroxy-Vitamin D (unter 25ng/l), woraus ein physiologischer Hyperparathyroidismus resultieren kann.

Physiologischerweise unterliegt die pulsatile PTH Sekretion, mit Schwankungen von 5pmol/l, einer zirkadianen Rhythmik, mit einem Peak am Mittag und Nachmittag und den geringsten Werten am Morgen. Im Falle eines pathologischen Hyperparathyroidismus finden sich wesentlich höhere Schwankungen, welche man diagnostisch zu nutzen weiss (Renz, 2003).

Calcitriol, Vitamin D₃, leitet sich vom Provitamin 7-Dehydrocholesterin ab, welches hepatisch durch die Cholesterin-Dehydrogenase produziert wird (Koolman and Röhm, 1994). Unter Einfluss von UV-Strahlung wird dieses in der Haut, durch Spaltung des Sterangerüsts zu Cholecalciferol, welches in Leber und Niere durch Hydroxylierungen in das biologisch aktive 25-Hydroxy-Cholecalciferol umgewandelt wird (Haram, 1993).

1,25-Dihydroxy-Vitamin-D₃ (1,25-Dihydroxy-cholecalciferol) ist Hauptregulator der Calciumhomöostase des Körpers. Zur Funktion siehe auch Abschnitt 1.1.4. Renal findet eine weitere Hydroxylierung zu der biologisch aktiven Form 1,25-Dihydroxy-

Cholecalciferol statt, die durch Calcium- und Phosphationen gehemmt und durch PTH stimuliert wird (Haram, 1993). 1α -Hydroxylierung von 25-(OH)D findet bei Schwangeren auch in der Plazenta statt (Pitkin, 1985). Desweiteren besteht die Möglichkeit der Vitamin D₂-Synthese aus pflanzlichem Ergosterin (Koolman and Röhlm, 1994).

1.1.4 CALZIUMHOMÖOSTASE

Calcium ist zu 99% im Skelett gespeichert, der restliche Teil befindet sich hauptsächlich im extrazellulären Kompartiment. Bedeutend ist ein bestehendes Äquilibrium zwischen ionisiertem, eiweißgebundenem und komplexiertem Calcium (Renz, 2003).

Die Calciumhomöostase regulierende Hormone sind Parathormon, Calcitonin, Calcitriol, die aktive Form des Vitamin Ds und des 1,25-Dihydroxyvitamin Ds.

Im Normalfall ist der Calciumhaushalt ausgeglichen. Pro Tag werden circa 1 g Calcium per os aufgenommen, wovon 300 g resorbiert, etwaige Menge wieder renal eliminiert, und letztlich nur ein geringer Teil in den Knochen transferiert wird (Koolman and Röhlm, 1994). Abbildung 2 skizziert die humorale Calciumregulation.

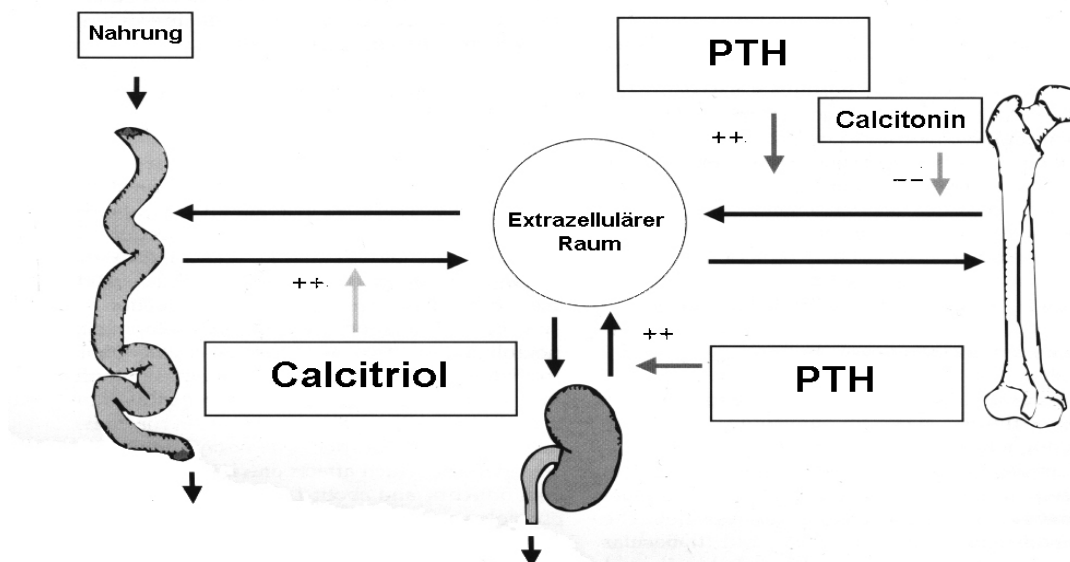


Abbildung 2: Calciumstoffwechsel

Die Protektion des Organismus vor zu niedrigen Serumcalziumspiegeln ist Hauptaufgabe des PTHs (Haram, 1993). Dies geschieht durch Calciummobilisationsförderung aus dem Knochen mittels stimulierender Cytokin-Ausschüttung durch Osteoblasten und resultierender Heranreifung von Osteoklasten. Zudem stimuliert PTH die intestinale Calciumresorption, dessen tubuläre Rückresorption, sowie die renale Biosynthese von Calcitriol, Vitamin D3 (Haram, 1993).

Vitamin D3 bewirkt ebenfalls eine Calciumspiegelerhöhung im Serum durch intestinale und renale Resorptionssteigerung mittels Induktion von Transportproteinen. Parallel fördert es die Knochenmineralisation. Auf Osteoklasten hat es eine stimulierende und auf Osteoblasten eine inhibitorische Wirkung *in vitro*. Vitamin D ist weder reiner Antagonist, noch Synergist des PTHs oder Calcitonins (Renz, 2003).

Das von den thyroidalen C-Zellen sezernierte Hormon Calcitonin, Antagonist des PTHs, hat einen Serumkonzentrations senkenden Effekt durch Inhibition der intestinalen Resorption und Stimulation des Calziumeinbaus in den Knochen, über Aktivitätssteigerung der Osteoblasten bei gleichzeitiger Hemmung der Osteoklasten (Haram, 1993). Hypercalzämische Konzentrationen fördern Calcitoninausschüttung, hypocalzämische Konzentrationen besitzen hemmenden Charakter (Deftos, 1978).

1.1.5 ENTWICKLUNG DER KNOCHENDICHTE

Die sogenannte Peak bone mass, Spitzenknochenmasse, wird in der dritten Lebensdekade mit 25-30 Jahren erreicht (Abrams, 2003) und bildet die Basis der maternalen Calciumreserve. Von diesem Zeitpunkt an unterliegt die Knochendichte einem stetigen Abfall von ungefähr einem Prozent pro Jahr bis zur Menopause. In den dann folgenden Jahren beträgt dieser Abbau zwei bis drei Prozent und dauert unterschiedlich lange (Kanis and Pitt, 1992).

In der fünften Lebensdekade, mit dem Eintritt in die Menopause, nimmt die Knochendichte der Frau dann wieder durchschnittlich um nur ein Prozent pro Jahr ab (Kanis and Passmore, 1989). Die individuell erreichte Peak bone mass, sowie der Abfall der Knochendichte nach der Menopause, bedingen sowohl die Entstehung einer postmenopausalen Osteoporose, als auch das Auftreten osteoporose-assoziiierter

Frakturen. Dieser Prozess ist eine Folge der versiegenden Ovarialfunktion, aus der sich ein Abfall der Östrogenkonzentration ergibt. Hierdurch erklärt sich der im Einzelfall protektive Effekt einer temporären Hormon Ersatz Therapie. Die Peak bone mass unterliegt dem Einfluss gewisser Faktoren, wie e.g. genetische Disposition oder diätetischen Bedingungen (Hadji, 2002). Eine calziumreiche Ernährung und körperliche Betätigung haben einen positiven Effekt, wohingegen beispielsweise niedrigem Body Mass Index (BMI), Kaffeekonsum, Nikotin- und Alkoholabusus ein negativer Einfluss auf die Knochendichte zugeschrieben wird (Drinkwater, 1993, Cummings, 1995). Auch wirken sich Medikamente, e.g. Glukokortikoide, oder das Vorliegen bestimmter Krankheiten, wie Anorexia nervosa, Osteogenesis imperfecta, Schilddrüsenenerkrankungen oder primärer und sekundärer Hyperparathyroidismus negativ auf die Knochendichte aus (Hadji, 2001).

1.1.6 KNOCHENMARKER

Es existiert eine Vielzahl von biochemischen Umbauparametern, die, gemessen im Urin oder im Serum, mit der Aktivität des Knochenumbaus assoziiert sind. Im Wesentlichen handelt es sich hierbei um Kollagenabbauprodukte und um von osteoblastären Zellen produzierte Substanzen (DVO, 2006).

Seit einigen Dekaden werden nicht krankheitspezifische biochemische Marker verwendet, um pathologische Prozesse wie Endokrinopathien und metabolische Knochenkrankungen, e.g. Morbus Paget (Alvarez, 1995), sowie Störungen der Calziumhomöostase adäquater beurteilen zu können (Kleerekoper, 2001). Besondere Bedeutung in der Routine haben diese weniger im Bereich der Diagnostik, als im Therapiemonitoring der Osteoporosebehandlung gewonnen (Kanis, 2002). Ein Ansprechen beispielsweise auf eine Bisphosphonattherapie findet sich bereits nach einem Monat, auf eine Östrogentherapie nach einem halben Jahr (Renz, 2003). Darüberhinaus besitzen sie ein grosses bislang noch nicht gänzlich ausgeschöpftes Potential zur Interpretation physiologischer und pathologischer Prozesse, aufgrund dessen sie in den letzten Jahren immer häufiger in klinischen Studien Anwendung finden.

Ihre mangelnde Standardisierung unter klinischen Alltagsbedingungen und die fehlende Evaluation im Kontext mit anderen Risikofaktoren macht eine generelle Empfehlung zum Einsatz in der Routinediagnostik zur Zeit allerdings noch nicht zulässig (DVO, 2006).

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die gebräuchlichsten Marker, unter denen man zwischen Formations- und Resorptionsmarkern differenziert.

Knochenformationsmarker	Knochenresorptionsmarker
Proteine	Proteine
Knochenspezifische Alkalische Phosphatase	MMP
BSP, Knochen Sialoprotein	Cathepsin K
Osteocalcin	Lysosomale Enzyme
Osteonectin	RANK
Osteopontin	TRAP 5b
Proteoglykane	
OPG (Osteoprotegerin)	
sRANKL	
Kollagenmetabolite und Epitope	Kollagenmetabolite und Epitope
PINP	CTX, ICTP
PICP	NTX
Typ-I-Prokollagen	DPD
Typ-I-Kollagen	PYD
	Helikales Peptid

Tabelle 2: Übersicht Knochenmarker

Auf die wichtigsten Vertreter der beiden Gruppen wird im Folgenden näher eingegangen.

1.1.6.1.1 Formationsmarker

Alkalische Phosphatase ist ein ubiquitär vorkommendes Enzym mit vielen Isoenzymen, das nahe oder direkt an der Zellmembran lokalisiert ist (Eisman, 1993, Cummings, 1995). Auch wenn seine übergeordnete metabolische Bedeutung noch nicht exakt eruiert wurde, ist dennoch bekannt, dass die höchsten Konzentrationen in Knochen, Leber, Dünndarm und Plazenta nachweisbar sind (Moss, 1982, Harris, 1990). Daher ist die Gesamt-Alkalische Phosphatase als nicht knochenspezifisch anzusehen. 95% der im Blut zirkulierenden Isoenzyme stammen zu etwa gleichen Teilen aus Knochen und Leber. Alkalische Phosphatase wird zudem von Tumoren, aber auch während der Schwangerschaft von der Plazenta sezerniert (Demers, 2001).

Das knochenspezifische Isoenzym ist ein von Osteoblasten produziertes Tetramer, welches die Hydrolyse von Phosphatester an der Osteoblastenoberfläche katalysiert, um so die zum Knochenmineralisationsprozess notwendige hohe Phosphatkonzentration aufrecht zu halten (Fishman, 1990). In Phasen des Knochenwachstums und der Neuf ormation lässt sich eine erhöhte BAP Konzentrationen nachweisen, die somit osteoblastäre Aktivität repräsentiert (Demers, 2001).

Bemerkenswerte Vorteile sind, die durch hepatische Metabolisierung gegebene Unabhängigkeit von der Nierenfunktion und eine im Vergleich zu anderen Markern, geringere zirkadiane Rhythmik (Demers, 2001). Die quantitative Bestimmung des Isoenzym s der knochenspezifischen Alkalischen Phosphatase (BAP) mittels Immunoassay wird im Material und Methodenteil (Kapitel 2.6.2.3.) beschrieben.

Osteocalcin war der erste von Kao et al. reproduzierbare biochemische Knochenmarker (Kao, 1993). Das von Osteoblasten synthetisierte und sezernierte, Vitamin K abhängige (Rodin, 1989) Strukturprotein der Knochenmatrix bindet Calcium und zieht Osteoklasten an. Sein Nachweis gelingt mittels IRMA (Immunoradiometric assay) (Gundberg, 2001).

PINP (=ProkollagenI-N-terminales Peptid) und *PICP* (=ProkollagenI-C-terminales Peptid) (synonym: C1CP) sind Produkte der Kollagensynthese. PINP ist ein Epitop des N-terminalen Propeptids, das bei der Spaltung von TypI-Prokollagen entsteht. PICP

hingegen ist das entsprechende Epitop des C-terminalen Propeptidendes. Sein Nachweis gelingt mittels Radioimmunoassay (RIA). Die Marker haben sich als sensitiv, spezifisch und reproduzierbar erwiesen (Delmas, 1993, Black, 1996).

1.1.6.1.2 Resorptionsmarker

Die unterschiedlichen Resorptionsmarker variieren stark in ihrer Spezifität und Sensitivität. Sie sind zum überwiegenden Teil, im Gegensatz zu den Formationsmarkern, von einer ausgeprägten zirkadianen Rhythmik mit hohen Werten in der Nacht (vor allem bei postmenopausalen Frauen) und einem Tief zwischen 12-16 Uhr nachmittags bestimmt. Resorptionsmarker lassen sich sowohl im Serum, als auch im Urin bestimmen (Ebeling, 1992).

Die *Hydroxyprolin*-messung im Urin, wird stark durch Ernährung beeinflusst und ist nicht knochenspezifisch, weshalb diese in der Vergangenheit häufig angewandte Methode heute als obsolet anzusehen ist. Ebenso ist die Messung der Gesamtcalziumausscheidung im 24-Stunden-Urin aufgrund von Ungenauigkeiten zu vernachlässigen (Bartl, 2001, Ebeling, 2001).

Die Abbauprodukte des TypI Kollagens, sogenannte *Cross-links*, das heisst ehemalige Querverbindungen des hydrolysierten Kollagens, sind metabolische Endprodukte des Kollagenabbaus und werden daher nicht weiter verstoffwechselt (Bartl, 2001). Zu diesen Querverbindungen zählen *Pyridinolin*, *Deoxypyridinolin*, carboxyterminales (CTX), und aminoterniales n-Telopeptid (NTX). Für Cross Links ist ein Anstieg nach der Menopause und ein Abfallen unter Bisphosphonattherapie oder HRT beschrieben (Leary, 2001, Ravn, 2001). Dadurch lassen sie Rückschlüsse auf Patientencompliance, Therapieerfolge und Medikamentenansprechen zu.

Sie sind nicht für Verlaufsuntersuchungen osteologischer Erkrankungen geeignet, aber die Assoziation zwischen erhöhten Resorptionsmarkern und erhöhter Frakturanfälligkeit ist konsistent (DVO, 2006). Zu beachten bleiben bei Serumanalysen allerdings die erheblichen tageszeitlichen Schwankungen, sowie ein starker alimentärer Einfluss (Bartl, 2001, Fraser, 2001).

Gesamt-Desoxypyridinolin (tDPD), überwiegend aus Knochen und Zähnen stammend, ist spezifisch für den Knochenkollagenabbau und galt als Referenzverfahren zur Messung im Morgenurin mittels HPLC-Methode nach Säurehydrolyse (Editorial, 1992). Diese Methode ist von den Kreatininwerten im Urin beeinflusst, wodurch sich falsch hohe Werte bei fallenden Kreatininkonzentrationen, beispielsweise durch Muskelmassenreduktion postmenopausaler Frauen unter HRT Therapie, ergeben können. Auch hier ist die Serumanalyse der Urinbestimmung vorzuziehen, da diese unanfälliger gegen Störfaktoren ist (Renz, 2003).

Carboxyterminales C-Telopeptid (CTX) ist ein durch Abbau von Typ-I-Kollagen entstehendes C-terminales Telopeptid. Es kann weiterhin in eine alpha Form, Abbauprodukt neuer Knochenmatrix, und die für die Osteologie bedeutende beta Form, welche alter Knochenmatrix entstammt, spezifiziert werden (Leary, 2001).

CTX liefert unter Einhaltung einer bestimmten Abnahmezeit reproduzierbare Ergebnisse (Leary, 2001). Durch die diurale Rhythmik lassen sich höchste Werte nachts und in den frühen Morgenstunden mit einem Maximum zwischen 8.00 und 8.30, niedrigste Werte am Mittag finden. Bei fastenden Probanden ist diese Rhythmik vermindert ausgeprägt. Ein Abfall um mehr als 30% gegenüber dem Ausgangswert gilt als Ansprechen auf eine antiresorptive Therapie (Bartl, 2001). *Aminoterminalen n-Telopeptid (NTX)* ist das entsprechende N-terminale Ende.

I-carboxyterminales Telopeptid (ICTP) ist ein aus Kollagen-Typ-I entstandenes Peptid, welches das kleinere Epitop CTX enthält. ICTP steht in Korrelation zum Kollagen TypI Abbau (Deftos, 1991). Seine Metabolisierung erfolgt renal und hepatisch, was folglich zur Beeinflussung der Ergebnisse bei Nieren- oder Lebererkrankungen führen kann. Dem entsprechend existiert das aminoternale Epitop INTP.

1.1.7 APPARATIVE DIAGNOSTIK

1.1.7.1 RÖNTGEN

Dem konventionellen Röntgenbild kommt neben den densitometrischen Verfahren nach wie vor eine grosse Rolle zu. Mit Hilfe einer Wirbelsäulenaufnahme lassen sich morphologische Veränderungen der Trabekelstruktur, des Wirbelkörpers aber auch Frakturen diagnostizieren. Bikonkave Deformierungen, also Einsenkungen der Grund- und Deckplatte gehören zu den frühen osteoporotischen Wirbelkörperveränderungen. Fisch-, Keil- und Plattwirbel, wobei letztere häufig im Lendenbereich lokalisiert sind, bilden das morphologische Korrelat zur osteoporotischen Wirbelkörperfraktur. Liefert das herkömmliche Röntgenbild auch eine Vielzahl an Informationen, so lässt sich dennoch keine Aussage über den Mineralsalzgehalt des Knochens tätigen (Jergas and Schmid, 1999).

1.1.7.2 OSTEODENSITOMETRISCHE VERFAHREN

In der Osteodensitometrie verwendete Verfahren sind DXA („Dual X-ray-absorptometry“), SXA („Single Energy X-Ray Absorptometry“), QCT („quantitative Computertomography“) SPA oder DPA („Single- oder Dual-Photonen-absorptometry“). Die meisten Verfahren benötigen ionisierte Strahlung und messen Mineralverteilung und -gehalt. Mit anderen Verfahren können zudem Aussagen über die mechanische Knochenqualität getroffen werden (Wüster, 1995).

Als Methode der Wahl zur Bestimmung des Knochenmineralgehalts in der Osteoporose-diagnostik hat sich die DXA-Messung an Wirbelsäule und Femur durchgesetzt. Es existieren sowohl Ganzkörper-, als auch Messgeräte, die an peripheren Messorten, wie dem Os Calcaneus oder Radius, anzuwenden sind. Das DXA Verfahren gilt als präziseste, genaueste und weit verbreitete Methode (Wüster, 1995), mit international grösstem Stellenwert (Ross, 1995, Marshall, 1996, Grampp, 1997, DVO, 2006).

Vereinfacht beruht das Verfahren auf zwei Energiestrahlen unterschiedlicher Intensität, die eine gewisse Absorption auf ihrem Weg durch den zu messenden Knochen erfahren.

Aus der Menge der den Knochen passierenden Strahlung berechnet sich sein Mineralgehalt (Delmas, 1993). Vorteile ergeben sich aus der internationalen Standardisierung, der Einführung sogenannter Phantome zur Kalibrierung der Modelle unterschiedlicher Anbieter, der Erprobung in Therapiestudien und nicht zuletzt der weiten Verbreitung (DVO, 2006). Die DXA-Messung ist zudem schmerzlos, schnell und bedeutet für den Patienten eine minimale Strahlenbelastung von $1\mu\text{Si}$ (zum Vergleich: jährliche natürliche Strahlenbelastung durch die Umwelt: $2400\mu\text{Si}$, Röntgen Thorax Aufnahme: $700\mu\text{Si}$). Als nachteilig sind zum einen die hohen Anschaffungskosten, sowie die Grösse und die Immobilität der Geräte zu beurteilen (Hadji, 2001). Ein weiterer Nachteil ist die Eindimensionalität des Messverfahrens, welche sich in einem Integralwert zwischen kortikalem und spongiösem Knochen darstellt und nicht im eigentlichen Sinne als physikalische Dichte angegeben wird (DVO, 2006).

1.1.7.3 MESSWERTINTERPRETATION

Ergebnisse osteodensitometrischer Messungen werden üblicherweise in T- und Z-Werten angegeben. Der T-Wert beschreibt die Abweichung des Messwertes vom Mittelwert eines Referenzkollektivs junger dreissigjähriger Personen gleichen Geschlechts. Der Z-Wert hingegen repräsentiert die Abweichung des Messwertes vom Mittelwert eines Referenzkollektivs von Personen gleichen Alters und Geschlechts. Die Interpretation der osteodensitometrischen Befunde orientiert sich hierbei an den von der WHO 1996 erstellten Osteoporoserichtlinien (siehe Tabelle 3).

Bei der Interpretation, der sich durch nachfolgende Definition ergebenden Befunde, gibt es, vor allem in alten Patienten Populationen, gewisse klinische Limitationen.

Normalbefund	T-score > -1,0
Osteopenie	T-score -1,0 bis -2,5
Osteoporose	T-score < -2,5
Manifeste Osteoporose	T-score < -2,5 plus Fraktur

Tabelle 3: Messwertinterpretation in der Osteodensitometrie (WHO, 1994)

Betrachtet man insbesondere den T-Wert, ist zu beachten, dass, beurteilt nach oben angegebenen T-Werten, beispielsweise die Population der über Siebzigjährigen zu fünfzig Prozent als osteoporotisch einzustufen wäre. Auf Grund dessen muss die Diagnosestellung einer Osteoporose im Kontext mit klinischen, laborchemischen, radiologischen, anamnestischen Befunden und einer Evaluation des persönlichen Osteoporose Risikos erfolgen.

1.1.7.4 QUANTITATIVE ULTRASCHALLMESSUNG (QUS) –OSTEOSONOMETRIE

Ultraschall wird in Natur und Technik in mannigfaltigen Variationen angewendet. In der Medizin wurde das Ultraschallverfahren erstmals von Braun im Bereich der Wärmetherapie für therapeutische Zwecke eingesetzt (Braun, 1983). Dussik verwendete Ultraschallwellen 1942 zum ersten Mal als diagnostisches Durchschallungsverfahren am Gehirn (Dussik, 1942). Den Weg für das heutige Impuls-Echo-Verfahren, welches als Voraussetzung der bildgebenden Diagnostik diente, bahnten Ludwig und Struthes (Ludwig and Struthers, 1949).

Die quantitative Ultraschallsonometrie, ist ein Verfahren zur Bestimmung des Frakturrisikos. Es erfreut sich aktuell einer steten Zunahme in seiner Anwendung, wobei es zum einen ergänzend zu den herkömmlichen, oben beschriebenen, Verfahren der Osteoporose-diagnostik anzusehen ist, als auch zur Frakturrisikoabschätzung osteologischer Erkrankungen angewandt werden kann (Njeh, 1997). Osteosonometrie ist eine strahlungsfreie Methode und liefert Aufschlüsse über die Knochenstruktur (Kanis, 2002).

Hauptparameter des Verfahrens sind zum einen die Geschwindigkeit, mit der sich die Ultraschallwellen im Knochen ausbreiten, zum anderen die Schallabschwächung, also die Dämpfung, der den Knochen passierenden Schallwelle.

Die Mehrzahl der handelsüblichen Ultraschalldensitometer konzentrieren sich auf diese zwei Messwerte, wobei die Schallgeschwindigkeit, SOS (=Speed of sound) bzw. Transmissionszeit, in m/s und die Schallabschwächung, der den Knochen passierenden Ultraschallwelle, BUA (=Broadband ultrasound and attenuation) in (dB/MHz) angegeben wird (2003). Ebenso existieren weitere Parameter, wie Stiffness oder UBPI (=Ultrasound bone profile index), welche in ihrer Präzision verbesserte, mathematische Kombination aus Schallgeschwindigkeit und Schallabschwächung darstellen (Hadjji, 2001).

Die QUS erfordert aufgrund ihrer technischen Gegebenheiten, welche auf der Interaktion zweier gegenüberliegender Schallköpfe beruhen, anatomisch gut zugängliche Messorte wie Os calcaneus, Radius oder Phalangen.

Querschnittsstudien konnten belegen, dass sowohl mit calcaneärer, als auch mit der phalangealen Ultraschallmessung eine mit dem herkömmlichen DXA bestimmte äquivalente Frakturvorhersage getroffen werden kann (DVO, 2006).

Hierbei ist calcaneare QUS bezüglich der Hüftfrakturvorhersage nicht nur als ein dem DXA ebenbürtiges Verfahren anzusehen, sondern in Kombination mit Knochendichtemessung der Hüfte überlegener in seiner Prädiktivität von Frakturen (Hans, 1996). Vor- und Nachteile der Ultraschall- gegenüber herkömmlicher DXA Messung sind in Tabelle 4 zusammengefasst dargestellt.

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> • Schnelligkeit der Messung • Flexibler Einsatz, Mobilität des Geräts • Relativ geringe Anschaffungskosten • fehlende Strahlenbelastung <p>→ daher in Schwangerschaft einsetzbar</p>	<ul style="list-style-type: none"> • kein Knochendichtemessverfahren • Geringe Erfahrungen im Therapie-monitoring • Schwierige Standardisierbarkeit • Fehlen internationaler Phantome • Fehlen deutscher Referenzkollektive

Tabelle 4: Vor- und Nachteile der Ultraschalmessung gegenüber der DXA Messung

Ultraschallsonometrie der Phalangen wurde 1992 als Methode zur Frakturvorhersage etabliert (Lusenti, 1994). Mittlerweile existieren Studien mit grosser Fallzahl, die die Anwendbarkeit dieser Methode bei prä- und postmenopausalen polnischen (Pluskiewicz and Drozdowska, 1998), spanischen (Aguado, 1997) und deutschen (Wüster, 2000) Frauen bestätigten. Mittels phalangealer QUS gemessene Parameter ergeben vergleichbare Werte zu den Knochendichte Messungen mittels DXA bei postmenopausalen italienischen Frauen (Gambacciani, 1998). Die Schallleitungsgeschwindigkeit AD-SOS ist eine validierte Methode, um Veränderungen des Knochenstoffwechsels festzustellen (Aguado, 1997) und geeignet, um zwischen frakturierten und gesunden Patientinnen zu differenzieren (Alenfeld, 1998).

1.1.8 PATHOPHYSIOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN AM BEISPIEL DER OSTEOPOROSE

1.1.8.1 DEFINITION DER OSTEOPOROSE

Osteoporose ist eine systematische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes charakterisiert ist, mit der Folge vermehrter Knochenbrüchigkeit (NIH Consensus, 2001). Nach der WHO Definition (Siehe auch Kapitel 1.1.8) liegt eine Osteoporose dann vor, wenn der Knochenmineralgehalt in einer DXA-Messung an der Lendenwirbelsäule und/oder am proximalen Femur um mehr als -2,5 SD vom

Mittelwert einer 30-jährigen Frau abweicht (WHO, 1994). Das Ausmaß der Knochenbrüchigkeit wird über die Knochendichte hinaus von Strukturparametern des Knochens bestimmt, die wie die Architektur zum Teil in der Definition der Osteoporose enthalten sind, aufgrund mangelnder technischer Möglichkeiten aber derzeit vor allem über klinische Risikofaktoren (wie zum Beispiel Alter, Vorfraktur) erfasst werden (Kanis, 2005). Klinische Manifestation sind Wirbelkörper- und periphere Frakturen bereits in frühen Lebensabschnitten mit enormer Einschränkung der Lebensqualität (Hadji, 2001).

In der Bundesrepublik Deutschland leiden ca. 4-6 Mio. Patienten an Osteoporose, und allein die durch Hüftfrakturen erzeugten Kosten hierzulande belaufen sich auf 1-3 Billionen Euro (Pfeifer, 2001). Die Osteoporose wurde von der WHO in die Liste der zehn häufigsten Krankheiten aufgenommen. Ein grosser Anteil des an Osteoporose leidenden, vornehmlich weiblichen, Patientenguts befindet sich in der Postmenopause. Grund hierfür ist zu 80% der nach dem Klimakterium abfallende Östrogenspiegel, sowie der altersabhängige Knochenverlust, so dass etwa jede dritte postmenopausale Frau von dieser Krankheit früher oder später betroffen ist (Hadji, 2001).

Der Einfluss von Schwangerschaft und Stillzeit auf die Pathogenese dieser Volkskrankheit wird durch seine hormonellen Besonderheiten als möglicher Einflussfaktor diskutiert (Hadji, 2002).

1.1.8.2 EINTEILUNG DER OSTEOPOROSE

Pathogenetisch bedeutsam ist die Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Osteoporose, die Tabelle 5 verdeutlicht.

Primäre Osteoporose	Sekundäre Osteoporose (nur 5% der Fälle)
Postmenopausal	Endokrinologisch
Senil	Hämato-/ Onkologisch
Idiopathisch und juvenil	Hepatisch/gastroenterologisch/alimentär
	Nephrologisch
(bedingt durch Östrogenabfall)	Medikamentös
	Kardiologisch/pulmonologisch
	Genetisch

Tabelle 5: Einteilung der Osteoporose nach Ätiologie

Der grosse Anteil postmenopausaler Frauen an der Gesamtheit der Osteoporosepatientinnen macht den Schwerpunkt auf die Behandlung, Therapie und Forschung dieses Kollektivs verständlich und legitim. Dennoch sollte die Osteoporose unklarer oder seltener Ätiologie nicht vernachlässigt werden, da sie sich oft in besonders schweren Krankheitsverläufen äussert. Eine Sonderform stellt die Schwangerschafts-assoziierte Osteoporose dar, welche in Kapitel 1.2.10. abgehandelt wird.

1.1.8.3 DIAGNOSE DER OSTEOPOROSE

1.1.8.3.1 Anamnese und Klinische Untersuchung

Anamnestisch zu dokumentieren sind Menarchenalter, Menopausenalter, entsprechend der Östrogenexpositionzeit, amenorrhoeische bzw. oligomenorrhoeische Phasen, gynäkologische Operationen, Anzahl der Schwangerschaften und Stillperioden; Erfragung des Lebensstils (betreffend körperlicher Aktivität, Ernährung, Genussmittel, usw.) Medikamenteneinnahme und Begleiterkrankungen (Hadji, 2001).

Wichtig sind Frakturanamnese und Rückenschmerzen. Letztere können kombiniert sein mit Wirbelkörperfrakturen oder –einbrüchen, die dann oft akuten Schmerzcharakter besitzen und so den Patienten zum Arzt führen. Anamnestisch sollten Lokalisation, Beginn, Dauer, Charakter, Intensität und Beeinflussbarkeit des Schmerzes erfragt werden. Unverzichtbar sind Fragen nach möglichen Ausfallerscheinungen, sensorischer oder motorischer Natur. Aus diesem möglichen Leitsymptom ergeben sich abzuklärende Differentialdiagnosen.

Die körperliche Untersuchung umfasst die Dokumentation von Körpergrösse und Gewicht, Statik, Haltung, Inspektion, Rücken-anatomie, eventuelle Deformitäten (Lendenlordose, Brustkyphose) Tannenbaumphänomen, Finger-Boden-Abstand, Klopf-schmerzhaftigkeit der Wirbelsäule, Rippenbogenrandschmerz, sowie Messung des Rippenbogen-Becken-Abstands (Bartl, 2001).

1.1.8.3.2 Risikofaktoren der Osteoporose

Die NORA Studie, eine grosse longitudinale Beobachtungsstudie (N>200.000), bekräftigte multiple Risikofaktoren für erniedrigte Knochendichte wie steigendes Alter, Östrogenmangel, niedriger BMI, maternale Fraktur-anamnese, Nikotin- und Alkoholkonsum, mangelnde körperliche Betätigung, ebenso wie asiatische und spanische Abstammung. Medikamentös induzieren Glukokortikoide (Khaltaev, 1993, Siris, 2001), L-Thyroxin, Ethanol, Antikonvulsiva, Neuroleptika und Chemotherapeutika eine sekundäre Osteoporose (Wolinsky-Friedland, 1995).

1.1.8.3.3 Serologische/ Laborchemische Diagnostik

Laut Leitlinien sollte routinemäßig in Tabelle 6 aufgeführtes laborchemisches Screening durchgeführt werden:

- | | |
|---------------------------------|------------------------------|
| • Blutsenkung, kleines Blutbild | • Transaminasen*, Gamma GT * |
| • Calcium und Phosphat * | • Kreatinin |
| • alkalische Phosphatase * | • Basales TSH |
| • Glukose * | • Eiweiselektrophorese |

Tabelle 6: Laboruntersuchungen *=Substanzen sollten im Serum bestimmt werden
(DVO, 2006)

Charakteristischer Weise finden sich bei der primären Osteoporose keine pathologisch veränderten Werte im Standardlabor (Hadji, 2001). Bei spezieller Indikation sollten Vitamin D-Metabolite, PTH und Geschlechtshormone, Zöliakieantikörper oder Gesamtcalcium im Urin bestimmt werden. Zur apparativen Diagnostik siehe Kapitel 1.1.7.!

1.1.8.3.4 Therapie

Die Osteoporosetherapie beruht auf drei unterschiedlich zu gewichtenden Säulen.

- 1) Basistherapie, bzw. prophylaktische Maßnahmen: Pharmakologisch: Vitamin D und Calcium; alimentär: Calciumreiche Ernährung
 - 2) Knochenspezifische Therapie: Bisphosphonate, SERMs, HRT, Calcitonin,..
 - 3) Schmerztherapie starker Rückenschmerzen oder bei Zustand nach Fraktur (→ auf die im Folgenden nicht näher eingegangen werden soll)
- Basistherapie mit Calcium und Vitamin D: Zu Prävention der Osteoporose wird neben Basismassnahmen bei der prämenopausalen Frau eine Kalziumzufuhr von 800-1200 mg/Tag und eine Vitamin D Zufuhr von 600-800 IE/Tag empfohlen (Leitlinien, 2006). Bei der postmenopausalen Frau liegt aufgrund des wesentlich

höheren Calciumbedarfs die empfohlene Tagesdosis bei 1500mg zuzüglich 1000IE Vitamin D (Hadji, 2001). Allerdings ist zu beachten, dass in Fällen eingeschränkter Nierenfunktion oder Nephrolithiasis eine Dosisreduktion vorgenommen werden sollte, um der Gefahr einer Vitamin D Intoxikation und der Lithogenese vorzubeugen.

- Knochenspezifische Therapie: Mittel der ersten Wahl (Klasse A Empfehlung) sind Alendronat, Risedronat und Raloxifen, Ibandronat, Strontium Ranelat, Teriparatid und Hormone Replacement Therapy (HRT). Für alle Substanzen ist eine antiresorptive Wirkung und eine Reduktion des Schenkelhals- und Wirbelkörperfrakturen nachgewiesen.

Klasse B und C klassifizierte Pharmaka sind Etidronat, Clodronat, Pamidronat, Zoledronat, Alphacalcidol, Calcitonin, Flouride, Nandrolon, Decanoat und Testosteron.

(DVO, 2006)

1.2 SCHWANGERSCHAFT

Mit der als Konjugation bezeichneten Fusion von Spermium und Eizelle beginnt die Furchung der Zygote über die Stadien der Blastomere bis hin zur Morula am 3.-4.Tag post conceptionem. Am 6.Tag p.c. folgt die Nidation der nun als Blastozyste bezeichneten Frucht im funktionsfähigen Endometrium (Stauber and Weyerstahl, 2005). Die Schwangerschaft stellt die Zeitspanne von der Konzeption bis zum Zeitpunkt des Partus dar. Beginn, Aufrechterhaltung und Ende einer Schwangerschaft hängen von multiplen Veränderungen, hormonellen Aktionen und Interaktionen ab. Um im Idealfall eine optimale Entwicklung des intrauterinen Lebens gewährleisten zu können, treten bestimmte körperliche, endokrine und metabolische Alterationen ein (Rossmann, 1996).

1.2.1 PHYSIOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT

Der Körper entgegnet dem Zustand der Schwangerschaft mit verschiedenen Adaptationsmechanismen, die im Folgenden näher erläutert sind.

Durch den sinkenden peripheren Gefäßwiderstand kommt es zu einer arteriellen Hypotonie, wobei eine durchschnittliche Abnahme des systolischen und des diastolischen Blutdrucks von 10 mm Hg beschrieben wird. Der Organismus der Schwangeren reagiert mit Hämodilution, das heißt einem Anstieg des Blutvolumens um insgesamt 30%. Das Plasmavolumen wird um 40% gesteigert, die Erythrozytenanzahl wird hingegen um 20% erhöht, wodurch sich ein proportionaler Abfall des Hämokrits ergibt. Weiterhin beobachtet man eine Steigerung des Herzminutenvolumens um 40%, eine Zunahme des zentralen Venendruckes, eine Abnahme des Serumalbumins und dadurch eine Reduktion des onkotischen Druckes, welche eine vermehrte Ödemneigung zur Folge hat (Stauber and Weyerstahl, 2005).

Typischerweise kommt es zu Steigerungen der glomerulären Filtrationsrate (von 40-65%), sowie des renalen Plasmaflusses (auf 50-85%) mit potentieller physiologischer Protein- und Glukosurie (Baylis, 1994). Der renale Plasmafluss fällt im Verlauf des

dritten Trimesters ab, wohingegen die GFR auf einem Maximum sistiert. Nach drei Monaten erfolgt eine Normalisierung auf vorschwangerschaftliche Werte (Gaboury and Woods, 1995).

Die Nebenschilddrüse schüttet vermehrt Parathormon aus, wodurch es zu einer verstärkten intestinalen Calciumresorption kommt. Gleichzeitig findet sich ein erhöhter Calcitoninspiegel, welcher die maternale Calciumfreisetzung aus den Knochen hemmt.

Im Durchschnitt ergibt sich eine Gewichtszunahme von 11 kg im Verlauf der normalen Schwangerschaft. Die Hälfte davon ist auf Flüssigkeitsvermehrung, sowohl im extravasalen, als auch im interstitiellen Raum, sowie das zunehmend produzierte Fruchtwasser zurückzuführen. Beschrieben wird im ersten Trimenon meisst keine Gewichtszunahme, im zweiten Trimenon eine Zunahme von ca.200g und im dritten etwa 400-500g pro Woche (Stauber and Weyerstahl, 2005).

1.2.2 HORMONELLE VERÄNDERUNGEN IN DER SCHWANGERSCHAFT

Die Endokrinologie der Gravidität ist charakterisiert durch eine Dreiteilung bestehend aus fetalem, plazentärem und maternalem Compartment (Rossmann, 1996).

Die Schwangerschaft dominierende Hormone sind Östrogen und Progesteron, die zunächst lutenären, dann plazentären Ursprungs sind, sowie das humane Choriongonadotropin (HCG) und das humane Chorionsomatotropin (Synonym: humanes Plazentalaktogen), welches von Synzytiotrophoblastzellen produziert wird. Der Progesteronspiegel steigt ab dem dritten Schwangerschaftsmonat kontinuierlich an (Stauber and Weyerstahl, 2005). Wie die anderen Steroidhormone wirkt auch Progesteron einer negativen Stoffbilanz entgegen (Hellmeyer, 2004). Die Plazenta produziert die Hormone Östron (E1), Östradiol (E2) und Östriol (E3). Ausgangspunkt ist das aus der fetalen Nebenniere stammende und in der fetalen Leber hydroxilierte Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS), das in der Plazenta desulfatiert und eine Aromatisierung zu Östriol erfährt (Stauber and Weyerstahl, 2005). Die für die Östron- und Östradiolsynthese benötigten Vorstufen werden sowohl in den maternalen, als auch in den fetalen Nebennieren gebildet. Die Hormone unterliegen nach Konjugation einer renalen Exkretion.

Zu Beginn der Schwangerschaft finden sich niedrige Östrogenlevel (Lindberg, 1974). Selbige steigen bis zum Schluss stetig an, wobei Konzentrationen von 70-110 mmol/l erreicht werden und fallen dann post partum am zweiten und dritten Tag um ein Tausenstel ab (Yen, 1994).

Das im Synzytiotrophoblasten gebildete Glykoprotein Humanes Choriongonadotropin (HCG) weist eine strukturelle Ähnlichkeit zu den gonadotropen Hormonen v.a. zu LH (+TSH) aus. Die Wirkung ist nahezu identisch. Es stimuliert die fetalen Gonaden; die Follikelreifung in den fetalen Ovarien wird bis zum Tertiärfollikel abgeschlossen. Leydigzellen werden zur Testosteronproduktion angeregt, ebenso wird der Descensus Testis stimuliert.

Die trophoblastäre Hormonproduktion verhindert eine Regression des Corpus luteum, in dem, als Corpus luteum graviditatis, Östrogene und Progesteron zum Erhalt der Decidua basalis gebildet werden. Später nach 6-12 Wochen übernimmt der Trophoblast diese schwangerschaftserhaltende Hormonproduktion.

Humanes Plazentalaktogen (HPL) ist ein einkettiges Eiweiß, das mit Wachstumshormonen verwandt ist. Ein kontinuierlicher Anstieg ist beschrieben, wobei eine Korrelation zwischen Konzentration im maternalen Serum und der funktionstüchtigen Synzytiotrophoblastmenge besteht (Stauber and Weyerstahl, 2005).

1.2.3 DIE VERÄNDERUNG DES PTH SPIELGELS UND PTHRP

Frühe Studien, welche unspezifische Radioimmunoassays verwendeten, unterstützen die Hypothese, der Körper befände sich während der Schwangerschaft im Zustand eines physiologischen Hyperparathyroidismus, resultierend aus einer konstanten PTH Konzentrationserhöhung (Drake, 1979, Pitkin, 1979, Cole, 1987). Diese These konnte 1996 durch den Nachweis von konstanten PTH Spiegeln widerlegt werden (Sowers, 1996). In der Literatur wurden auch niedrige Konzentrationen in der Frühschwangerschaft, die im 2. Trimenon weiter abfallen, um dann im dritten Trimenon wieder anzusteigen beschrieben (Seki, 1991).

Abzugrenzen sind diese physiologischen Konzentrationsveränderungen von einem pathologischen Hyper- und Hypoparathyroidismus in der Schwangerschaft. In tierexperimentellen Studien wurde der maternale physiologische Hyperparathyroidismus tiefergehend an Ratten untersucht, und es zeigte sich bei parathyroidektomierten Müttern eine funktionelle fetale Parathyroidea, die im Stande war, die Calciumkonzentrationen aufrecht zu erhalten. Für den hohen fetomaternalen Konzentrationsgradienten kann PTH nicht alleine verantwortlich sein (Bourdeau, 1990).

Auf der Suche nach Mechanismen der hormonellen Steuerung des Calciummetabolismus und des plazentären Calciumkonzentrationsgradienten, stiess man auf das dem PTH in seiner Struktur ähnelnde PTH related peptide (PTHrP). Das aus dem Feld der Onkologie bekannte Peptid, welches die maligne Hypercalziämie induziert (Broadus, 1988, Vargas, 1992, Wada, 1992), scheint eine wichtige Rolle zu spielen. Während der Schwangerschaft wird es in der fetalen Parathyroidea produziert und in der Plazenta gespeichert. PTHrP wird eine Schlüsselfunktion bei der Aufrechterhaltung des Calciumgradienten und bei der fetalen Mineralisation zugeschrieben (Black, 1996). Die molekulare Verwandtschaft zum PTH lässt es mit seinen Rezeptoren auf Osteoblasten und in den Nierentubuli interagieren, wodurch es einerseits resorptionsfördernd wirkt und gleichzeitig die renale Calciumexkretion hemmt (Fenton, 1991). Sowers et al. wiesen erhöhte Serum Konzentrationen in der Stillzeit nach (Sowers, 1996). Zudem konnte es in der Brustdrüse bei stillenden Wöchnerinnen nachgewiesen werden (Thiede and Rodan, 1988, Ratcliffe, 1992). Die inhibitorische Wirkung des carboxyterminalen Endes des Parathyroid hormone related peptide auf den Knochenabbau wurde in Tiermodellen bestätigt (Fenton, 1994, Cornish, 1997). Es ist wahrscheinlich, dass PTHrP einen suppressiven Effekt auf PTH ausübt, sowie eine Erhöhung des Vitamin D Spiegel bewirkt. In Einzelfällen wurden erhöhte PTHrP Konzentrationen bei Schwangerschaftsosteooporose Patientinnen nachgewiesen (Anai, 1999).

1.2.4 MATERNALER HYPO- UND HYPERPARATHYROIDISMUS

Der maternale Hypoparathyroidismus ist ein seltenes Krankheitsbild in der Schwangerschaft, das durch ein relatives oder komplettes PTH Defizit oder eine Resistenzbildung in den Zielorganen bedingt ist. Der häufigste Grund ist ein Zustand nach Thyroidektomie. Klinisch auffällig wird der Hypoparathyroidismus durch niedrige Serumcalziumkonzentrationen und erhöhte Phosphatkonzentrationen bei normaler Nierenfunktion. Folge ist ein fetaler sekundärer Hyperparathyroidismus und Knochendemineralisierung (Rodin, 1989).

Der mütterliche Hyperparathyroidismus ist ein extrem seltenes Krankheitsbild, von dem unter 100 Fälle in der Literatur berichtet sind. Klinische Manifestationen sind bei normaler Nierenfunktion hohe Calciumkonzentrationen und erniedrigte Phosphatkonzentrationen. Als weitere Komplikationen können Hyperemesis, Schwächegefühl, Nierensteine, Pankreatitis und psychische Störungen auftreten. Hinzu kommen Aborte, Frühgeburten, neonatale hypocalzämische Tetanie oder sogar der Tod des Neugeborenen. Auch bei asymptomatischen Verläufen sollte eine chirurgische Therapie erfolgen (Haram, 1993).

1.2.5 VERÄNDERUNGEN DES CALCITONINSPIEGELS

In Schwangerschaft und Stillzeit finden sich erhöhte Calcitoninkonzentrationen (Stevenson, 1979, Seki, 1991, Haram, 1993). Als physiologische Aufgabe des Calcitonins wurde in der Vergangenheit der Schutz des mütterlichen Skeletts vor Demineralisation in der Schwangerschaft angenommen (Lewis, 1971, Taylor, 1975, Stevenson, 1979).

Tatsächlich bleibt die Rolle des Calcitonins in der Schwangerschaft ungeklärt. Es wird ein placentärer Feedbackmechanismus für Calcitonin angenommen (Balabanova, 1987). Es wird *in vitro* nachgewiesener Weise durch hypercalzämische Zustände in der Plazenta produziert und im Gegenzug unter hypocalzämischen Stimulie abgebaut (Balabanova, 1987).

1.2.6 CALZIUMHOMÖOSTASE IN DER SCHWANGERSCHAFT

Die Schwangerschaft stellt einen grossen substanziellen Stress für die Calziumhomöostase des mütterlichen Organismus dar, weil eine möglichst adäquate Versorgung des Kindes mit Calzium und Mineralien zur fetalen Skelettentwicklung und dessen Mineralisation, aber auch zur Entwicklung des Weichteilgewebes gewährleistet werden soll. Parallel präsentiert sich eine erniedrigte mütterliche Calziumkonzentration durch das ansteigende Plasmavolumen, den konsekutiv vermehrten renalen Plasmafluss und der daraus resultierenden Hypercalzurie, die auch bei Müttern unter reduzierter Calziumdiät nachgewiesen werden konnte (Cross, 1995).

In der Literatur finden sich immer noch unterschiedliche Angaben zu detaillierten Veränderungen des Calziumhaushaltes in der Schwangerschaft, wodurch weiterer Klärungsbedarf bestehen bleibt.

Verifiziert ist, dass insgesamt 30-35g Calzium transplazentär von der Mutter auf den Fetus transferiert werden (Yen, 1994, Nguyen, 1995, Sowers, 1995, Sowers, 1996). Vor allem in der Spätschwangerschaft, in der die Mineralisierung des fetalen Skeletts stattfindet (Heaney and Skillman, 1971), wird zunehmend viel Calzium übertragen. Dabei passieren 250g Calzium pro Tag die Plazentaschranke (Misra and Anderson, 1990). Im dritten Trimester sind es Konzentrationen von 5-8mmol, die die Plazentaschranke durchlaufen (Kent, 1993). Man nimmt an, dass eine Mutter ohne Kompensationsmechanismen ca. 3-4 % ihrer Gesamtknochenmasse verlieren würde (Sowers, 1996). Um diesen möglichen Auswirkungen eines Calziummangels entgegen zu wirken, hat der Organismus verschiedene Strategien entwickelt, um der hohen Calziumnachfrage gerecht zu werden (Prentice, 1994). Es stehen im Wesentlichen drei Kompensationsmöglichkeiten zur Verfügung:

1. Gesteigerte Calziumaufnahme des Körpers, entweder durch gesteigerte intestinale Resorption, oder durch vermehrte orale Zufuhr
2. Reduzierte renale Exkretion durch gesteigerte tubuläre Rückresorption
3. Erhöhter Bone Turnover mit einem resultierenden Netto Verlust an Knochensubstanz (Kent, 1993)

Ein intestinaler Resorptionsanstieg von 20-25% auf 50% der zugeführten Calciummenge lässt sich vor allem im zweiten und dritten Trimester eruieren (Heaney and Skillman, 1971). Die gesteigerte Calciumaufnahme per os unterliegt selbstverständlich der individuellen Diät der Schwangeren.

Tatsächlich werden die mütterlichen Serumspiegel des Calciums, sowie des Phosphats von vielen Autoren als gleichbleibend oder erniedrigt (Seki, 1991), aber von manchen Autoren auch als konstant, bzw. normocalzitär beschrieben (Rodin, 1989, Khovidhunkit and Epstein, 1996). In Verlaufsbeobachtungen fällt die Gesamt-Serum Calciumkonzentration ab, erreicht ein Tief in der Mitte des dritten Trimenon und steigt danach wieder signifikant an. Korrespondierend findet sich eine physiologische Hypoalbuminämie, wodurch die Konzentration des ionisierten Calciums auch aufgrund des steigenden PTHs konstant bleibt (Pitkin, 1985).

Diskrepanzen in Publikationsergebnissen scheinen unter anderem durch Limitationen der herkömmlichen Radioimmunoassays zustande zu kommen, die durch die zirkulierenden inaktiven Parathyroidhormon Fragmente beeinflusst werden (Seki, 1991).

Die fetale Calciumhomöostase wird hingegen vom PTHrP gesteuert. Strittig ist bislang noch die Rolle der Plazenta in der Calciumhomöostase. Entscheidend ist der durch sie aufrecht erhaltene Konzentrationsgradient (Pitkin, 1975). Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass sich der fetale Calciumhaushalt auch bei pathologischer maternaler Calciumhomöostase weitgehend unbeeinflusst zeigt (Bawden and Wolkoff, 1967). Der Fötus befindet sich normalerweise in einer hypercalzämischen Stoffwechsellage (Pitkin, 1985), wobei die Calciumkonzentration in der Nabelschnur höher ist, als die im mütterlichen Serum (Allgrove, 1985).

Unter der Geburt befindet sich das Kind noch in einem Zustand eines funktionellen Hypoparathyroidismus, eventuell kombiniert mit gesteigerten Calcitoninkonzentrationen im Serum. Nach zwei bis drei Tagen kehrt sich dieser Prozess durch die abfallenden Calciumkonzentrationen um (Pitkin, 1975).

1.2.7 VERÄNDERUNGEN DES VITAMIN D-SPIELGELS

Übereinstimmend ist ein Anstieg von 1,25-Dihydroxy Vitamin D, das nicht die Plazentaschranke durchdringt, in der Schwangerschaft belegt (Whitehead, 1981).

Durch die bedeutenden Vitamin D Konzentrationen wird eine intestinale Resorptionssteigerung für Calcium erreicht (Pitkin, 1985, Haram, 1993). 1,25-Dihydroxy Vitamin D Konzentrationen sind hoch in der Frühschwangerschaft (150 pmol/l in 7.SSW) und steigen im Weiteren auf 360 pmol/l nach der 36.SSW, um nach der 6. post partalen Woche auf etwa 100pmol/l abzufallen (Seki, 1991).

Sowohl für das freie als auch für das proteingebundene 1,25-Dihydroxy Vitamin D findet sich ein gradueller Anstieg bereits im ersten Trimester, der sein Peak gegen Ende der Schwangerschaft erreicht. Des weiteren wurde ein drastischer Abfall dieser Substanzen in der zweiten Laktationswoche gefunden (Wilson, 1990).

In Schwangeren, bei denen eine Osteoporose diagnostiziert wurde fanden sich erniedrigte Werte des Vitamins (Smith, 1985, Reid, 1992). Bei der Interpretation der Serumkonzentrationen bleiben allerdings stets die physiologischen Veränderungen des Körpers der Schwangeren zu berücksichtigen.

Im Gegensatz zu oben Gesagtem, wurden in einer tierexperimentellen Arbeit bei Vitamin D-defizitären, graviden Ratten erhöhte Serumcalciumspiegel nachgewiesen, was einen bislang noch unkannten Mechanismus parallel zum Vitamin D- und PTH-Regelkreis mit Auswirkungen auf den Calciumspiegel vermuten lässt (Thomas and Forte, 1982). Ebenfalls gesteigerte Calciumabsorption im Vergleich zu gesunden Ratten wurden in späteren Studien gefunden (Brommage, 1990).

Es ist nachgewiesen, dass es unter maternalen Vitamin D Mangel zu einer gestörten skelettalen Homöostase des Kindes mit reduzierter infantiler Knochenmineralisation kommt, welche im Extremfall in Frakturen gipfeln kann (Pawley and Bishop, 2004).

1.2.8 KNOCHENSTOFFWECHSEL IN DER SCHWANGERSCHAFT

Histologische Untersuchungen haben gezeigt, dass von einer biphasischen Reaktion des Knochens in der Schwangerschaft auszugehen ist (Purdie, 1988). In dieser Studie wurden Knochenbiopsien aus der Frühschwangerschaft (8.-10. SSW) entnommen und mit Biopsien der 38.-40. SSW verglichen. Es fand sich vor allem in der Frühschwangerschaft eine gesteigerte Knochenresorption; in der Spätschwangerschaft befand sich der Knochen in der Formationsphase. Es zeigten sich spärliche Resorptionszeichen und der Knochen unterlag einer schnellen Mineralisierung (Purdie, 1988). Diese Theorie des „biphasischen Gestations-Knochenmetabolismus“ wurde durch die Ergebnisse von Black et al. durch den Verlauf der Knochenmarker untermauert (siehe Kapitel 1.2.9.) (Black, 1996).

Es scheint vor allem der trabekuläre Knochen betroffen (Lamke, 1977, Purdie, 1988, Yamamoto, 1994). Aber auch Studien, die sich der Untersuchung des Knochenstoffwechsels mittels phalangealer QUS näherten, konnten einen signifikanten Abfall der AD-SOS im zweiten und dritten Trimester nachweisen (Aguado, 1998).

1.2.9 KNOCHENDICHTEMESSUNG IN DER SCHWANGERSCHAFT

Während der Schwangerschaft sind die üblichen DXA-spezifischen Messorte an Hüfte und Lendenwirbelsäule ungünstig, gar kontraindiziert, da zum einen die durchaus geringe, aber vorhandene Strahlenexposition die Frucht schädigen könnte, zum anderen der Oberschenkel durch die in der Schwangerschaft physiologischerweise veränderte Stellung nicht korrekt außenrotiert werden kann (Black, 1996).

In Studien, welche DXA Messungen allerdings unmittelbar vor und nach der Schwangerschaft durchführten, fand man eine Reduktion der Knochendichte an der Hüfte um 3,2% und um 4,6% an der Wirbelsäule (Naylor 2000). Pearson et al. fanden einen signifikanten Abfall der BMD an der Wirbelsäule um 1.53%, total hip 1.15% und von 3.9% am Trochanter, nicht aber am Femurhals (Pearson, 2004). In der Liverpoolstudie (n=10) konnte mittels DXA ein Abfall der Knochendichte um 3,5% an der Lendenwirbelsäule und ein Abfall von 2% an der Hüfte im Verlauf der

Schwangerschaft eruiert werden. Messungen fanden hier vor der Konzeption und zeitnah nach Beenden der Schwangerschaft statt (Black, 2000).

Um DXA Messungen während der Schwangerschaft durchzuführen, sollten eher distale Messorte, wie e.g. der Radius gewählt werden, die mit einem korrekt angewandten Uterusschutz als unbedenklich einzustufen sind (Black, 1996).

Yamamoto et al. gelang der Nachweis eines signifikanten Knochendichteabfalls in trabekulärem Knochen mittels DXA und QCT, aber nicht des Knochendichteabfalls in kortikalen Skelettanteilen gemessen mit SPA am Radius (Yamamoto, 1994).

In einer achtjährigen Follow-up-Studie von 13 an Schwangerschaftsosteoporose erkrankten Frauen, mit einem DXA Z-score im von -3,49 LWS und -1,97 an der Hüfte (Mittelwerte) konnten signifikante Wiederanstiege der BMD, vor allem an der LWS, nachgewiesen werden (Phillips, 1998).

Eine gute Alternative ist die in der vorliegenden Studie, nicht zuletzt aus ethischen Gründen, verwendete Methode der QUS, welche bereits von Aguado 1994 in einer prospektiven Studie eingesetzt wurde und als unbedenklich für Mutter und Kind einzustufen ist (Aguado, 1996). Ein wichtiger Aspekt ist die gute Korrelation ($p < 0,0001$) der QUS mit DXA Werten prospektiv gemessen bei schwangereren Frauen (Aguado, 1996). Zudem hat sich die quantitative Ultraschallmessung bei schwangeren Frauen als reproduzierbar erwiesen (Sowers, 1998). Diese Eigenschaften machen sie zu einer geeigneten Methode, um zum einen das Frakturrisiko einzuschätzen und zum anderen den Knochenstoffwechsel der Schwangeren zu untersuchen (Sowers, 1998).

Mittels QUS am Os calcaneus konnte ein signifikanter Abfall des QUS Index um 3,6 % in der 6. Woche post partum im Vergleich zur Baselinemessung in der 16. +/-6. Woche eruiert werden (Sowers, 2000).

1.2.10 BONE MARKER IN DER SCHWANGERSCHAFT

In der Liverpoolstudie fand man unterschiedliche Muster der Resorptions- und Formationsmarker. Die Resorptionsmarker NTX, fPYR und fDpyr waren bereits in der Frühschwangerschaft (signifikante Erhöhung ab der 12. Gestationswoche) erhöht und

stiegen weiter exponentiell bis zur Entbindung. Im Gegensatz hierzu blieben die Formationsmarker BAP, PICP bis zur 22. SSW auf einem präkonzeptionellen Level und stiegen dann, also wesentlich später, bis zur Geburt an (Black, 1996, Black, 2000).

Resorptionsmarker: Für andere Resorptionsmarker wie e.g. die Trätrat-resistente saure Phosphatase, ist ein später Anstieg im dritten Trimester belegt (Cross, 1995). NTX steigt bereits in der Frühschwangerschaft an (Akesson, 2004). Pyridinolin- und Desoxypyridinolin-Konzentrationen sind im dritten Trimester erhöht, für Hydroxyprolin fanden sich keine oder späte Konzentrationsanstiege. Für die Pyridinolin-/Kreatininausscheidung konnte eine Steigerung von 30,5 +/- 1,7 zu Beginn der Schwangerschaft auf 58,3 +/- 6,6 gegen Ende verzeichnet werden (Gallacher, 1994).

Formationsmarker: Da die Konzentration der plazentären Alkalischen Phosphatase zum Ende der Schwangerschaft ansteigt, muss das spezifische Isoenzym des Knochen separat gemessen werden. Das Leberenzym zeigt keine Veränderung (Rodin, 1989).

Knochenspezifische Alkalische Phosphatase ist im dritten Trimester signifikant höher, als in den ersten beiden Trimestern, was einen gesteigerten Knochenstoffwechsel vor allem gegen Ende der Schwangerschaft anzeigt (McMaster, 1964, Rodin, 1989). Neue Studien konnten nachweisen, dass es sich hierbei um die Bone Alkalische Phosphatase handelt, was einem zuvor angenommen, plazentären Ursprung widerlegt (Okesina, 1995).

Osteocalcin Konzentrationen sind niedrig im ersten Trimenon, fallen weiter im zweiten und steigen im dritten Trimester (Seki, 1991). Auch andere Arbeitsgruppen beschrieben niedrige Osteocalcinlevel (Akesson, 2004). Dieser Marker eignet sich nach Meinung mancher Autoren nicht als Knochenmarker in der Schwangerschaft, da messbare Konzentrationen ($>0,2\mu\text{g/l}$) erst unmittelbar nach der Geburt aufzutreten scheinen und daher eine plazentäre Clearance suggeriert wird (Rodin, 1989).

Prokollagen-I-Carboxypeptid weist im ersten und zweiten Trimenon erniedrigte Werte auf, steigt hingegen im letzten Trimenon (Black, 2000).

Die Calziumbilanzierung im Urin ist, bedingt zum einen durch steigende Kreatininclearance, zum anderen durch die gesteigerte intestinale Calciumabsorption, in

der Schwangerschaft grossen Schwankungen ausgesetzt (Black, 1996). Somit ist diese Untersuchung weder als spezifisch, noch als besonders sensitiv anzusehen.

1.2.11 POST PARTALER KNOCHENSTOFFWECHSEL

Es sind mittlerweile einige Studien zur Untersuchung des postpartalen Knochenstoffwechsels durchgeführt worden. Sowers et al. setzten verschiedene Knochenmarker zur Untersuchung des postpartalen Knochenstoffwechsels ein und untersuchten so den Einfluss der Stillzeit auf die Knochendichte (Sowers, 1995).

Sowers et al. zeigten, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Knochenstoffwechselfparametern Osteocalcin, BAP und NTX über eine Zeit von 18 Monaten follow up bei stillenden Frauen, im Gegensatz zu nicht stillenden Frauen besteht. Desweiteren fanden sie einen signifikanten Zusammenhang zwischen Knochenstoffwechsel und dem Wiedereinsetzen der Menstruationsblutung, sowie der Länge der Stillperiode. Nach 18 Monaten hatten sich die Unterschiede nihilisiert (Sowers, 1995). In einer weiteren Studie konnten erhöhte NTX Serumspiegel während der Frühschwangerschaft und niedrige Osteocalcinspiegel nachgewiesen werden, welche ihr Peak während der Stillperiode fanden und ebenfalls mit Beginn der Menses abfielen (Akesson, 2004). Die Knochenresorption, repräsentiert e.g. durch erhöhte ICTP Spiegel, scheint post partum anzusteigen und bleibt während der Stillperiode erhöht. Bei der Konzentrationserhöhung des ICTPs könne es sich nach Meinung der Autoren aber auch um einen Effekt des Kollagenabbaus im Sinne der Uterusinvolution handeln (Yasumizu, 1998).

Pearson et al. fanden einen signifikanten Knochendichteabfall im dritten Stillmonat, mit anschließender kompletter Remission der Knochendichte auf Werte, die vor der Schwangerschaft gemessen wurden (Pearson, 2004). Nachgewiesen wurden Korrelationen der BMD mit BMI und Gewicht der Mütter, aber nicht mit dem Alter, Anzahl der Schwangerschaften, Körpergrösse oder dem Kindsgewicht (Anai, 1996).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Geburt und das Wochenbett als Risikofaktoren für erhöhten Knochensubstanzverlust einzustufen sind. Der Knochensubstanzverlust ist in der Stillperiode grösser als in der Schwangerschaft,

wobei er nach Abstillen stoppt und interessanterweise nicht von der oralen Calciumzufuhr abhängig ist (Prentice, 1998, Smith and Phillips, 1998).

1.2.12 SCHWANGERSCHAFTSOSTEOPOROSE

Schwangerschaftsosteoporose ist im Gegensatz zur postmenopausalen Osteoporose ein relativ seltenes und weitestgehend unbekanntes Krankheitsbild. Die Prävalenz wird derzeit mit 0,4/10.000 angegeben (Smith, 1995). Allerdings ist von einer hohen Dunkelziffer auszugehen (Hellmeyer, 2004). Auch wenn es sich um eine relativ seltene Erkrankung handelt, stellt sie für die betroffenen Patientinnen ein durchaus schweres, nicht selten mit psychosozialen Belastungen verbundenes Krankheitsbild dar (Hellmeyer, 2004).

Erstmals wurde das Krankheitsbild der Schwangerschaftsosteoporose 1947 in der Literatur beschrieben (Burrows and Graham, 1945). 1948 berichteten Albright und Reifenstein über zwei Fälle von jungen Frauen, deren idiopathische Osteoporose sich in der Schwangerschaft verschlechterte (Albright and Reifenstein, 1948). Nordin und Roper beschrieben 1955 das Syndrom der idiopathischen schwangerschaftsassozierten Osteoporose bei vier Patientinnen, die einige Monate post partum eine Reduktion vor allem der vertebrealen Knochendichte, kombiniert mit einer oder mehreren Wirbelkörperfrakturen aufwiesen, was sie auf die während der Schwangerschaft zirkulierenden, erhöht gemessenen, Glukokortikoidspiegel zurückführten (Nordin and Roper, 1955). Insgesamt liegen nur ca. 100 Fallberichte von Patientinnen mit Schwangerschaftsosteoporose vor.

Die genaue Ätiologie der Schwangerschaftsosteoporose ist derzeit noch nicht ausreichend erforscht, ihre Pathogenese bleibt ebenfalls unklar. Von manchen Autoren wird eine genetische Prädisposition vermutet (Peris, 2002). In Studien wurde eine höhere Frakturprävalenz bei Müttern von Frauen mit Schwangerschaftsosteoporose gefunden (Dunne, 1993), und osteopore Knochendichtewerte bei Töchtern von betroffenen Schwangeren festgestellt (Carbone, 1995).

Aufgrund der dennoch gemeinhin ungeklärten Ätiologie etablierte sich der Terminus der „schwangerschafts-assoziierten Osteoporose“. Diese Terminologie passt zu beiden

Ätiologien, auch wenn unbekannt ist, ob das Krankheitsbild durch die Schwangerschaft selbst, oder durch coexistente Faktoren bei prädisponierten Patientinnen ausgelöst wird. Dunne und Smith bekräftigten in ihren Veröffentlichungen die Hypothese des eigenständigen idiopathischen Syndroms (Dunne, 1993, Smith and Phillips, 1998).

Es wird diskutiert, ob die für die primäre Osteoporose beschriebenen Risikofaktoren (siehe Kapitel 1.1.9.3.2.) auch im kausalen Zusammenhang mit schwangerschaftsassoziierter Osteoporose zu sehen sind. Man nimmt an, dass Patientinnen, die sich in einem Zustand bereits erniedrigter Knochendichte befinden, e.g. durch eine präexistente sekundäre Osteoporose, vermutlich besonders gefährdet sind, das klinische Bild einer Schwangerschaftsosteoporose zu entwickeln (Smith, 1995).

Klinik: Typische Symptome sind Schmerzen in Bereich des Hüftgelenks (Carbone, 1995, Funk, 1995), ähnlich einer Coxitis (Smith, 1995), oder heftige, meist lumbale Rückenschmerzen (Reid, 1992, Blanch, 1994, Yamamoto, 1994), deren Ursache dann oft vertebrale Frakturen sind. Folgerichtig kann ein plötzlicher Grössenverlust von einigen Zentimetern resultieren. In schweren Fällen ist eine Verschlechterung des Krankheitsverlaufes nach der Entbindung und während der Stillzeit zu beobachten (Smith, 1995, Hellmeyer, 2004).

Die Krankheit tritt zu 70% (Khovidhunkit and Epstein, 1996) in der ersten Schwangerschaft auf und manifestiert sich vor allem im dritten Trimenon (Dunne, 1993). Das Durchschnittsalter beträgt 27 Jahre (Smith, 1995, Khovidhunkit and Epstein, 1996). Bei diesen Patientinnen ist Stillen kontraindiziert (Smith and Phillips, 1998).

Es wurden bislang keine markanten pathologischen Muster im Routinelabor beschrieben, allerdings sind oft sowohl Calciumhaushalt, als auch calcitropen Hormone tangiert. Neben der empfohlenen Osteodensitometrie und Röntgenuntersuchung, ist die Magnetresonanztomographie eine nützliche diagnostische Maßnahme zum differentialdiagnostischen Ausschluss einer möglichen aseptischen Hüftnekrose bei Coxitis ähnlichen Beschwerden (Smith and Phillips, 1998).

Histomorphometrische Untersuchungen haben gezeigt, dass Patientinnen, die das klinische Bild der Schwangerschaftsosteoporose entwickeln, eine niedrige Peak Bone

Mass und eine geringere skelettale Reservekapazität, verursacht durch akzellerierte Knochenresorption und Bone Remodelling, aufweisen (Blanch, 1994, Yamamoto, 1994).

Therapie: Bislang ist noch keine evidenzbasierte Therapie etabliert. Die in der postmenopausalen Osteoporosetherapie verwendeten Bisphosphonate passieren die Plazenta, sind in der Schwangerschaft deswegen kontraindiziert und noch nicht ausreichend untersucht. Eine relativ gute Prognose wird aber mit einer post partalen Gabe über zwei bis drei Jahre erzielt. Diese Medikamente können auch bei noch nicht abgeschlossener Familienplanung eingesetzt werden. Eine andere angewandte Therapie ist die transnasale Calcitoningabe, sowie eine Therapie mit Teriparatiden.

Ein 2004 publizierter Case Report zeigte ein gutes Outcome von zwei an Osteogenesis imperfecta leidenden Patientinnen, welche vor der Conception eine Langzeittherapie mit Palmidronat erhalten hatten. Bei einem Kind diagnostizierte man jedoch hypocalzämische Serumspiegel und einen bilateralen Pes Equinovarus (Munns, 2004).

Je nach individuellem Risikoprofil ist die prophylaktische Einnahme von 2g Calcium-publizierte zu empfehlende Tagesdosen schwanken zwischen 1200 und 2000mg- viel Bewegung, sowie eine „Knochen-gesunde“ Ernährung anzuraten.

Besonders wichtig erscheint die prophylaktische Therapie bei Hochrisikopatientinnen- e.g. wird immobilisierten und unter Hepatrintherapie stehenden Gravidae eine tägliche, orale Einnahme von 1000-2000 mg Calcium und 800 IU Vitamin D empfohlen (Haram, 1993). Es versteht sich, dass die Dauer der Therapie, sowie die Immobilisationsphase möglichst kurz gehalten werden sollten.

Prognose: Die Prognose der Schwangerschaftsosteoporose ist gut. Symptome verschwinden schnell nach der Geburt. Untypisch ist ein rezidivierendes Auftreten der Symptome in der Folgeschwangerschaft (Smith, 1995). Es ist anzunehmen, dass sich die verlorene Knochendichte im Fall einer Schwangerschaftsosteoporose langsam regeneriert (Funk, 1995, Smith, 1995, Phillips, 1998, Phillips, 2000). Ob eine Restitutio ad integrum möglich ist, bleibt allerdings zweifelhaft.

1.2.13 RISIKOFAKTOREN/ EINFLUSSGRÖSSEN FÜR VERMINDERTEN KNOCHENSTOFFWECHSEL IN DER SCHWANGERSCHAFT

Es existieren Analysen, die eine kausale Beziehung zwischen den für die Osteoporose verantwortlichen Risikofaktoren und dem Knochenstoffwechsel in der Schwangerschaft herstellen.

Allgemeine Variablen wie Grösse der Mutter, Anzahl der Schwangerschaften und die Knochendichte bei Eintritt der Schwangerschaft scheinen prädiktive Faktoren des Knochenstoffwechsels zu sein (Sowers, 2000). Gewicht, gynäkologisches Alter bei Eintritt der Schwangerschaft, Gewichtsverlauf während der Schwangerschaft, sowie Menarchenalter sagten in einer longitudinalen Studie mit 252 amerikanischen Frauen zwar in Subgruppenanalysen Knochendichteverlust voraus, konnten aber nicht als statistisch signifikant bezeichnet werden. Ebenso wenig waren Hypertension, Praeeklampsie, reduzierte Bewegung oder vermehrte Calziumeinnahme mit einer Veränderung der Knochendichte assoziiert (Sowers, 2000).

Es existieren viele Studien, welche sich mit dem Einfluss verschiedener, in der Schwangerschaft einsetzbarer, Medikamente auf die Knochendichte beschäftigen.

Die zur Thromboembolieprophylaxe in der Vergangenheit häufig verwendete Heparintherapie, welche ihre Begründung als Alternative zu Warafin in dessen teratogener und hämorrhagischer Wirkung fand, konnte zu einem osteopenen (Ageno, 2004) oder gar osteoporotischen Zustand führen. Patientinnen, welche mit unfraktioniertem Heparin, welche heute nicht mehr als Mittel der Wahl gelten, therapiert wurden, konnten als Hochrisikopatientinnen für die Entwicklung einer schwangerschafts-assoziierten Osteoporose eingestuft werden (Robin, 1999). Die Inzidenz einer schwangerschafts-assoziierten Osteoporose wird auf 2,2% geschätzt wird (Dahlman, 1993). Meistens traten durch Heparin verursachte Knochendichteaffektionen nach Leigzeittherapie (über 19 Wochen) und hohen Dosen (über 20.000IU/d) auf (Nelson-Piercy, 1997). Es wurden aber auch Fälle bei Einnahme von nur 7.500 IU/d über 7 Wochen berichtet (Dahlman, 1993). 17% der mit Heparin therapierten Patientinnen wiesen in einer Untersuchung bereits eine Woche nach Geburt radiologisch sichtbare Osteopenie der Wirbelsäule und Hüfte auf, 3% erlitten unter in der Dosis

variierendem Heparin multiple Wirbelkörperfrakturen. 6-12 Monate post partum zeigten 70% sich erhohlende Werte (Dahlman, 1990). Barbour et al. konnten 1994 in der ersten prospektiven Studie, wenn auch von geringer Fallzahl, bei ungefähr einem Drittel der Probandinnen unmittelbar post partum einen Knochendichteabfall von $\geq 10\%$ mittels DXA am proximalen Femur im Vergleich zur Ausgangsmessung nachweisen (Barbour, 1994). Der Mechanismus der heparininduzierten Knochendichteverminderung ist bislang immer noch unbekannt. Wahrscheinlich ist der interaktionär reduzierte Vitamin D3 Spiegel hauptverantwortlich, welcher eine gestörte intestinale Calciumresorption induziert. Angenommen wird auch eine direkte hemmende Wirkung auf Osteoblasten und im Gegensatz dazu eine stimulierende Wirkung auf Osteoklasten, sowie eine mit Calciumionen komplexbildene Eigenschaft als Chelator (Nelson-Piercy, 1997). Die in der heutigen Praxis verwendeten niedermolekularen Heparine haben nachweislich keinen Einfluss mehr auf die Knochendichte, wodurch sich ein Schwangerschafts-assoziiertes Osteoporoserisiko ausschliesst.

Langzeit Magnesium-Sulfat Therapie, in der Vergangenheit bei vorzeitigen Wehen angewandt, führte zu Hypocalziämie und Hypocalziurie und konnte mütterliche Mineralisierungsstörungen hervorrufen. Beispielsweise gibt es Fallberichte einer bilateralen Os Calcaneusfraktur im Wochenbett nach Drillingsschwangerschaft (Levav, 1998). Allerdings sind Langzeittokolysen nicht mehr AWMF Leitlinien konform und gelten heute als obsolet.

Immobilisation ist als pathogenetischer Faktor der Osteoporose hinreichend bekannt (Del Puente, 1996, Roberts, 1998). Während der Schwangerschaft kann unter bestimmten Umständen zur Prävention von Frühgeburten, z.B. bei Cervixinsuffizienz oder Plazenta praevia, eine temporäre Bettruhe indiziert sein. Immobilisation und Gravidität sind somit simultane Aggressoren des maternalen Knochenstoffwechsels und Bettruhe ein Risikofaktor für die Entstehung der Schwangerschaftsosteoporose.

Dahlman fand 1992 eine erniedrigte Calcitoninkonzentration, welche ebenfalls im Zusammenhang mit den niedrigen Calciumwerten stehen könnte.

Auch nehmen gewisse Stoffwechselveränderungen Einfluss auf die Calciumhomöostase. Präeklampsie ist assoziiert mit Hypocalziämie und Diabetes

mellitus und steht zudem im Zusammenhang mit chronischen Hypomagnesiämien, welche einen Hypoparathyroidismus mit konsekutiver Hypocalziämie in Mutter und Kind erzeugen können (Haram, 1993).

1.3 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Diese longitudinale prospektive Studie untersucht den Einfluss der normalen Schwangerschaft auf den Knochenstoffwechsel der Frau.

Die vor diesem Hintergrund aufgestellten Forschungsfragen lauten:

Primäre Forschungsfrage:

1. Inwieweit verändert sich der QUS-Parameter „Amplitude-dependent speed of sound“(AD-SOS) im Verlauf der normalen Schwangerschaft?

Sekundäre Forschungsfragen:

2. Inwieweit verändert sich der QUS- Parameter „Ultrasound bone profil index“ (UBPI) im Verlauf der normalen Schwangerschaft?
3. Verändern sich die Knochenformationsmarker „knochenspezifische alkalische Phosphatase“ (BAP) und „Prokollagen-TypI-N-terminales Peptid“ (PINP), sowie die Resorptionsmarker „Carboxy-terminales Telopeptid des TypI-Kollagens“ (CTX) und „I-carboxyterminales Telopeptid“ (ICTP) im Serum im Verlauf der Schwangerschaft?
4. Besteht eine Korrelation zwischen den analysierten Ultraschallparametern AD-SOS, UBPI und den Knochenstoffwechselmarkern BAP, PINP, CTX oder ICTP?
5. Findet eine postpartale Veränderung des Knochenstoffwechsels statt?

2 MATERIAL UND METHODE

2.1 STUDIENDESIGN

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive, longitudinale Studie. Sie wurde entsprechend den Auflagen der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.2 STUDIENPOPULATION UND AUSWAHLKRITERIEN

Es wurden 60 gesunde kaukasische schwangere Frauen, die sich im in der geburtshilflichen Abteilung der Philipps-Universität Marburg im Rahmen der Schwangerschaftssprechstunde vorstellten, in die Studie eingeschlossen.

Voraussetzung für die Teilnahme war eine schriftliche Einverständniserklärung der Patientin nach Aufklärung durch den Prüfarzt, sowie eine maximal 17 Wochen vorangeschrittene Schwangerschaft.

Eine weitere Bedingung war ein mentaler Zustand, der es der Patientin ermöglichte Sinn und Konsequenzen der Studie zu verstehen, sowie eine ausreichende Kooperationsbereitschaft seitens der Probandin.

Als Ausschlusskriterien galten Krankheiten mit Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel, wie Hyperparathyroidismus, Rheumatoide Arthritis, Nierenerkrankungen, Anamnese einer Schilddrüsenerkrankung und Anorexia nervosa. Frauen, die Heparin, Bisphosphonate, SERM's, Teriparatid, Calcitonin, Strontium, Flouride, Calcitriol oder Cortison einnahmen wurden ebenfalls nicht in die Studie eingeschlossen.

2.3 STUDIENABLAUF

Die Probandinnen durchliefen insgesamt drei Untersuchungen, bei denen jeweils eine Blutentnahme zu Bestimmung der Knochenstoffwechselfparameter und eine phalangeale Ultraschallmessung durchgeführt wurde. In neun Fällen fand auf Wunsch der Patientin zusätzlich eine 4. Untersuchung mit QUS Messung post partum statt. Die Zeitpunkte wurden den entsprechenden Trimenon zugeordnet, wobei die zeitlichen Intervalle wie folgt definiert wurden:

1. Trimenon: 8.-17. Woche
2. Trimenon: 20.-24. Woche
3. Trimenon: 28.-38. Woche

Zur Rekrutierung der Patientinnen fand zunächst eine Aufklärung über den genauen Studienablauf statt, welche von einer schriftlichen Einwilligung gefolgt war.

Visit 1: Alle Probandinnen füllten nach Einschluss in die Studie einen detaillierten Fragebogen zur Erfassung typischer Osteoporoserisikofaktoren und allgemeinen Lebensbedingungen aus (siehe Anhang).

Nach Erhebung einer ausführlichen Anamnese wurde eine körperliche Untersuchung und eine Erhebung der Basisdaten, einschliesslich Grösse und Gewicht durchgeführt. Das exakte Schwangerschaftsalter wurde im Rahmen einer Ultraschalluntersuchung mittels Scheitel-Steiss-Länge des Embryos bestimmt, um eine präzise Angabe des Messzeitpunktes für die phalangeale Messung zu erhalten. Lag das Gestationsalter in dem zuvor definierten Rahmen, so konnte danach die erste QUS Messung (morgens zwischen 8-10 Uhr) an den Phalangen II-V durchgeführt und eine Blutprobe zur Bestimmung der Laborparameter entnommen werden.

Visit 2 und 3: Die Probandinnen wurden zur gleichen Tageszeit einbestellt und QUS Messungen, sowie die Blutentnahme wurden wiederholt, ebenso fand eine erneute

Dokumentation des gesundheitlichen Zustands der Schwangeren statt. Im Folgenden werden die durchgeführten Messungen detailliert beschrieben.

2.4 QUANTITATIVE ULTRASCHALLSONOGRAPHIE (QUS)

2.4.1 GERÄTEANGABEN

Zur quantitativen Ultrasonometrie wurde das Modell „Bone Profiler BP01“ der Firma IGEA S.r.l, Italia verwendet (Abbildung 3). Der vorgeschriebene Arbeits-Temperatur-Bereich beträgt 10°C-30°C und wird im Studienzentrum mit konstanter Raumtemperatur eingehalten. Der Bone-Profiler hat eine Grösse von 36x48x32 cm bei einem Gewicht von ~11kg und ist somit portabel. Das Programm ist Windows™ basierend. Die als Caliper bezeichnete Messvorrichtung besteht aus zwei beweglichen Schenkeln, die jeweils eine Schallsonde mit Sender bzw. Empfänger enthalten. In den 16 mm breiten Ultraschallsonden befinden sich als wesentliche Elemente Zirkoniat-Titan Kristalle mit einem Durchmesser von 12mm. Auf Grundlage des piezoelektrischen Effekts senden diese Kristalle alle 102,4µs nach Stimulation durch elektrischen Strom mechanische Energie in Form von Ultraschallwellen mit einer Frequenz von 1,25 MHz und einer Energie von 1,8 m W/cm² aus.



Abbildung 3: Messgerät „Bone Profiler“

2.4.2 DURCHFÜHRUNG DER MESSUNG

Zur Durchführung der Messung wurde die Studienteilnehmerin auf einen Stuhl vor dem Untersucher positioniert. Wichtig ist hierbei eine bequeme Sitzhaltung, da durch Bewegung auftretende Artefakte den Messvorgang verfälschen können. Alle Messungen wurden standardisiert und von demselben Untersucher durchgeführt.

Zu Beginn der Messung ermittelt das Gerät die Geschwindigkeit, mit der die Ultraschallwelle das Weichteilgewebe durchquert. Dazu wird das Kopplungsmedium, ein handelsübliches Ultraschallgel, auf die beiden Sonden und auf die Haut der Probandin aufgetragen, um eine gute Kopplung zu erhalten und den Effekt der Totalreflexion zu vermeiden. Es ist darauf zu achten, dass die Sonden nach dem Auftragen des Gels nicht miteinander in Berührung kommen, um die Bildung von Luftblasen an der Sondenoberfläche zu vermeiden. Benutzte die Patientin eine Fettcreme oder hatte sie kalte Hände, wurde sie zuvor gebeten sich die Hände mit warmen Wasser und Seife zu waschen.

Der Caliper wurde zur Weichteilgewebmessung auf der intermetakarpalen Fläche zwischen Pollux und Index positioniert. Die integrierte Feder des Calipers übt den hierbei nötigen Druck auf das Gewebe aus. Nach Abschluss der Weichteilgewebmessung muss die Option „Knochengewebe“ betätigt werden, um zur Messung der Phalangen II-V überzugehen. Hierzu werden, so dies anatomisch möglich ist, die Finger der nicht dominanten Hand gemessen. Allerdings gibt es bei Messung der dominanten Hand keinen signifikanten Unterschied (Wüster, 1995). Der Caliper wurde, wie in Abbildung 4 illustriert, auf der distalen Metaphyse der proximalen Phalanx des ersten zu messenden Fingers positioniert, wobei die Achsenrichtung der Sonden stets senkrecht zur Längsachse des Fingerknochens stehen sollte. Die Positionierungshilfe, ein kleiner tangential zur Phalanx stehender Stift, wurde eingesetzt, um einem Abrutschen nach palmar entgegenzuwirken.

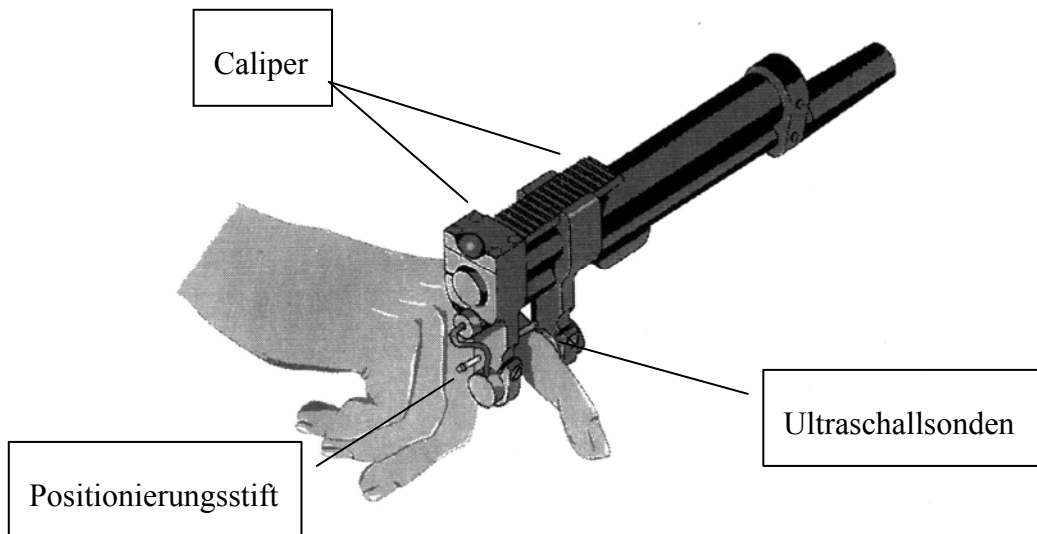


Abbildung 4: Caliper mit Ultraschallsonden

Um eine Komprimierung des Gewebes zu erzielen und eventuelle Ödeme zu erleichtern wurde mit dem Schieber ein leichter Druck ausgeübt, bevor der Caliper freigegeben wurde und die innere Feder einen konstanten Druck übernehmen konnte. Experimentell lässt sich durch leichtes Drehen des Calipers um die Fingerlängsachse die Signalübertragung beim Durchqueren des Knochens optimieren.

Die Dauer der Ultraschallmessung betrug durchschnittlich etwa 10 Minuten.

2.4.3 PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN DER ULTRASCHALLDIAGNOSTIK

Ultraschallwellen sind mechanische Schwingungen molekularer Strukturen (Braun, 1983), die sich in einer rektilinearen Weise fortsetzen (Wüster, 1995). Die in der medizinischen Diagnostik verwendeten Longitudinalwellen, mit einer Frequenz von 1-10 MHz, folgen der Ausbreitung des Schalls. Schallwellen sind periodische Verdichtungen und Verdünnungen von Materie.

Die stoffspezifischen Eigenschaften einer Materie stehen im physikalischen Zusammenhang mit der Elastizität und Dichte und werden durch folgende Gleichung beschrieben werden:

$$\mathbf{E} = \mathbf{k} \rho$$

Wobei gilt: E=Elastizitätsmodul, k=Materialkonstante (assoziiert mit Mikroarchitektur und Ermüdbarkeit des Knochens), ρ = Dichte des Materials.

Allgemein ist die Schallgeschwindigkeit(v) einer Ultraschallwelle ein Produkt aus Wellenlänge(λ) und Frequenz(f):

$$v = \lambda f$$

Innerhalb des menschlichen Körpers breitet sich Ultraschall jedoch in Abhängigkeit von Dichte und Elastizität der durchschallten Gewebearten mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten aus. Diese charakteristische Ausbreitungsgeschwindigkeit v berechnet sich nach der Gleichung (Nicholson and Bouxsein, 2000):

$$v = \sqrt{E/\rho}$$

Der Elastizitätsmodul (E) gibt die Widerstandsfähigkeit gegen Deformation wieder und hat für Knochen einen Wert von ca.1700-1900 kp/mm². Ultraschall durchdringt also ein dichtes Gewebe mit höherem biomechanischen Widerstand, wie z.B. Knochen schneller als ein weniger dichtes (z.B.: Flüssigkeit oder osteoporotischen Knochen). Daraus resultiert die Geschwindigkeitsabnahme in Knochen mit vermindertem Mineralgehalt.

Beim Durchdringen von Materie erzeugen Ultraschallwellen unterschiedliche physikalische Phänomene, von denen Absorption, Streuung, Brechung und Reflexion zu erwähnen sind.

An Grenzflächen verschiedener Medien, charakterisiert durch unterschiedliche physikalische Eigenschaften, wie Dichte und spezifische Ausbreitungsgeschwindigkeit, finden *Reflexion und Brechung* statt.

Der grösste Energieverlust der Welle entsteht durch *Absorption*, hervorgerufen durch innere Reibung im Ausbreitungsmedium, welche verknüpft ist mit einer Umwandlung von Bewegungs- in Wärmeenergie. Der Absorptionskoeffizient β ist abhängig von der Eigenschaft des biologischen Gewebes und von der Frequenz der Schallwelle. Im Knochen findet sich eine quadratische Zunahme der Absorption mit der Frequenz, im Weichteilgewebe findet sich hingegen ein linearer Zusammenhang.

Ein Mass für die Schallabsorption im Gewebe ist die Halbwertschichtdicke, die die Strecke des Gewebes angibt, nach der die Hälfte der Energie verbraucht ist. Knochen hat beispielsweise eine sehr geringe Halbwertschichtdicke von 0,23 cm. In einer Knochentiefe von 2,3 cm stehen nur noch etwa 1/1000 der ursprünglichen Energie zu Verfügung (Braun, 1983).

Akustische Grenzflächen innerhalb eines Gewebes weisen eine rauhe Beschaffenheit auf, wodurch das Phänomen der *Streuung* entsteht. Es handelt sich um eine Abspaltung von Teilwellen, welche nicht im Reflexionswinkel reflektiert werden. Die Ultraschallwelle erfährt demnach auf ihrem Weg eine *Schallabschwächung*, durch Reflexion, Absorption und Streuung, wodurch sie an Energie und Amplitude verliert.

Die aufgezeigten physikalischen Veränderungen geben dem Untersucher Aufschluss über die Mikroarchitektur und biophysische Eigenschaften des Knochens. Im Osteosonogramm findet dieser Prozess im A-Mode (A=Amplitude) sein graphisches Pendant. Die von der Ausgangslinie ausgehenden Amplitudenzacken stellen dabei die Echos da, deren Intensität durch die Amplitudenhöhe gekennzeichnet ist (Heaney, 1989, Gluer, 1992).

2.4.4 ERZEUGUNG DER ULTRASCHALLWELLEN

Die Erzeugung der Ultraschallwellen erfolgt auf der Grundlage des piezoelektrischen Effekts. Darunter versteht man die Eigenschaft spezieller polykristalliner Materialien, wie Titan oder Zirkonat, elektrische Schwingungen in mechanische zu transformieren. Der positive Anteil der elektrischen Schwingung bewirkt eine Ausbreitung, der negative Anteil ein Zusammenziehen des Kristalls in der Sonde, die auch Transducer genannt wird. Die so entstandene mechanische Schwingung wird durch einen vorgeschalteten Dämpfungskörper auf eine Impulsdauer von 2-3 Perioden reduziert, um das Nachschwingen des piezoelektrischen Materials zu verhindern.

Dieser Effekt ist umkehrbar, das heißt, die den Kristall erreichende mechanische Bewegung kann von diesem wieder in elektrische Schwingungen umgewandelt werden. Die Bedeutung des piezoelektrischen Effekts liegt somit sowohl in der Erzeugung, als auch im Empfangen von Schallwellen. Zu sagen bleibt, dass die Impulsdauer für gewöhnlich im Mikrosekunden Bereich liegt und somit im Vergleich zur Empfangsdauer außerordentlich kurz ist. Eine gewisse von der Ultraschalltechnik ausgehende Faszination ist sicherlich in der Tatsache begründet, dass sich diese ohne grossen Aufwand bei fehlender Invasivität durchführen lässt (Braun, 1983, Struve, 1988).

2.4.5 ULTRASCHALLPARAMETER

Nacheinander wurden AD-SOS und UBPI für Phalanx II-V gemessen. Die erhaltenen Werte stellen von der integrierten Software errechnete Mittelwerte aller vier Finger dar.

2.4.5.1 AD-SOS (=AMPLITUDE DEPENDENT SPEED OF SOUND)

In vorherigen Studien hat sich der Ultraschallparameter Ad-SOS als valide Methode zur Differenzierung zwischen gesundem und osteoporotischem Knochen erwiesen (Pluskiewicz and Drozdowska, 1998, Reginster, 1998).

Die Transmissionszeit, das heißt die Zeit, in der die Ultraschallwelle den zu untersuchenden Messbereich komplett durchdrungen hat, bezeichnet man als Schallleitungsgeschwindigkeit (SOS). Sie besitzt die Einheit [m/sec]. Erstmals validiert wurde dieser quantitative Parameter von Lusenti et al. (Lusenti, 1994).

Die Laufzeit, dessen Zeitspanne mit einer kristallinen Hochfrequenzuhr gemessen wird, gibt die Zeitspanne vom Aussenden der ersten Ultraschallwelle bis zum Empfang des ersten Signals an. Danach wird der Durchmesser der Phalanx durch die Transmittersonde bestimmt.

Erreicht ist die Transmissionszeit, wenn die Welle erstmalig den Triggerpunkt, eine vorgegebene Amplitudenschwelle von 2 mV, überschreitet. Der vertikale Triggerbalken sollte bei jeder Messung möglichst den ersten Kurvenscheitelpunkt auffinden. Die Geschwindigkeit ist somit amplitudenabhängig und wird als AD-SOS=Amplitude dependent speed of sound bezeichnet.

Erst, wenn die Transmissionszeit exakt gemessen wurde, kann das Gerät die Geschwindigkeit als Quotient aus gemessener Zeitspanne(t) und Abstand(D) zwischen den beiden Transducern und nach folgender Formel berechnen:

$$v \text{ [m/sec]} = t[\text{sec}] / D[\text{m}]$$

Mögliche Einflüsse des den Knochen umgebenden Weichteilgewebes gehen als Korrekturfaktor, ermöglicht durch die zuerst durchgeführte Weichteilmessung, in die finale Berechnung der Ultraschallgeschwindigkeit nach der folgenden Formel ein:

$$\frac{xb}{tb} = \frac{x - (s1 - s2)}{tx - (t1 + t2)}$$

Dabei gilt: xb : Dicke des Knochens ohne Überlagerung des Weichteilgewebes; tb : Zeit zum Durchdringen des Knochens; x : gesamte Strecke (Knochen und Weichteilgewebe); tx : Zeit zum Durchdringen von Knochen und Weichteilgewebe; $s1$ und $s2$: Anfangs- und Endpunkt des Weichteilgewebes; $t1$ und $t2$: Transmissionszeiten durch das Weichteilgewebe (Njeh, 1997).

Die folgende Abbildung 5 verdeutlicht den graphischen Verlauf einer Ultraschallwelle, nach Erreichen des Triggerlevels. Auf der x-Achse ist die Zeit in μs , auf der y-Achse die Amplitudenhöhe in mV angegeben.

Die Normwerte der AD-SOS liegen bei prämenopausalen Frauen bei $2032,1 \pm 50$ m/sec, für postmenopausale Frauen bei $1921,0 \pm 87,3$ m/sec (Pluskiewicz and Drozdowska, 1998). In einer von Wüster et. al. durchgeführten Studie liegt der Durchschnittswert 20-29 jähriger Frauen bei 2106 ± 84 m/sec, der 30-39 jähriger bei 2096 ± 84 m/sec und der 40-49 jähriger bei 2067 ± 83 m/sec (Wüster, 1995).

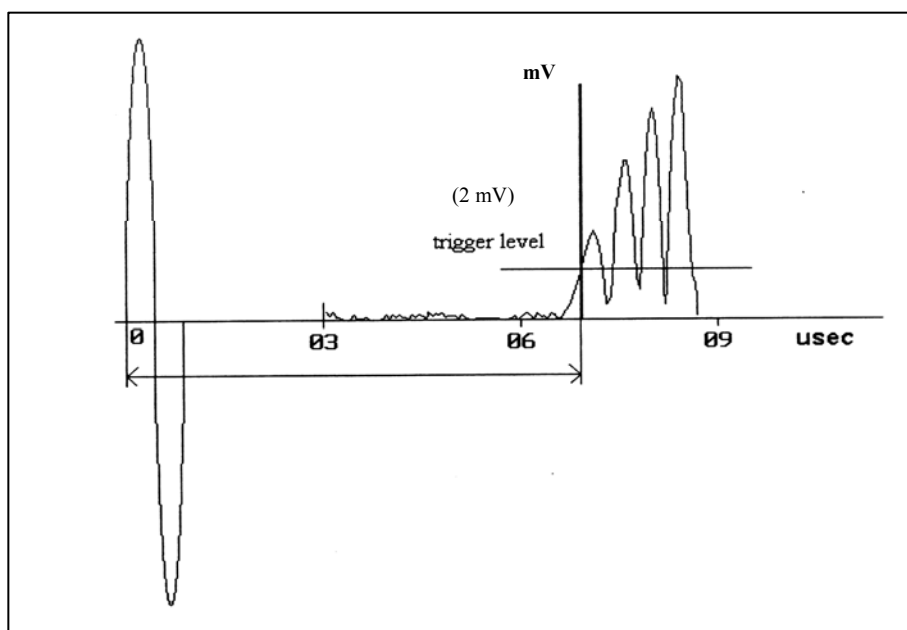


Abbildung 5: A-Mode Ultraschallwelle

2.4.5.2 UBPI (ULTRASOUND BONE PROFILE INDEX)

Summationssignale besitzen ein charakteristisches Muster, welches sich mit den Materialeigenschaften des Knochens verändert. Sie enthalten also zusätzliche Informationen über Morphologie und energetische Eigenschaften des Knochens.

In Abbildung 6 sind beispielhaft charakteristische Summationspotentiale illustriert:

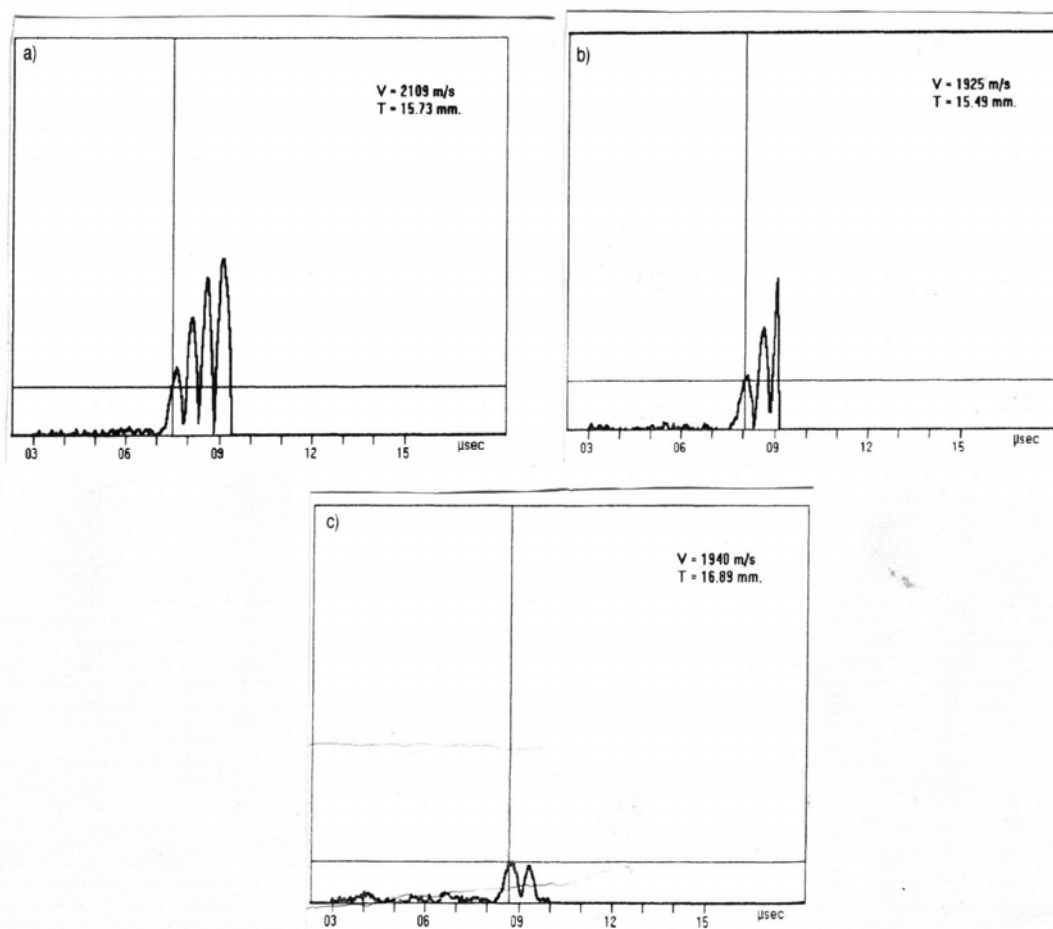


Abbildung 6: Summationspotentiale im A-Mode: a) 52jährige gesunde postmenopausale Frau, b) 73jährige gesunde Frau c) 59jährige Frau mit manifester Osteoporose; v= SOS, T (Thickness)=Phalanxdiameter

Mit dem UBPI, erstmals in der Phos-Studie validiert, steht ein qualitativer Parameter zur Verfügung, welcher eine spezifische Interpretation des empfangenen Signalmusters erlaubt, da er die charakteristischen Veränderungen des Signalmusters analytisch auswertet (Wüster, 2000). Für UBPI konnte eine gute Sensitivität und Spezifität in der Diskriminierung zwischen hüftfrakturierten und gesunden Patientinnen einer Altersklasse nachgewiesen werden (Mussolino, 1997).

In die exakte mathematische Analyse der empfangenen Echos gehen ein:

- die maximale Amplitude des Signals
- die fast wave amplitude (=FWA)[mV], welche beide Rückschlüsse auf die Elastizität des Knochens zulassen
- die Schärfe oder Dynamik des Signals (DSY) [$\text{mV}/(\eta\text{s}^2)$], bezeichnend für strukturelle Homogenität
- die Energie des Signals (EN) [$\text{V}^2 * \mu\text{s}$], definiert als Integral unter der Kurve
- sowie der Zeitrahmen [ηs], welcher für die kortikale Übertragung steht.

Es werden zusätzlich Peaks unterhalb des Triggerlevels von 2mV, sowie die Zeit bis zum Erreichen des Triggerlevels im Weichteilgewebe berücksichtigt (Lusenti, 1994). Auch die Anzahl der Peaks und die Steilheit des Anstiegs der einzelnen Echos, wobei ein optimaler Anstiegswinkel 30° beträgt, gehen in die Analyse ein.

Bei Durchführung der Messung müssen diese Einflussfaktoren beachtet werden, um ein reproduzierbares Messergebnis zu erzielen. Durch Rotation um die phalangeale Längsachse lässt sich die Kurve des Summationspotentials im individuellen Fall optimieren.

Die Eigenschaften der Kurve werden nochmal in Abbildung 7 veranschaulicht.

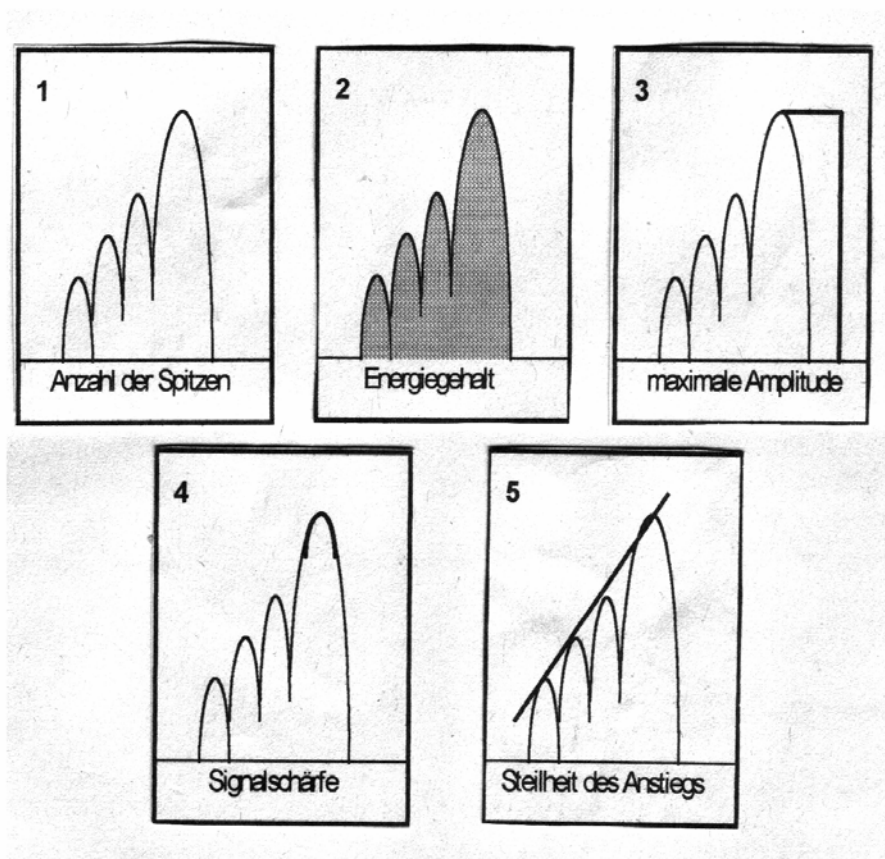


Abbildung 7: Qualitäten der Ultraschallwelle

2.4.6 KALIBRIERUNG DES DENSITOMETERS

Zur Qualitätssicherung wurden vor jeder Messung Kalibrierungszyklen durchgeführt.

Hierzu wurde ein Einheitsphantom, ein homogener Kunststoffblock mit definiertem BMD-Wert und einer definierten AD-SOS von 2760 m/s, an den Markierungen A und B, gekoppelt durch Gel, zwischen den Calipersonden platziert und je dreimal gemessen.

2.4.7 QUALITÄTSSICHERUNG

Eventuelle Funktionsstörungen oder Abweichungen in Bezug auf eine korrekte Funktionsweise werden im Rahmen der Qualitätskontrolle vom Gerät in den verschiedenen Mess- und Kalibrierphasen eigenständig festgestellt. Die praktische Durchführung gleicht jedoch dem des Kalibriervorgangs.

Hierzu wird eine direkte Kontrolle der Geschwindigkeit mit der die Ultraschallwellen das Plexiglas passieren und eine Überprüfung des Kalibrierzustands durchgeführt. Ein zweiter Test kontrolliert die Schwingungsweite der grafischen Kurve, welche unter den Bedingungen der Plexiglasmessung unter einem bestimmten Minimalniveau liegen muss. Hierdurch lassen sich schon kleinste Verschlechterungen des Ultraschallsignals, die mit einer Minderung des Wirksamkeitsgrades der Sonden zusammenhängen, ermitteln. Auch zur Überprüfung der Sondenleistungsfähigkeit existiert ein gesonderter Test in der Software des Bone Profilers. Mit Hilfe der Qualitätssicherung kann die ordnungsgemäße Eichung des Bone Profilers periodisch kontrolliert werden und liefert somit eine Qualitätsgarantie für die durchzuführenden Untersuchungen.

2.4.8 PRÄZISION

Die Berechnung der Präzision erfolgt nach den Richtlinien der FDA (Food and Drug Administration) und wird als Variationskoeffizient in Prozent ausgedrückt.

Dabei gilt: $VK \% = (\text{Standardabweichung/Mittelwert}) * 100$

Es wurden Abweichungen von +/- 2 % akzeptiert. Zur Präzision in vitro wurden mehrere aufeinander folgende Messungen am Phantom durchgeführt, in vivo wurden innerhalb eines Tages mehrere Probanden öfter hintereinander gemessen. In Studien mit grosser Fallzahl konnte eine intraobserver Präzision von 0,49% und eine interobserver Präzision von 0,42% erzielt werden (Pluskiewicz and Drozdowska, 1998). In einer Präzisionsstudie betrug diese 0,71 +/- 0,05% mit einer Reproduzierbarkeit von 0,95 +/- 0,006% (Reginster, 1998).

2.5 MESSWERTINTERPRETATION

Die erhaltenen Messwerte wurden in m/sec und Dezibil/MHz als Absolutwerte angegeben und auch als selbige ausgewertet.

In grossen Studien bestimmte man für die Ultraschallmessung an den Phalangen zur Knochendichtemessung mittels DXA am Schenkelhals äquivalente Werte. Als osteoporotisch wird für AD-SOS ein T-score von -3,2 SD angesehen, der einer Geschwindigkeit von 1890 m/sec entspricht. Für UBPI liegt dieser Wert bei 0.38 entsprechend einem T-score von -3,14 (Wüster, 2000). Die Evaluation, ausgedrückt in vom Gerät kalkulierten T- und Z-Werten, im Verhältnis zu jeweiligen implementierten Referenzkurve, angegeben in +/- SD, erfolgte bei dieser Auswertung nicht, da diese zu einer Missinterpretation durch den Vergleich mit entsprechenden DXA T- bzw. Z-Werten führen würden.

2.6 LABORCHEMISCHE PARAMETER

2.6.1 BLUTPROBENERSTELLUNG UND AUFARBEITUNG

Zu allen Messzeitpunkten wurde den Patientinnen mittels herkömmlicher Venenpunktionstechnik circa 10 ml Blut aus der Vena cubitalis unter Verwendung eines geschlossenen Blutentnahmesystems (S-Monovette Art.-Nr. 02.1388, Fa. Sarstedt AG&Co.) entnommen. Die Blutentnahmen erfolgten nüchtern zwischen 8.00 und 10.00 Uhr. Die Probandinnen wurden bei den Folgemessungen möglichst zur selben Uhrzeit einbestellt, um intraindividuelle Schwankungen der Werte zu vermeiden.

Die Serumröhrchen wurden unmittelbar nach der Blutentnahme im Hormonlabor der Universitätsfrauenklinik Marburg 10 Minuten mit 2000 U/min (bei Raumtemperatur) zentrifugiert. Der Serumüberstand wurde in je zwei 1,5ml Cups (Eppendorf®-Reaktionsgefäß 3810) gefüllt und bei -80°C gelagert. Am Ende der Studie wurden die Proben von 49 Studienteilnehmerinnen weiter verarbeitet.

2.6.2 LABORPARAMETER

Die Auswahl der verwendeten Knochenmarker erfolgte nach drei Majorkriterien:

1. Der Knochenmarker sollte nachgewiesenerweise Veränderungen des Knochenmetabolismus, die mit Alterationen in der Histomorphometrie und in der Calciumkinetik einhergehen, anzeigen
2. Serumkonzentrationen der zu analysierenden Substanz, sollte bei high turnover Zuständen, e.g. Hyperparathyroidisms, Morbus Paget, Hyperthyroidismus, deutlich erhöht sein (Duda, 1988, Ebeling, 1992, De La Piedra, 1994, Alvarez, 1995, Calvo, 1996)
3. Serumkonzentrationen der zu analysierenden Substanz sollten bei Zuständen erniedrigten Knochenumsatzes (low turnover), e.g. unter antiresorptiver Therapie, erniedrigt sein (Horgan, 1990, Prestwood, 1994, Bonde, 1995, Randall, 1996, Ebeling, 2001)

In der vorliegenden Arbeit wurden daher folgende Knochenumbaumarker analysiert:

N-terminales-TypI-Kollagen Propeptid (intact PINP) und knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) als zwei Vertreter der Formationsmarker, I-carboxyterminales Telopeptid (ICTP) und CTX (Cross laps) als zwei Marker der Knochenresorption.

2.6.2.1 PROCOLLAGEN-I- N-TERMINAL PROPEPTIDE (INTACT PINP)

Die Serumkonzentration des C-terminalen Propetids des TypI-Kollagens spiegelt die osteo- und fibroblastäre Synthese von neuem Kollagen wieder (Ebeling, 1992, Melkko, 1996). Im Gegensatz zu PICP ist PINP zum Anzeigen von Knochenstoffwechselveränderungen geeigneter (Ebeling, 2001).

2.6.2.2 RADIOIMMUNO-ASSAY

Die quantitative Bestimmung des Procollagen (intact PINP) im Serum erfolgte im Handansatz mittels Radioimmuno-Assay RIA (Procollagen intact PINP J125, Fa. ADL-Vertriebs-GmbH, 79111 Freiburg).

Die zu analysierende Probe wurde mit PINP-Hasen-Antiserum und 125J-markiertem PINP gemischt.

Dann wurde die Probe für 2 Stunden bei 37°C inkubiert und danach mit ICTP-Trennreagenz, welches den zweiten Antikörper in kovalenter Bildung an einem Festpartikel enthält, versetzt. Nach einer 30minütigen Inkubationszeit bei Raumtemperatur erfolgte die Zentrifugierung für 30 Min. bei 2000 x/g und 4-20°C. Der Überstand wurde verworfen und die Radioaktivität des Sediments im Gammacounter (Multi-Kristall-Gammazähler LB2111, Fa. Wallac Distribution GmbH, 79111 Freiburg) gemessen. Sie verhält sich umgekehrt proportional zur intact PINP-Konzentration der Testsubstanz und wurde mittels gleichzeitig analysierter PINP-Standardkurve bestimmt.

2.6.2.3 ALKALISCHE SKELETT-PHOSPHATASE (OSTASE)

Im Laufe der Jahre wurden viele Methoden, wie Hitzeinaktivierung, Aminosäuren Inhibition, Elektrophoresen, und andere, entwickelt, um die Isoenzyme zu zerstören und BAP quantitativ zu bestimmen (Demers, 2001). Aber erst mit der Entwicklung monoklonaler Antikörper, die nur mit dem knochenspezifischen Isoenzym reagierten, konnte gegen Ende der Achziger Jahre ein Durchbruch in der quantitativen BAP Diagnostik erreicht werden (Bailyes, 1987, Hill and Wolfert, 1990).

Der erste erwerbliche auf diesem Prinzip basierende Antikörper war der immunoradiometrische Assay „Hybritech Tandem-R Ostase“ (Garnero and Delmas, 1993, Panigrahi, 1994). Die in der Literatur veröffentlichten Angaben zur Kreuzreaktivität belaufen sich auf 14-16%, einem durchaus akzeptablen Wert, aufgrund dessen aber in Fällen von Lebererkrankungen, bei denen der AP-Wert 110U/l übersteigt, eine Messwertverfälschung anzunehmen ist (Demers, 2001). Auch mit den nachfolgend entwickelten Immunoassays, Alkphase-B Metra Biosystems® (Gomez, 1995) und Tandem-MP Ostase (Broyles, 1998) konnte keine niedrigere Kreuzreaktivität nachgewiesen werden (Demers, 2001).

2.6.2.4 IMMUNORADIOMETRISCHES-ASSAY (IRMA)

Die quantitative Bestimmung des Isoenzym Skelett- Alkalische Phosphatase im Serum erfolgte im Handansatz mittels ImmunoRadioMetrischem-Assay IRMA (Tandem®-R Ostase®, Fa. Beckmann Instruments GmbH, 80702 München). Der Test besitzt eine Detektionsgrenze von 1.0µg/l.

Tandem®-R Ostase® ist ein immunradiometrischer Phasentest, welcher Antikörper gegen zwei verschiedene Antigen determinanten des Skelett-Alkalische-Phosphatase-Moleküls enthält. Die Festphase besteht aus Skelett-AP-Molekülen, welche mit einer antikörperbesetzten Plastikugel in Reaktion gebraucht werden. Hierbei handelt es sich um monoklonale Maus-Antikörper der Klasse IgG mit Spezifität für ein bestimmtes Epitop des zu quantifizierenden Moleküls.

Parallel wurde eine Reaktion des Skelett-AP-Moleküls mit dem radiomarkierten, monoklonalen Antikörper Maus IgG/J-125 19+/-2 Stunden bei 2-8°C induziert. Dieser

radiomarkierte Antikörper richtet sich gegen die zweite Determinante des Skelett-AP-Moleküls.

Am Ende der Inkubationszeit bildet sich ein Immuno-Sandwich-Komplex aus Festphase, Skelett-AP und markiertem Antikörper. Überschüssiger radioaktiv markierter Antikörper wurde durch Waschen der Kugel entfernt. Danach wurde die Radioaktivität der Kugel im Gammacounter (Multi-Kristall-Gammazähler LB2111, Fa. Wallac Distribution GmbH, 79111 Freiburg) bestimmt, wobei sich diese proportional zu der in der Probe vorliegenden Konzentration an Skelett-Alkalische Phosphatase verhält. Die Radioaktivität wurde mittels Standardkurve bestimmt, welche aus gleichzeitig analysierten Ostase-Standards ermittelt wurde.

2.6.2.5 I-CARBOXYTERMINALES TELOPEPTID (ICTP)

Typ I Kollagen besitzt eine helikale Struktur mit nonhelikalen Enddomänen, den C-telopeptid und N-telopeptid Regionen (Ebeling, 2001). Diese Domänen haben drei protheolytische Zentren, die mit dem in den Osteoklastvakuolen und subosteoklastär lokalisiertem Enzym Cathepsin K reagieren können (siehe Abbildung 8).

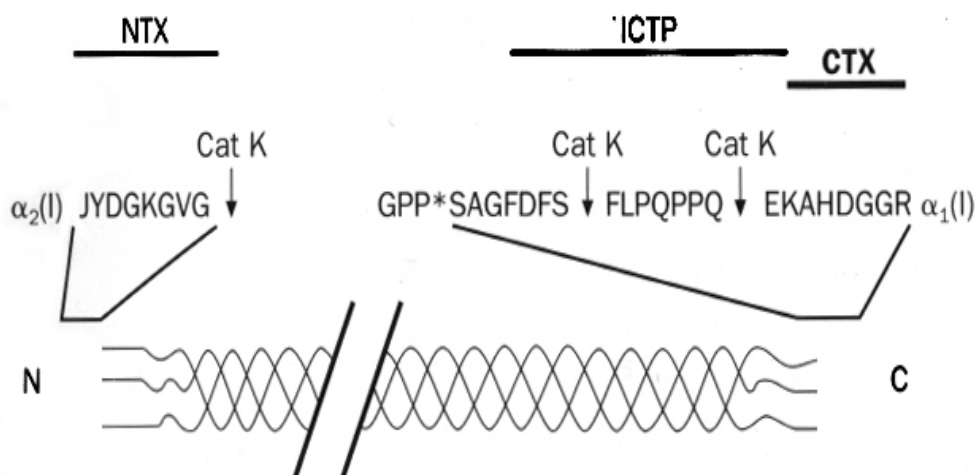


Abbildung 8: Kollagenmetabolite

2.6.2.6 RADIOIMMUNO-ASSAY

Die quantitative Bestimmung des Telozeptids (ICTP) im Serum erfolgte im Handansatz, nach einem dem oben für PINP beschriebenen, ähnlichen Prinzip, mittels Radioimmuno-Assay RIA (Telozeptid ICTP 125 J, a. ADL-Vertriebsgesellschaft mbH, 79111 Freiburg).

Die zu analysierende Probe wurde mit ICTP-Hasen-Antiserum und 125J-markiertem ICTP gemischt. Dann wurde sie für 2 Stunden bei 37°C inkubiert und danach mit ICTP-Trennreagenz (Polyethylenglycol mit AntiHaseIgG/Ziege) versetzt. Nach einer 30minütigen Inkubationszeit bei Raumtemperatur erfolgte eine Zentrifugierung für 30 min. bei 2000xg und 4-20°C. Der Überstand wurde verworfen und die Radioaktivität des Sediments aus Antigen und Antikörper im Gammacounter (Multi-Kristall-Gammazähler LB2111, Fa.Wallac Distribution GmbH, 79111 Freiburg) gemessen. Sie verhält sich umgekehrt proportional zur ICTP Konzentration der Testsubstanz und wurde mittels gleichzeitig analysierter ICPT Standardkurve bestimmt.

2.6.2.7 CARBOXY-TERMINALES TELOPEPTID DES TYPI-KOLLAGENS (CTX)

Die Konzentration des CTX kann mit einem „CrossLapsTM“ genannten ELISA gemessen werden (Garnero, 1994, Risteli, 1995). Die neue Generation der CrossLaps hat sich gegenüber den herkömmlichen Tests bezüglich ihrer Spezifität und Sensitivität verbessert (Hanson, 1992, Bonde, 1994, Rosenquist, 1998).

Während der Urin-Assay α - und β -Isomere des CTX misst, weist das Serumassay nur das β -Isomer nach (Ebeling, 2001). Beta Cross Laps wird im Serum (24h haltbar) oder EDTA-Blut (48h haltbar) nachgewiesen. Zur molekularen Struktur siehe Abbildung 8.

2.6.2.8 ENZYM-LINKED-IMMUNO-SORBENT-ASSAY (ELISA)

Die quantitative Bestimmung von CTX im Serum erfolgt im Handansatz mit Hilfe eines Enzym-Linked-Immuno-Sorbent-Assay ELISA (Serum CrossLaps™, Fa. DRG Instruments GmbH, 35039 Marburg).

Es handelt sich hierbei um einen auf Sandwich- Technik basierenden Mikrotiterplatten-Enzymimmunoassay. Zur Analyse wurden die Testsubstanzen auf mit Streptavidin beschichteten Wells der Mikrotiterplatte gegeben. Sie wurden mit einem Gemisch aus einem biotinierten und einem Peroxidase-konjugierten monoklonalen Antikörper, der sich gegen das EKAHD- β -GGR Oktapeptid, dessen Aspartat Rest β -isomeriert ist, richtet, 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Es bildete sich ein Sandwich aus den unterschiedlichen Epitopen des Antigen-Moleküls und deren spezifischen Antikörpern.

Durch Waschen wurden nicht gebundene Antikörper von den Mikrotiterplattenwells entfernt. Im nächsten Schritt führte man Tetramethylbenzidin (TMB) zu und stoppte die entstehende Farbreaktion nach 15-minütiger Inkubation bei Raumtemperatur mit 0,18 molarer Schwefelsäure. Schliesslich wurde die Extinktion bei 450 nm mit einem Mikrotiterplatten-Reader (Micro Plate Reader MPRA4, Fa. Eurogenetics, 10123 Turin, Italien) gemessen. Diese verhält sich hierbei direkt proportional zur Konzentration der CrossLaps™ in der Testsubstanz und wurde mittels gleichzeitig analysierter Standardkurve bestimmt.

2.7 STATISTIK

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Biometrischen Institut Berlin.

Die erhaltenen Daten wurden mit Statistik-Software SPSS („Statistical Package for the Social Sciences“) für Windows® Version 9.01 (Fa. SPSS Inc., Chicago, USA) und Microsoft Excel/Office XP analysiert.

Statistische Signifikanzen wurden mit ANOVA (one-way analysis of variance) für parametrische Variablen und dem Chi²-Test bestimmt. Als konservatives Verfahren zum Vergleich zweier signifikanter Tests wurde die Bonferroni Adjustierung durchgeführt. Da eine Vielzahl an Vergleichen angestellt wurde, wurde für jede Analyse ein Typ 1 Fehler berechnet. Neben induktiver Statistik wurden Konfidenzintervalle berechnet; für die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde $\alpha=5\%$ festgelegt. Statistische Basisgrößen wurden für alle Parameter berechnet.

Die Knochendichte- und Knochenstoffwechsel-Parameter, wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung getestet. Als Test auf allgemeine Mittelwertdifferenzen kam der der Friedman-Test für unverbundene Stichproben zum Einsatz, um die Unterschiede zwischen den längerfristigen Variablen zu vergleichen. Der Unterschied in den einzelnen Trimenon wurde für die QUS Parameter mittels t-Test für verbundene Stichproben berechnet, für die Parameter des Knochenstoffwechsels musste aufgrund fehlender Normalverteilung der Wilcoxon-Test für gepaarte nicht parametrische Stichproben eingesetzt werden.

Aufgrund dieser Tatsache fand auch die Berechnung der Korrelation zwischen Knochenstoffwechselfparametern und QUS-Werten mit Spearman-Rho Analyse statt.

3 ERGEBNISSE

3.1 BESCHREIBUNG DER STUDIENPOPULATION

Es nahmen 60 Patientinnen zwischen 20 und 43 Jahren an der Studie teil. Das Durchschnittsalter betrug 31,3 +/- 5,6 Jahre.

Das Gewicht betrug durchschnittlich 70,5 kg +/- 14,3 kg. Die leichteste Patientin wog 53,0 kg, die schwerste 113,0 kg. Die Grösse der Frauen variierte zwischen 157 und 180 cm. Die durchschnittliche Grösse betrug 168,7 +/- 6,2 cm. Daraus errechnete sich ein BMI von durchschnittlich 24,5 +/- 4,5 kg/m² mit einem Minimum bei 18,8 kg/m² und einem Maximum bei 39 kg/m². Die Messabstände betrugen im 1. Trimenon 12,5 +/- 1,8 Wochen, im 2. Trimenon 21,6 +/- 1 Woche und im 3. Trimenon 34,8 +/- 1,6 Wochen (siehe Tabelle 7).

Trimenon	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
1	60	12,5	1,8	13,0	8,0	17,0
2	60	21,6	1,0	22,0	20,0	24,0
3	60	34,8	1,6	35,0	28,0	38,0

Tabelle 7: Statistische Kenngrössen der Messzeitpunkte

Bei 9 Patientinnen wurde auf Wunsch der Probandinnen am dritten Tag post partum eine zusätzliche Messung durchgeführt. Sämtliche post partum Messungen fanden vor dem Zeitpunkt des Milcheinschusses statt.

Eine Übersicht der Charakteristika der Studienpopulation ist Tabelle 8 zu entnehmen. Hierbei ist zu beachten, dass sich die Prozentangaben auf n=63 beziehen. Die endgültige Auswertung der Ultraschallparameter bezieht sich auf die Fallzahl n=60, da bei drei Probandinnen keine vollständigen Messdaten vorhanden waren.

7 der 63 Patientinnen (11,1%) gebaren Mehrlinge, 56 (88,9%) gebaren ein Kind. Unter den Frauen fanden sich 9 (14,3%), bei denen anamnestisch Aborte eruiert werden konnten. Von diesen 9 hatten 3 (4,8%) einen Abort, 1 (1,6%) zwei Aborte, 1 Studienteilnehmerin (1,6%) drei Aborte und 2 (3,2%) vier Aborte.

Bei 13 Frauen (20,6%) fand im Vorfeld eine in-vitro-Fertilisation statt, 50 Frauen (79,4%) wurden auf natürlichem Wege schwanger. 2 (3,2%) der 63 Schwangeren litten an Thrombophilie, 2 Patientinnen (3,2%) gaben eine Thrombose in der Vorgeschichte an. Keine von ihnen stand zum Studienzeitpunkt oder in der Zeit davor unter Heparintherapie. 6 Probandinnen berichteten von Mamma-Carzinom-Fällen in ihrer Familie. 9 der 63 Frauen (14,3%) hatten schwere Allgemeinerkrankungen, welche allerdings den Knochenstoffwechsel nicht beeinflussten (siehe Ein- und Ausschlusskriterien!).

Charakteristikum	Gesamt	Ja	%	Nein	%
Mehrlingsgeburten	63	7	11,11	56	88,9
<i>Zwillinge</i>		5	7,9		
<i>Drillinge</i>		2	3,2		
Vorausgegangene Aborte	63	9	14,3	54	85,7
<i>1 Abort</i>		3	4,8		
<i>2 Aborte</i>		1	1,6		
<i>3 Aborte</i>		1	1,6		
<i>4 Aborte</i>		2	3,2		
Vorausgegangene IVF	63	13	20,6	50	79,4
Mamma-Carzinom in Familie	63	6	9,5	57	90,5
Thrombophilie*1	63	2	3,2	61	98,8
Thrombose *1	63	2	3,2	61	98,8
Schwere Allgemeinerkrankungen *2	63	9	14,3	54	85,7
Diabetes mellitus *3	63	2	3,2	61	96,8

Tabelle 8: Charakteristika der Studienpopulation¹

*1) Patientinnen erhielten keine Heparintherapie

*2) Patientinnen hatten keine den Knochenstoffwechsel beeinflussenden Erkrankungen

*3) Nicht insulinpflichtig

3.2 VERLAUF DER QUS-WERTE

Sowohl die Werte für AD-SOS als auch für UBPI waren hinreichend normalverteilt. Dies traf nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test auch in allen Trimenon zu. Als Test auf allgemeine Mittelwertsdifferenzen kam der Friedman-Test für unverbundene Stichproben zum Einsatz. Der Verlauf der QUS Parameter unterschied sich signifikant zu allen drei Messzeitpunkten ($p \leq 0,001$). In Tabelle 9 sind die Fallzahl, Mittelwerte und Standardabweichungen getrennt nach Trimenon aufgelistet.

Trimenon	AD-SOS [m/sec]						UBPI					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
1.	60	2066,2	52,4	2068,6	1916,0	2191,3	60	1,38	,19	1,36	,81	1,75
2.	60	2048,4	54,1	2049,8	1908,0	2168,8	60	1,33	,19	1,34	,81	1,71
3.	60	2027,8	58,8	2023,5	1881,5	2140,3	60	1,28	,20	1,25	,77	1,70
Post partum	9	2021,9	54,4	2031,8	1889,5	2080,3	9	1,34	,16	1,36	1,0	1,54

Tabelle 9: Verlauf der QUS Werte nach Trimenon

Die Beschreibung im Folgenden erfasst die Messungen in den einzelnen Trimenon ohne Einbeziehung der post partum Messungen, da für die Auswertung der post partum Messungen keine ausreichende Anzahl vorlag.

Beschreibung der AD-SOS Werte:

Der höchste AD-SOS Wert wurde im 1. Trimenon gefunden und betrug 2191,3 m/sec. Der niedrigste Wert hingegen wurde im 3. Trimenon gemessen und betrug 1881,5 m/sec.

Für den AD-SOS Wert ergab der Friedman-Test einen hochsignifikanten allgemeinen Abfall in den Gruppen (Chi²-Wert 54,70 mit $p \leq 0,001$).

Im Einzelnen unterschieden sich die Trimenon in den Gruppen wie folgt, wobei wieder der t-Test für verbundene Stichproben zum Einsatz kam: Der AD-SOS Wert betrug im 1. Trimenon durchschnittlich 2066,2 m/sec +/- 52,4 und fiel im 2. Trimenon signifikant auf 2048,4 m/sec +/- 54,1 m/sec ($Z=5,94$ und $p \leq 0,001$).

Es fand sich ein signifikanter Abfall vom 1. zum 3. Trimenon auf 2027,8 m/sec +/- 58,8 m/sec ($Z=9,92$ und $p \leq 0,001$). Auch der Abfall vom 2. zum 3. Trimenon war signifikant ($Z=5,01$ und $p \leq 0,001$).

Beschreibung der UBPI Werte: Der höchste UBPI Wert wurde im 1. Trimenon gemessen und betrug 1,75. Der niedrigste Wert hingegen wurde im 3. Trimenon festgestellt und betrug 1,25. Der Friedman-Test ergab einen hochsignifikanten Abfall der UBPI Werte in den einzelnen Trimenon allgemein (Chi²-Wert 53,98 mit $p \leq 0,001$). Die Mittelwerte in den einzelnen Trimestern betragen: 1,38 +/- 0,19 im 1. Trimenon, 1,33 +/- 0,19 im 2. und 1,28 +/- 0,2 im 3. Trimenon.

Im Einzelnen unterschieden sich die Trimenon in den Gruppen wie folgt, wobei wieder der t-Test für verbundene Stichproben zum Einsatz kam: Der UBPI Wert betrug im 1. Trimenon durchschnittlich 1,38 +/- 0,19 und fiel im 2. Trimenon signifikant auf 1,33 +/- 0,19 ($Z=5,30$ und $p \leq 0,001$). Es fand sich ein signifikanter Abfall vom 1. zum 3. Trimenon auf 1,28 +/- 0,20 ($Z=9,70$ und $p \leq 0,001$). Auch der Abfall vom 2. zum 3. Trimenon war signifikant ($Z=4,47$ und $p \leq 0,001$).

Abbildung 9 zeigt den Verlauf der Ultraschallparameter AD-SOS und UBPI während der Schwangerschaft in allen drei Trimenon zuzüglich der post partum Messungen. In Abbildung 10 sind die Konfidenzintervalle ohne die 9 post partum Messungen dargestellt.

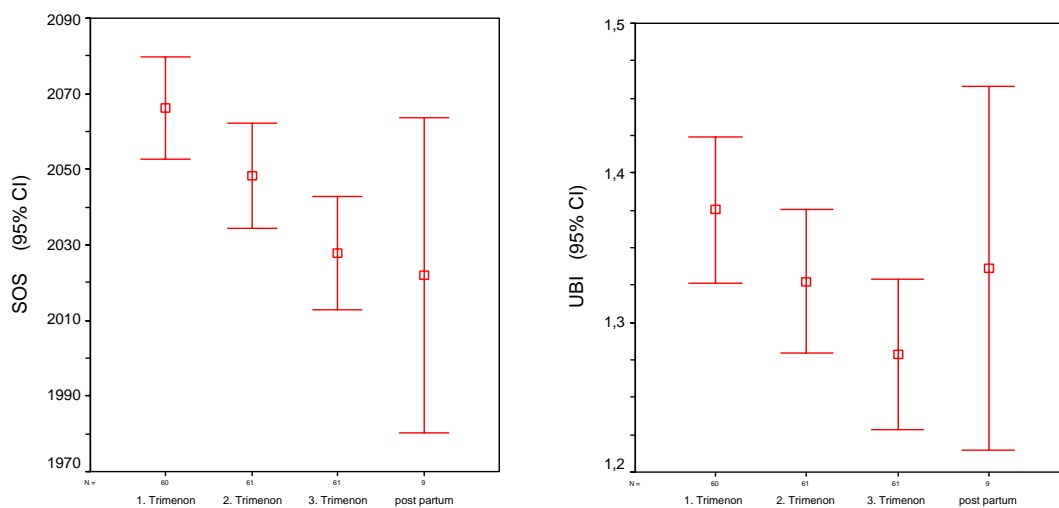


Abbildung 9: Verlauf der QUS-Parameter nach Trimenon (mit post partum)

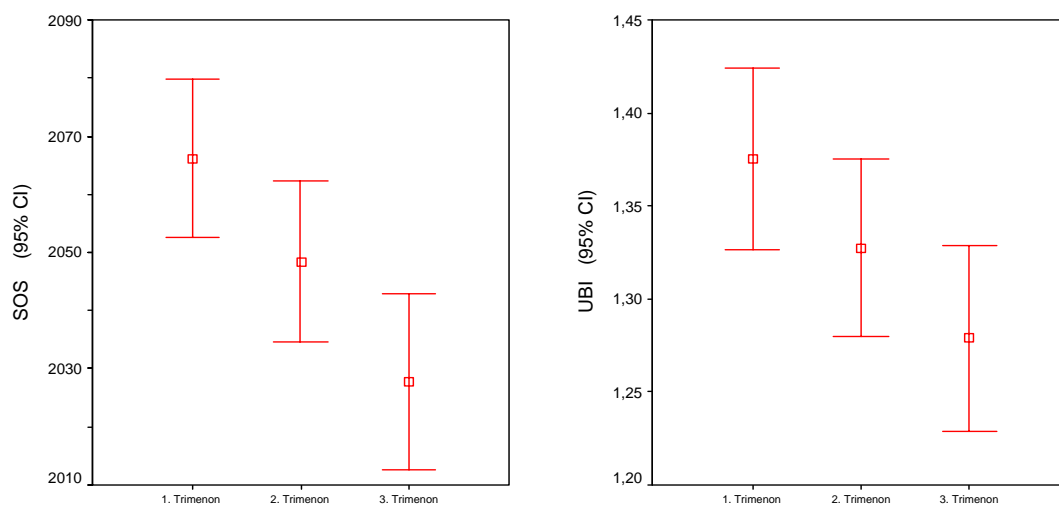


Abbildung 10: QUS-Parameter nach Trimenon (ohne post partum)

3.2.1 VERLAUF DER QUS-WERTE POST PARTUM

Diese Auswertung bezieht sich auf die 9 Probandinnen, bei denen am dritten Tag nach der Geburt eine vierte Messung durchgeführt wurde. Die Basiskenngrößen sind der Tabelle 10 zu entnehmen.

Trimenon	AD-SOS [m/sec]						UBPI					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
1.	9	2059,9	39,2	2061,5	1980,3	2116,8	9	1,41	,11	1,42	1,25	1,56
2.	9	2042,2	52,0	2057,8	1941,5	2118,0	9	1,35	,15	1,36	1,09	1,50
3.	9	2006,1	55,4	2004,8	1881,5	2068,0	9	1,25	,13	1,24	,99	1,40
p. partum	9	2021,9	54,4	2031,8	1889,5	2080,3	9	1,34	,16	1,36	1,00	1,54

Tabelle 10: Verlauf der QUS-Werte (nur für Pat. mit post partum Messung)

Die QUS-Variablen waren normalverteilt, dies traf auch für die einzelnen Trimenon zu (verwendeter Test: Kolmogorov-Smirnov auf Normalverteilung). Für den Test auf Mittelwertsdifferenzen wurde der Friedman-Test für verbundene Stichproben eingesetzt.

Betrachtung für AD-SOS:

Der Friedman-Test zeigte einen signifikanten Abfall der AD-SOS in den Gruppen (Chi²-Wert 12,60 mit p=0,006). Im Speziellen berechnet mit dem t-Test für verbundene Stichproben unterschieden sich die einzelnen Gruppen wie folgt: Vom 1. zum 2. Trimenon zeigte sich ein marginal signifikanter Abfall (Z=2,13 und p=0,066). Vom 2. zum 3. Trimenon zeigte sich ein signifikanter Abfall (Z= 3,42 und p=0,009). Ebenso war der Abfall vom 1. zum 3. Trimenon signifikant (Z=4,70 und p≤0,001). Es ergab sich ein signifikanter Anstieg auf 2021,9 +/- 54,4 m/sec vom 3. Trimenon zur post partum Messung (Z=-2,61 und p=0,031).

Betrachtung UBPI:

Der Friedman-Test ergab auch für UBPI in den Gruppen einen hochsignifikanten Abfall (Chi²-Wert 16,20 mit $p \leq 0,001$). Des Weiteren konnten mit dem t-Test für verbundene Stichproben folgende Signifikanzen in den einzelnen Gruppen berechnet werden: Vom 1. zum 2. Trimenon fand sich ein marginal signifikanter Abfall ($Z=2,96$ und $p=0,018$). Es ergab sich ein signifikanter Abfall vom 2. zum 3. Trimenon ($Z=4,02$ und $p=0,004$). Vom 1. zum 3. Trimenon fand sich ein signifikanter Abfall ($Z=7,20$ und $p \leq 0,001$). Vom 3. Trimenon zur post partum Messung fand sich hingegen ein signifikanter Anstieg ($Z=3,06$ und $p=0,016$).

Abbildung 11 stellt den Verlauf der während der Schwangerschaft bei den 9 Patientinnen gemessenen Parameter graphisch aufgeteilt nach Trimenon einschliesslich post partum dar.

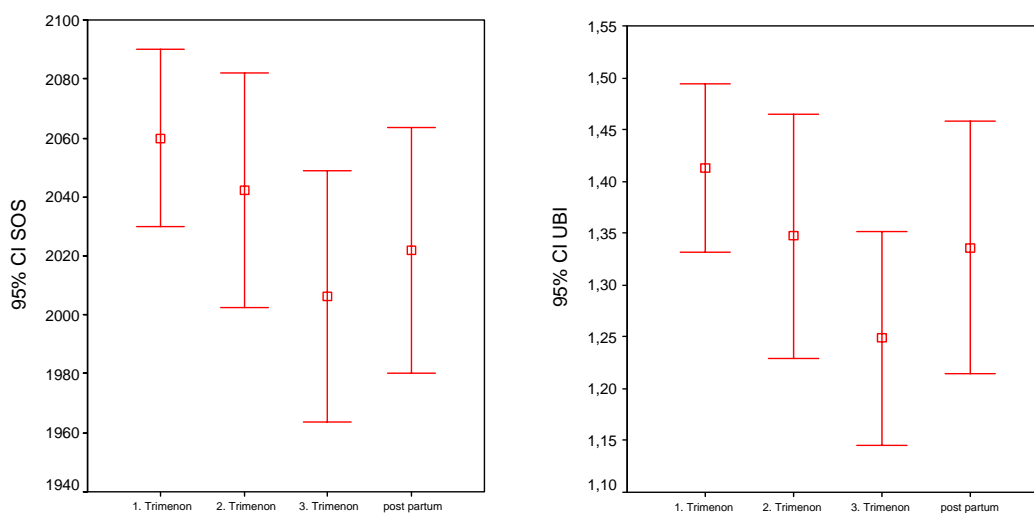


Abbildung 11: Verlauf der QUS-Parameter während der Schwangerschaft dargestellt nach Trimenon (n=9)

3.3 VERLAUF DER KNOCHENSTOFFWECHSELPARAMETER

Für die zunächst ausgewerteten Laborparameter wurden statistische Kenngrößen berechnet. Diese sind in Tabelle 11 zusammengestellt. Die Angaben beziehen sich auf alle drei Messungen.

	N	Mittelwert	Median	SD
PINP [$\mu\text{g/l}$]	174	46,1	37,8	37,0
ICTP [$\mu\text{g/l}$]	174	6,4	5,1	7,1
Crosslaps (CTX) [$\rho\text{mol/l}$]	174	2885,4	2322,5	1742,1
BAP [$\mu\text{g/l}$]	162	7,8	6,6	5,0

Tabelle 11: Kennwerte Knochenstoffwechselfparameter

Eine detaillierte Aufschlüsselung nach Trimenon zeigt Tabelle 12.

Betrachtet man nur gültige Messungen für die Laborparameter, so verblieben bei noch 49 Patientinnen auswertbare Proben für jedes Trimenon.

		PINP [$\mu\text{g/l}$]		ICTP [$\mu\text{g/l}$]		CrossLaps [$\rho\text{mol/l}$]		BAP [$\mu\text{g/l}$]	
Trimenon	N	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
1.	49	43,2	40,4	5,0	1,5	2442,9	1253,8	6,4	4,1
2.	49	36,7	30,5	4,9	1,4	2175,1	1235,2	6,6	4,3
3.	49	59,4	43,2	8,9	9,4	4039,5	2104,8	9,9	5,4

Tabelle 12: Statistische Kennwerte der Laborparameter unterteilt nach Trimenon

Keiner der Parameter des Knochenstoffwechsels besitzt eine hinreichende Normalverteilung. Für den Test auf allgemeine Mittelwertdifferenzen wurde der Friedman-Test eingesetzt.

Betrachtung für ICTP:

Auch hier wurde der Friedman-Test verwendet, der ebenfalls einen hochsignifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ergab (Chi²-Wert 41,18 mit $p \leq 0,001$). Die Trimenon in den Gruppen unterschieden sich, wieder berechnet nach dem Wilcoxon-Test für gepaarte nicht parametrische Stichproben, da keine Normalverteilung vorlag, in folgender Weise:

Nicht signifikant war der Abfall vom 1. zum 2. Trimenon ($Z=0,047$). Vom 2. zum 3. Trimenon fand sich ein signifikanter Anstieg ($Z=4,88$ und $p \leq 0,001$). Vom 1. zum 3. Trimenon fand sich ein ebenfalls signifikanter Anstieg ($Z=5,67$ und $p \leq 0,001$).

Betrachtung für CTX:

Der Friedman-Test ergab einen hochsignifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Chi²-Wert 33,96 mit $p \leq 0,001$). Die Trimenon in den Gruppen unterschieden sich in folgender Weise (Wilcoxon-Test):

Gerade noch signifikant war der Abfall vom 1. zum 2. Trimenon ($Z=1,95$ und $p=0,048$). Vom 2. zum 3. Trimenon fand sich ein signifikanter Anstieg ($Z=4,42$ und $p \leq 0,001$). Vom 1. zum 3. Trimenon fand sich ein ebenfalls signifikanter Anstieg ($Z=5,74$ und $p \leq 0,001$).

Betrachtung PINP:

Der Friedman-Test zeigt einen hochsignifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Chi²-Wert 28,6 mit $p \leq 0,001$). Die Trimenon in den Gruppen unterschieden sich berechnet nach dem Wilcoxon-Test für gepaarte nicht parametrische Stichproben, da keine Normalverteilung vorlag, in folgender Weise:

Vom 1. zum 2. Trimenon fand sich ein signifikanter Abfall ($Z=3,24$ und $p \leq 0,001$). Vom 2. zum 3. Trimenon fand sich ein signifikanter Anstieg ($Z=3,54$ und $p \leq 0,001$). Vom 1. zum 3. Trimenon fand sich ein ebenfalls signifikanter Anstieg ($Z=5,41$ und $p \leq 0,001$).

Betrachtung für BAP:

Der Friedman-Test ergab bei dieser Berechnung einen marginal signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Chi²Wert 26,20 mit $p \leq 0,001$). Die Trimenon in den Gruppen unterschieden sich in folgender Weise (Wilcoxon-Test):

Es fand sich ein signifikanter Anstieg vom 1. zum 2. Trimenon ($Z=1,93$ und $p=0,052$). Kein signifikanter Anstieg fand sich vom 2. zum 3. Trimenon ($Z=4,55$ und $p \leq 0,001$). Vom 1. zum 3. Trimenon fand sich ein ebenfalls kein signifikanter Anstieg ($Z=4,74$ und $p \leq 0,001$).

Der Verlauf der Knochenstoffwechselfparameter ist in Abbildung 12 illustriert.

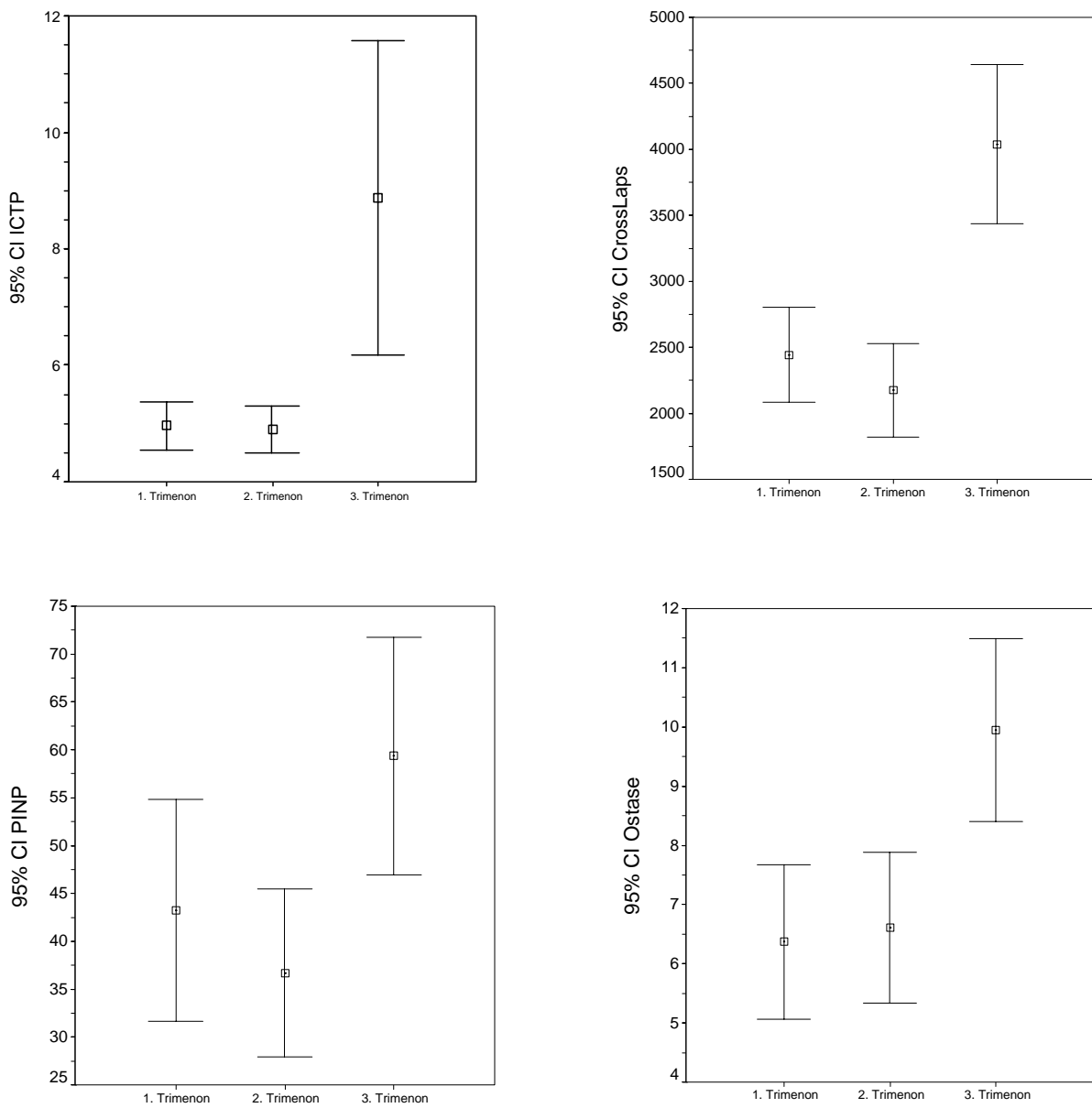


Abbildung 12: Verlauf Knochenstoffwechselfparameter dargestellt nach Trimenon

3.4 KORRELATION DER KNOCHENSTOFFWECHSELPARAMETER MIT QUS-WERTEN

Des Weiteren wurde der Zusammenhang zwischen den Laborparametern und den QUS-Parametern in den einzelnen Trimenon untersucht. Hierbei kamen als Stichprobe 49 Schwangere, zu denen auch Blutproben ausgewertet konnten, in Betracht. Die statistischen Kenngrößen sind in Tabelle 13 dargestellt.

		SOS [m/sec]		SPESS		UBPI	
Trimenon	N	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
1.	49	2071,3	54,1	13,8	,9	1,38	,20
2.	49	2054,3	55,6	13,8	1,0	1,34	,20
3.	49	2034,7	59,6	14,0	1,0	1,29	,20

Tabelle 13: Kenngrößen der gültigen Knochendichteparameter

Zur Errechnung der Korrelation wurde das Verfahren nach Spearman-Rho verwendet, da die Knochenstoffwechselfparameter im Gegensatz zu den QUS- Parametern keine hinreichende Normalverteilung zeigten. Die Ergebnisse separiert nach den drei Messzeitpunkten sind in Tabelle 14-16 zu sehen, aus Übersichtsgründen wurde hier auf die Einheiten verzichtet.

Tabelle 14 zeigt, dass weder AD-SOS, noch UBPI im 1. Trimenon mit den Knochenstoffwechselfparametern korrelieren. Es fallen sich starke Korrelationen sowohl der Knochenstoffwechsel-, als auch der Ultraschallparameter untereinander auf. Im 2. Trimenon korrelierten nur UBPI und BAP signifikant miteinander ($r = -0,304$, $p = 0,038$). Es bestanden starke Korrelationen der einzelnen Knochen-stoffwechselfparameter untereinander (siehe Tabelle 15). Im 3. Trimenon korrelierten UBPI ($r = -0,324$, $p = 0,023$) und AD-SOS ($r = -0,477$, $p = 0,001$) nur mit Alkalischer Phosphatase. Auch hier fanden sich wieder starke Korrelationen zwischen den Laborparametern (siehe Tabelle 16).

		AD-SOS	SPESS	UBPI	PINP	ICTP	CrossLaps	BAP
AD-SOS	R		-,309	,737	-,085	-,052	-,045	-,152
	Sig. (2-seitig)		,031	,000	,563	,720	,757	,343
	N			49	49	49	49	49
SPESS	R	-,309		,281	-,106	,060	-,061	,038
	Sig. (2-seitig)	,031		,051	,467	,683	,678	,815
	N	49	49	49	49	49	49	49
UBPI	R	,737	,281		-,203	-,108	-,185	-,256
	Sig. (2-seitig)	,000	,051		,161	,459	,202	,107
	N	49	49		49	49	49	49
PINP	R	-,085	-,106	-,203	1,000	,525	,756	,314
	Sig. (2-seitig)	,563	,467	,161	,	,000	,000	,046
	N	49	49	49	49	49	49	49
ICTP	R	-,052	,060	-,108	,525	1,000	,643	,262
	Sig. (2-seitig)	,720	,683	,459	,000	,	,000	,098
	N	49	49	49	49	49	49	49
CrossLaps	R	-,045	-,061	-,185	,756	,643	1,000	,402
	Sig. (2-seitig)	,757	,678	,202	,000	,000	,	,009
	N	49	49	49	49	49	49	49
BAP	R	-,152	,038	-,256	,314	,262	,402	1,000
	Sig. (2-seitig)	,343	,815	,107	,046	,098	,009	,
	N	49	49	49	49	49	49	49

Tabelle 14: Korrelation der Knochenstoffwechselfparameter und QUS Parameter (1.Trimenon)

		AD-SOS	SPESS	UBPI	PINP	ICTP	CrossLaps	BAP
AD-SOS	R		-,430	,735	-,239	-,043	-,091	-,231
	Sig. (2-seitig)		,002	,000	,098	,767	,532	,119
	N		49	49	49	49	49	49
SPESS	R	-,430		,166	,169	,006	-,038	,046
	Sig. (2-seitig)	,002		,254	,245	,967	,794	,759
	N	49		49	49	49	49	49
UBPI	R	,735	,166		-,174	-,081	-,113	-,304
	Sig. (2-seitig)	,000	,254		,232	,578	,438	,038
	N	49	49		49	49	49	49
PINP	R	-,239	,169	-,174	1,000	,518	,481	,282
	Sig. (2-seitig)	,098	,245	,232	,	,000	,000	,055
	N	49	49	49	49	49	49	49
ICTP	R	-,043	,006	-,081	,518	1,000	,648	,207
	Sig. (2-seitig)	,767	,967	,578	,000	,	,000	,163
	N	49	49	49	49	49	49	49
CrossLaps	R	-,091	-,038	-,113	,481	,648	1,000	,217
	Sig. (2-seitig)	,532	,794	,438	,000	,000	,	,143
	N	49	49	49	49	49	49	49
BAP	R	-,231	,046	-,304	,282	,207	,217	1,000
	Sig. (2-seitig)	,119	,759	,038	,055	,163	,143	,
	N	49	49	49	49	49	49	49

Tabelle 15: Korrelation der Knochenstoffwechselfparameter und QUS-Parameter (2.Trimenon)

		AD-SOS	SPESS	UBPI	PINP	ICTP	CrossLaps	BAP
AD-SOS	R		-,419	,822	-,258	-,203	-,082	-,477
	Sig. (2-seitig)		,003	,000	,074	,161	,577	,001
	N		49	49	49	49	49	49
SPESS	R	-,419		,069	,207	,022	-,113	,240
	Sig. (2-seitig)	,003		,639	,154	,880	,441	,097
	N	49		49	49	49	49	49
UBPI	R	,822	,069		-,164	-,260	-,147	-,324
	Sig. (2-seitig)	,000	,639		,261	,071	,314	,023
	N	49	49		49	49	49	49
PINP	R	-,258	,207	-,164		,495	,495	,677
	Sig. (2-seitig)	,074	,154	,261		,000	,000	,000
	N	49	49	49		49	49	49
ICTP	R	-,203	,022	-,260	,495		,642	,353
	Sig. (2-seitig)	,161	,880	,071	,000		,000	,013
	N	49	49	49	49		49	49
CrossLaps	R	-,082	-,113	-,147	,495	,642		,365
	Sig. (2-seitig)	,577	,441	,314	,000	,000		,010
	N	49	49	49	49	49		49
BAP	R	-,477	,240	-,324	,677	,353	,365	
	Sig. (2-seitig)	,001	,097	,023	,000	,013	,010	
	N	49	49	49	49	49	49	

Tabelle 16: Korrelation der Knochenstoffwechselfparameter und QUS-Parameter (3.Trimenon)

4 DISKUSSION

4.1 VERLAUF DER QUS-WERTE

Die in der Literatur publizierten Studien zur Knochendichtemessung in der Schwangerschaft liefern widersprüchliche Ergebnisse. Es wurden steigende, fallende und gleich bleibende Knochendichtewerte beschrieben (Drinkwater and Chesnut, 1991, Laitinen, 1991, Kent, 1993, Sowers, 1996, Ritchie, 1998, To, 2003). Diese Differenzen mögen zum einen auf der geringen Anzahl der Studienteilnehmer beruhen, zum anderen resultieren sie aus den unterschiedlichen Studiendesigns. Andere Einflussfaktoren sind verschiedene Messmethoden, an unterschiedlichen Körperhälften, differierende Messorte oder unterschiedliche ethnische Studienpopulationen. Diskrepant ist auch der Einfluss der unterschiedlichen Knocheneigenschaften. Einige Studien analysierten kortikalen, andere spongiösen Knochen.

Mittels DXA wurde ein vertebraler Knochendichteabfall von 3,5% im Verlauf der Schwangerschaft gemessen (Black, 2000). Hierbei handelte es sich allerdings um eine kleine Studienpopulation. Von Honda et al. konnte eine unmittelbar post partum abnehmende Knochendichte an der LWS von $1.032 \pm 0,006$ auf $1.013 \pm 0,005$ g/cm² mit $p < 0,019$ nachgewiesen werden (Honda, 1998). Gegensätzlich hierzu wurde eine postpartale Verminderung der Knochendichte an der Hüfte, nicht aber an der Lendenwirbelsäule, im Vergleich zum zweiten Trimester, gemessen mit X-ray spectrophotometry, bei 14 Frauen beschrieben (Lamke, 1977).

Sowers et al. konnten eine Reduktion der Knochendichte um 3,6% am Os Calcaneus, gemessen mit quantitativer Ultrasonometrie verifizieren (Sowers, 2000). Auch To et al. wiesen einen BMD Abfall von 6% verglichen mit dem Ausgangswert im ersten Trimenon, in einer Kohorte von 780 Patientinnen am Os Calcaneus nach (To, 2003).

Andere Studien mit Dual Photon Densitometry (Sowers, 1991), DXA und QCT (Ritchie, 1998) demonstrierten nahezu konstant bleibende BMD Werte (Dobnig, 1995,

Ritchie, 1998). Auch Christiansen et al. wiesen mittels SPA bei 13 Frauen im 3-4; 5-6; 7-8; 9-10 Monat p.c. gleich bleibende Knochendichtewerte nach (Christiansen, 1976).

Gegensätzlich hierzu finden sich Arbeiten, die zunehmende Knochendichtewerte darlegen (Nilsson, 1969, Laitinen, 1991). Auch Drinkwater und Chesnut fanden eine zunehmende BMD von 3,4% an Tibia, aber abnehmende BMD von 2,4% und 2,2% am proximalen Femur und Radius mit DPA und SPA. Zu beachten sei hier allerdings die geringe Fallzahl von 12 (Drinkwater and Chesnut, 1991).

In der vorliegenden Untersuchung konnte ein progredienter Abfall der AD-SOS („amplitude dependent speed of sound“) und des UBPI („ultrasound bone profile index“) gemessen an den Phalangen, im Verlauf der Schwangerschaft nachgewiesen werden. Unsere Ergebnisse stehen damit im Einklang mit denen anderer longitudinaler prospektiver Studien, welche ähnliches Studiendesign und Methodik verwendeten.

So konnten Aguado et al. signifikante AD-SOS Abfälle über alle drei Trimenon an einem spanischen Studienkollektiv, bestehend aus 40 gesunden Schwangeren, demonstrieren. Die AD-SOS Werte gemessen in 10.-12., 22.-24., 36.-38. SSW sind mit 2116 \pm 50 m/sec, 2098 \pm 52 m/sec und 2072 \pm 55 m/sec insgesamt höher als die in dieser Arbeit gefundenen. Zudem konnte ein stärkerer Abfall bei Frauen mit niedriger Calziumeinnahme im dritten Trimenon nachgewiesen werden (Aguado, 1998).

Auch Paparella et al. fanden, allerdings einen anderen peripheren Messort (Os calcaneus) verwendend, statistisch signifikante Verminderungen von AD-SOS, BUA und Stiffness, welche im Verlauf der Trimenon einer linearen Reduktion folgten und im einzelnen negativ mit dem Gestationsalter korrelierten (Paparella, 1995).

Eine 2004 von Pluskiewicz et al. an 48 polnischen Schwangeren durchgeführte Studie, die auch das fetale Wachstum als Variable analysiert, untermauerte einen signifikanten Abfall der AD-SOS in allen drei Trimestern ($p < 0,00001$). Keine Korrelation fand sich zwischen AD-SOS und kindlichen Wachstumsparametern (Pluskiewicz, 2004).

Gambacciani et al. untersuchten mittels Ultraschallmethode sowohl in einer longitudinalen, als auch in einer Querschnittsstudie, die Knochendichte von Primiparae und fanden einen signifikanten Abfall im dritten Trimester und eine negative Korrelation zwischen BMD und Schwangerschaftswochen (Gambacciani, 1995).

Die in dieser Studie untersuchte Hypothese, der Knochenstoffwechsel sei während der Schwangerschaft Veränderungen unterworfen, konnte bezüglich der gemessenen Werte bestätigt werden. Zu unterstreichen sei dennoch, dass die eruierten Messwerte keine osteoporotischen Werte darstellen. Es ist vielmehr anzunehmen, dass unsere Ergebnisse, gewonnen aus einer Studienpopulation gesunder Frauen mit unkomplizierten Schwangerschaften, einen physiologischen Prozess charakterisieren, und nicht mit einem pathologischen Ereignis im Zusammenhang zu sehen sind.

Die vorliegende Studie ist mit einer Fallzahl von 60 die bislang grösste longitudinale Untersuchung weltweit, welche die phalangeale QUS- Methode verwendete, um Auswirkung der normalen Schwangerschaft auf den Knochenstoffwechsel zu untersuchen.

4.2 VERLAUF DER QUS-WERTE POST PARTUM

Es ist unsicher, ob die Umstände, welche in der normalen Schwangerschaft auftreten, einen Einfluss auf die postpartale Knochendichte haben (Sowers, 1993). In einer Fall-Kontrollstudie fanden Sowers et al. keine mit Dual-Photon densitometry messbaren Veränderungen am Femur in einer Kohorte von 32 Frauen, welche unmittelbar vor der Conception und zwei Wochen nach der Geburt untersucht wurden (Sowers, 1991). Gegensätzliche Ergebnisse berichtete Drinkwater et al., die bei sechs Frauen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikante BMD Abfälle am proximalen Femur, an LWS und Radius und einen signifikanten Anstieg an der Tibia konstatierten. Der Messzeitpunkt war hier 6 Wochen post partum (Drinkwater and Chesnut, 1991).

Im Rahmen einer sekundären Fragestellung bezüglich des postpartalen Knochenstoffwechsels konnte im Mittel ein signifikanter AD-SOS Anstieg vom 3. Trimenon mit $2006,1 \pm 55,4$ m/sec auf $2021,9 \pm 54,4$ m/sec post partum, bzw. von $1,25 \pm 0,13$ auf $1,34 \pm 0,16$ für UBPI beobachtet werden. Allerdings ist dieser

aufgrund der geringen Fallzahl von 9 in seiner Aussage nicht relevant und kann hohstenfalls als Tendenz interpretiert werden.

4.3 VERLAUF DER KNOCHENSTOFFWECHSELPARAMETER

Bone Marker wie z.B. BAP, CTX, PINP, ICTP haben sich in vielen Studien als repräsentatives Verfahren erwiesen, um Aussagen über den Knochenmetabolismus zu treffen (Bonde, 1994, Ross and Knowlton, 1998, Ebeling, 2001). Erhöhte biochemische Parameter des Knochenabbaus im Blut haben sich als unabhängiger Risikofaktor für Frakturen erwiesen (Evidenzgrad A) (DVO, 2006). Der Knochenstoffwechsel während der Schwangerschaft ist bereits ab der zehnten Woche Veränderungen unterworfen (Kovacs, 2005). Sowohl für Formations- als auch für Resorptionsmarker ist in der aktuellen Literatur ein zeitversetzter Anstieg während der normalen Schwangerschaft beschrieben worden.

Die Konzentration der knochenspezifischen alkalische Phosphatase ist im dritten Trimester signifikant höher, als in den ersten beiden Trimestern, was eine gesteigerte Knochenformation, vor allem gegen Ende der Schwangerschaft anzeigt (Kent, 1993). Es sind Anstiege auf $2,4 \pm 1,0 \mu\text{kat/L}$ im dritten Trimenon beschrieben (Rodin, 1989). Auch andere Autoren fanden Erhöhungen der Formationsmarker im letzten Trimester, beispielsweise konstatierten Black et al. Anstiege der BAP von $11,1 \text{ U/l}$ auf $28,6 \text{ U/l}$ und des PINPs von $110 \mu\text{g/l}$ auf $235 \mu\text{g/l}$ in der 38. SSW ($p \leq 0,01$) (Black, 2000). Aguado et al. fanden BAP Konzentrationsanstiege von $107 \pm 24 \text{ U/l}$ auf $251 \pm 79 \text{ U/l}$ in der 36.-38. SSW (Aguado, 1998). Auch Pluskiewicz et al. berichteten einen BAP Anstieg im zweiten und dritten Trimenon ($p < 0,01$), der mit der fetalen Femurlänge und dem biparietalen Parameter korrelierte (Pluskiewicz, 2002). Das sich aus diesen Veröffentlichungen herauskristallisierte grobe Muster des Absinkens der Formationsmarker im ersten und zweiten Trimester, gefolgt von einem Anstieg in der Spätschwangerschaft, deckt sich mit den von uns gefundenen Ergebnissen bezüglich des PINPs. Für BAP konnten wir einen kontinuierlichen Anstieg zeigen, wobei eine Signifikanz nur im Anstieg vom ersten zum zweiten Trimester gefunden werden konnte.

Zu erwähnen ist weiterhin, dass bei dem in unserer Untersuchung gemessenen Anstieg auf $10,3 \mu\text{g/l}$, keine Detektierung der Isoenzyme vorgenommen wurde. Es ist aber durch

die Spezifität des verwendeten Tests für das knochenspezifische Enzym anzunehmen, dass der gefundene Wert nicht von der plazentären Alkalischen Phosphatase verfälscht wird. Denkbar wäre auch ein knochenaufbauender Effekt des Fötus, hierfür gibt es aber keine Nachweise.

Verschiedene Studien zeigten signifikante Veränderungen der Resorptionsmarker während der Schwangerschaft. Die in früheren Studien untersuchte Abbaumarker Hydroxyprolin, Pyridinolin und Desoxypyridinolin im Urin steigen in der Schwangerschaft an (Kent, 1993, Gallacher, 1994, Paoletti, 2003).

Für den Resorptionsmarker Tartrate-resistent Alkalische Phosphatase wurde ein kontinuierlicher Anstieg ($p < 0.0001$) (Aguado, 1998), bzw. ein Anstieg in der Spätschwangerschaft berichtet (Cross, 1995). Okah et al. beobachteten über eine parallel zur Schwangerschaftsdauer ansteigende CTX Konzentration (Okah, 1996).

Verschiedene Publikationen haben ICTP als nicht sensitiven Resorptionsmarker bei postmenopausalen Patientinnen bewertet, da er bei niedrigen Konzentrationen an die Grenzen des messbaren Bereichs stösst (Garnero, 1994, Lotz, 1995).

Auch in dieser Studie konnte ein signifikanter Anstieg beider Resorptionsmarker im dritten Trimenon gemessen werden. Für CTX fanden wir allerdings einen Abfall vom ersten zum zweiten Trimenon. Auffällig sind die grossen Standardabweichung, die daraus resultieren, dass einige Patientinnen im Verhältnis zu den anderen entweder durchweg sehr hohe Werte über alle drei Trimenon, oder aber im letzten Trimenon einen drei- bis vierfachen Anstieg der Werte aufweisen.

4.4 KORRELATION DER KNOCHENSTOFFWECHSELPARAMETER MIT QUS- WERTEN

Studien, die den statistischen Zusammenhang von Knochendichte-, und Knochenstoffwechselfparametern untersuchten, beschreiben weitestgehend eine inverse Korrelation zwischen Knochenmarkern und Knochendichte.

In einer 2005 von Silva et al. veröffentlichten Fall-Kontroll-Studie an brasilianischen Schwangeren konnte eine inverse Korrelation zwischen lumbaler BMD und NTX im Urin, sowie Alkalischer Phosphatase im Serum, gemessen im ersten und zweiten Trimenon, nachgewiesen werden (Silva, 2005). Aguado et al. fanden erst im zweiten Trimester signifikante Korrelationen zwischen Alkalischer Phosphatase und AD-SOS ($r=0,48$, $p<0,001$) (Aguado, 1998).

In unserer Analyse konnten im dritten Trimester Korrelationen zwischen UBPI ($r=-0,324$, $p=0,023$) und AD-SOS ($r=-0,477$, $p=0,001$) mit Alkalischer Phosphatase gezeigt werden. Im zweiten Trimenon korrelierten hingegen nur UBPI und Alkalische Phosphatase signifikant ($r=-0,304$, $p=0,038$).

4.5 KORRELATIONEN DER EINZELNEN KNOCHENSTOFFWECHSELPARAMETER UNTEREINANDER

Die Auswertung ergab starke Korrelationen der einzelnen Laborparameter untereinander. Dieses Ergebnis suggeriert, dass die unterschiedlichen Tests in die gleiche Richtung deuten.

4.6 MÖGLICHE URSACHEN FÜR KNOCHENDICHTE-VERÄNDERUNGEN

Die Suche nach möglichen Gründen für den beschriebenen Knochendichteabfall und die spezifischen Knochenstoffwechselalterationen muss vor dem Hintergrund des multifaktoriellen Geschehens der Schwangerschaft stattfinden. In der Literatur wurden verschiedene Erklärungsmodelle für Knochendichte-Veränderungen während der Schwangerschaft vorgeschlagen. Zu unterscheiden sind hierbei humorale und kompensative Einflussfaktoren.

Heaney postuliert aufgrund seines Case reports einer hormonell simulierten Schwangerschaft mittels 0,4 mg Ethinylestradiol täglich und 17-Hydroxyprogesteron in ansteigenden Dosen (von 250-750 mg wöchentlich) ein multifaktorielles Zusammenwirken unterschiedlicher schwangerschafts-spezifischer Hormone und nicht das alleinige Verantwortlichsein von Östrogen und Progesteron an den

charakteristischen Stoffwechselveränderungen. Die erhöhten HPL Spiegel sind nach Auslegung der Autoren für erhöhte Calciumkonzentration im Verdauungssaft, gesteigerte intestinale Calciumresorption, erhöhte renale Calciumausscheidung, sowie ein erhöhtes Knochenremodelling verantwortlich (Heaney and Skillman, 1971). Erhöhte Östrogenlevel und andere Steroidhormone antagonisieren den knochenresorptiven Effekt des HPL, verstärken den Knochenaufbau und wirken einer „negativen Stoffbillanz“ entgegen (Hellmeyer, 2004). Es ist demnach anzunehmen, dass als protektive humorale Faktoren in der Schwangerschaft die übermäßig hohen, im dritten Trimester bis auf ein zehnfaches ansteigenden Östrogendosen fungieren, deren Auswirkungen auf den Gestationsknochenstoffwechsel bislang noch nicht ausreichend bekannt sind. In physiologischen Konzentrationen ist der protektive, auf Osteoklasten inhibitorische wirkende Effekt, seit geraumer Zeit nachgewiesen. Mittels tierexperimenteller Studien konnte hingegen unter unphysiologisch hohen Östrogenspiegeln auch ein Osteoklasten *stimulierender* Effekt beobachtet werden (Chambers, 1985).

PTH verstärkt den Effekt der intestinalen Calciumaufnahme, antagonisiert die renale Calciumausscheidung -induziert durch HPL- und die osteoprotektive Östrogenwirkung (Heaney and Skillman, 1971). Die durchschnittlich konstanten PTH Konzentrationen in der Schwangerschaft (Sowers, 1995), lassen einen zentralen Effekt auf eine Knochendichteveränderung eher unwahrscheinlich erscheinen. Die Rolle des PTH rP ist noch nicht ausreichend erforscht. Eine Schlüsselfunktion im Gestationsknochenstoffwechsel ist aber durchaus denkbar (Sowers, 1996).

Für die Rolle des Calcitonins wird eine protiktive Wirkung des mütterlichen Skeletts vor Demineralisation in der Schwangerschaft angenommen (Lewis, 1971, Taylor, 1975, Stevenson, 1979).

Eine gesteigerte Effizienz der Calciumverwertung- zum einen durch die erhöhte Zufuhr und gesteigerte Resorption, zum anderen durch die Mobilisierung des ionisierten Calciums zur Aufrechterhaltung der notwendigen Plasmakonzentrationen im Rahmen der Hämodilution, vor allem im ersten Trimester (Chesney, 1992)- ist von enormer Bedeutung. Denn wäre das mütterliche Skelett die einzige Calciumquelle für das Kind, so würde eine Mutter bis zu 30 % ihrer Knochenmasse in jeder Schwangerschaft

verlieren (Sowers, 1996). Dennoch können elektiv gesteigerte Vitamin D Level und damit erhöhte intestinale Resorption, der Calciumnachfrage allein nicht suffizient nachkommen (Khastgir and Studd, 1994). Und auch, wenn andere protektive Effekte, wie steigendes Körpergewicht bis zur Geburt, das andererseits auch zusätzlichen mechanischen Stress auf das Skelett ausüben kann (Sowers, 1995), wirksam werden, stellt die Schwangerschaft einen für den Knochen belastenden Zustand dar.

4.7 AUSBLICK

4.7.1 EINFLUSS ALLGEMEINER OSTEOPOROSE ASSOZIIERTER RISIKOFAKTOREN AUF DIE KNOCHENDICHTE

Allgemeine Faktoren: In dieser Studie wurden keine Zusammenhänge zwischen Lebensstil-Determinanten und Knochendichte untersucht. Es ist aber zu vermuten, dass die für die Osteoporose nachgewiesenen Risikofaktoren auch in der Schwangerschaft wirksam werden. Beispielsweise konnte ein trabekulärer Knochendichteverlust bei immobilisierten Schwangeren nachgewiesen werden (Promislow, 2004). Körperliche Immobilität, steigendes Alter und ein BMI unter 20 kg/m² wurden als prädiktive Faktoren der lumbalen und femuralen Knochendichte gewertet (Parra-Cabrera, 1996).

Peak bone mass: Die fertile Phase des Lebens einer Frau überschneidet sich mit einer Periode, in der sie unterschiedlichen, für das Erreichen der Peak bone mass bedeutenden, Umwelteinflüssen ausgesetzt ist. Einen entscheidenden Einfluss auf die Genese einer niedrigen Knochendichte könnte die aktuelle Peak bone mass zum Zeitpunkt des Graviditätseintritt haben (Hadji, 2002). Anzunehmen wäre, dass junge Frauen, die vor Erreichen ihrer Peak Bone Mass schwanger werden, einen grösseren Risikofaktor für reduzierte Knochndichtemasse mitbringen. In Deutschland ist das durchschnittliche Geburtenalter im Jahr 2004 auf 30 Jahre gestiegen (Bundesamt, 2006). Ebenso bleibt ungeklärt, ob im Gegensatz dazu die demographische Entwicklung und der „Trend“ einer späten Schwangerschaft, *nach* Erreichen der Peak Bone Mass Bone Mass eine Auswirkung auf die Knochendichte hat (Anderson and Rondano, 1996).

Heparin Therapie: Der negative Einfluss der in der Vergangenheit angewandten Heparintherapie auf die Knochendichte ist bekannt (siehe Kapitel 1.2.13). Mit Heparin

behandelte Schwangere hatten somit ein erhöhtes Risiko eine Schwangerschaftsosteoporose zu entwickeln; die Inzidenz einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose unter Heparintherapie wurde auf 2,2% geschätzt (Dahlman, 1993).

Da mittlerweile aber nur noch niedermolekulare Heparine in der Langzeittherapie der Thromboseprophylaxe zum Einsatz kommen, welche keine Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel mehr haben, schliesst sich ein Schwangerschaftsosteoporoserisiko aus.

4.7.2 KONSEQUENZEN DES KNOCHENVERLUSTES FÜR DIE KNOCHENDICHTE IM SPÄTEREN LEBEN

Die Konsequenzen einer Schwangerschaft auf den Knochenstoffwechsel, auch in anbetracht der Ätiologie der Volkskrankheit Osteoporose, sind noch Gegenstand vieler Studien. Es existiert nach momentaner Studienlage bislang keine Evidenz für skelettale Veränderungen oder gar Langzeitschäden, auch, wenn die vorliegenden Studienergebnisse teils inkongruent sind.

In grossen Fall-Kontrollstudien konnten keine Zusammenhänge zwischen Anzahl der Schwangerschaften und erhöhtem Frakturrisiko nachgewiesen werden (Sinigaglia, 1996, Kalkwarf and Specker, 2002, Kojima, 2002). Konträr hierzu beschreiben andere Autoren sogar zunehmende Knochendichte an LWS und proximalem Femur nach Multiparität (Laitinen, 1991). In der „Leisure World Study“, einer epidemiologischen Studie, wurde ein schwach positiver Effekt von Gestation auf proximale Femurfrakturen belegt (Paganini-Hill, 1991). Es finden sich in der Literatur auch Veröffentlichungen, die negative Konsequenzen der Graviddität auf Knochendichte und Frakturrisiko belegen (Melton, 1993, Laskey and Prentice, 1997, Polatti, 1999).

Dementgegen konnten retrospektiven Studien keine statistischen Zusammenhänge zwischen Schwangerschaft und Auftreten der postmenopausalen Osteoporose evaluieren (Bauer, 1993, Johnell, 1995, Eisman, 1998). Eine grosse 2002 veröffentlichte retrospektive Fall-Kontroll-Studie bekräftigte, dass weder Schwangerschaft noch Stillzeit einen signifikanten Einfluss auf die Knochendichte postmenopausaler Frauen besitzen (Hadjji, 2002).

4.7.3 DIAGNOSTISCHE MÖGLICHKEITEN DER ULTRASCHALLTECHNIK

Der geringen Datenlage zur Knochendichtemessung in der Schwangerschaft liegt unter anderem die potentielle Teratogenität, bzw. der nur schwer einschätzbare fetale Schaden, der Dualen X-ray absorptiometry zu Grunde (Sartoris, 1985).

Phalangeale und calcaneare Ultraschalmessungen haben sich, in grossen prospektiven und Querschnittsstudien, als dem DXA ebenbürtige Untersuchungsmethoden bezüglich der Vorhersage von vertebralen und non-vertebralen, aber auch von proximalen Femurfrakturen, erwiesen (Hans, 1998, Schneider, 2004). Die phalangeale Ultraschallgeschwindigkeit korreliert mit der mittels DXA gemessenen Knochendichte an der LWS ($r=0,34/0,66$) und am Schenkelhals ($r=0,57$) (Wüster, 1995) und mit Wirbelsäulenmessung mittels DPA ($r=0,72$) (Lusenti, 1993). Zudem finden sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Geschwindigkeit an den Phalangen bei Kontrollen und gleichaltrigen Osteoporosepatientinnen mit Schenkelhalsfrakturen (Wüster, 1995).

In der vorliegenden Studie untersuchten wir den Einfluss der Schwangerschaft auf die Ultraschallwerte AD-SOS und UBPI an den Phalangen II-IV. Mit dieser strahlungsfreien, kostengünstigen und portablen Messmethode steht der herkömmlichen, in der Schwangerschaft kontraindizierten DXA Methode, eine valide Alternative gegenüber. Auch lässt sich durch diese non-invasive Methode die Compliance der schwangeren Studienteilnehmerin erheblich verbessern (Hellmeyer, 2004).

Im Zusammenhang mit klinischer Anamnese, der körperlichen Untersuchung und anderen bildgebenden Verfahren (Wüster, 1995) wäre in Zukunft ein Einsatz der phalangealen QUS-Messung auch in Kombination mit einer Bone Marker-Analyse, in Form eines Screenings bei Risikopatientinnen denkbar, vorausgesetzt die Ergebnisse hätten therapeutische Konsequenz.

4.7.4 LIMITATIONEN DER ARBEIT

Alle in diesem Kapitel formulierten Schlussfolgerungen müssen vor dem Hintergrund der unterschiedlichen physiologischen Veränderungen während der Schwangerschaft

relativiert werden. Da bislang nur wenige, den Knochenstoffwechsel betreffende, Untersuchungen durchgeführt wurden, existieren eventuell notwendige Korrekturfaktoren der verwendeten Messmethoden bis dato nicht. Daher bleiben die verwendeten Methoden angewandt an obigem Studienkollektiv noch in einem experimentellen Stadium.

Die präsentierten Daten entstammen zudem einem relativ kleinen Studienkollektiv. Die Knochenmarker konnten insgesamt nur für 49 Patientinnen ausgewertet werden, da die restlichen Blutproben verworfen werden mussten. Weiterhin handelt es sich um eine longitudinale Studie, der keine Kontrollgruppe gegenüber gestellt wurde. Ihre statistische Aussagekraft ist zwar vor dem Hintergrund des kleinen Patientenkollektivs beschränkt, sie kann aber in ihrer Funktion als experimentelle, deskriptive Pilotstudie für weitere, grössere Studien, sowie zu deren Fallzahlabeschätzung von Hilfe sein.

Angesichts all der Vorzüge der Ultraschalltechnik für das betreffende Studienkollektiv schwangerer Frauen, darf nicht übersehen werden, dass diese Methode, wie alle Untersuchungsverfahren, technischen Limitationen unterworfen ist. Zur Maximierung der Aussagekraft hätte auch parallel eine QUS-Messung am Calcaneus durchgeführt werden können. Leider war dies zur Zeit der Rekrutierung aus architektonischen Gründen nicht möglich.

Mögliche Confounder wie unterschiedliche Messorte, Alter bei Eintritt der Schwangerschaft, unterschiedliche Calcium- und Vitamin-D-Einnahme, körperliche Aktivität, Sonnenlichtexposition und Stillzeit müssen bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden, und führten bereits in veröffentlichten Studien zu einer Dissoziation der Ergebnisse. Auch ist ein niedrigerer Ausfall der Werte durch die sieben, in die Gesamtanalyse eingeschlossenen, Geminischwangerschaften nicht auszuschliessen. Hinzuzufügen ist, dass die Zeitspanne, der auf den Knochen einwirkenden Veränderungen, in dieser Studie, für den Knochenmetabolismus verhältnismäßig kurz erscheint. Um fundierte Aussagen über die klinische Relevanz und Konsequenzen für das spätere Leben der Studienteilnehmerinnen zu treffen, sind Langzeitstudien unumgänglich.

4.8 SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Untersuchungsergebnisse bestätigen, dass während der normalen Schwangerschaft Knochenstoffwechselveränderungen mit der verwendeten Methodik gemessen werden können. Der Knochenstoffwechsel in diesem Zeitraum ist erhöht. Anders, als bei dem in seiner Inzidenz seltenen klinischen Vollbild der schwangerschafts-assoziierten Osteoporose, stellt die Abnahme der Knochendichte in der normalen Schwangerschaft wahrscheinlich eine physiologische Veränderung dar.

Diskutiert wird derzeit, ob der Faktor Schwangerschaft Auswirkungen auf die postmenopausale Knochendichte der Frau hat; und auch, ob während einer Schwangerschaft koexistente osteoporotische Risikofaktoren Konsequenzen für die Knochenmineraldichte haben. Geht man von einem niedrigen Knochendichteverlust bei Frauen mit zuvor unauffälliger Knochendichte aus, könnte eine Schwangerschaft als Zustand eines erhöhten Knochenstoffwechsels demaskierend für pathologische Knochenveränderungen sein. Über diese Zusammenhänge kann mit dieser Studie aber keine Aussage getroffen werden.

Die experimentel angewandte quantitative Ultraschallsonometrie erscheint als eine bedenkenlos in der Schwangerschaft einsetzbare Messmethode. Zu betonen sei an dieser Stelle, dass die angewandte Methode keine Knochendichte misst, sondern lediglich eine Aussage über die Frakturwahrscheinlichkeit zulässt. Vor allem bei Risikopatientinnen könnte sie allerdings wichtige diagnostische Informationen über das Frakturrisiko liefern. Ihr Einsatz bei Risikopatientinnen erscheint sinnvoll. Knochenmarker hingegen können eine weitere Hilfe bei der Beurteilung des Knochenstoffwechsels von Schwangeren sein.

Um den klinischen Effekt von Schwangerschaft und assoziierten Risikofaktoren auf die postmenopausale Knochendichte zu deuten, müssen grosse prospektive Studien mit langem Follow up durchgeführt werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Studienziel: Das Ziel der Studie war es, sowohl die Veränderung der Ultraschallparameter, als auch der Marker des Knochenstoffwechsels in der normalen Schwangerschaft zu evaluieren.

Material und Methode: Hierzu wurde bei 60 gesunden Schwangeren in allen drei Trimenon und in neun Fällen unmittelbar post partum eine quantitative Ultraschallsonometrie der Phalangen II-V durchgeführt. Die Messwerte UBPI und AD-SOS wurden ausgewertet.

Als Knochenstoffwechselfparameter wurden bei 49 Frauen in allen drei Trimenon Alkalische Phosphatase, mittels ImmunoRadioMetrischem-Assay, und PINP als Formationsmarker, mittels Radioimmuno-Assay, im Serum bestimmt, als Repräsentanten der Knochenresorption analysierten wir CTX, mittels ELISA, und ICTP, mittels Radioimmuno-Assay.

Ergebnisse: Neben einem signifikanten Abfall der AD-SOS Werte über alle drei Trimenon von 2066,2 m/sec +/- 52,4 im ersten auf 2027,8 m/sec ($p \leq 0,001$) im dritten Trimenon, konnte ein signifikanter Abfall der UBPI Werte über alle drei Trimenon von 1,38 +/- 0,19 auf 1,28 +/- 0,2 nachgewiesen werden ($p \leq 0,001$).

Verglichen mit der Messung im dritten Trimenon konnte ein signifikanter Anstieg der AD-SOS Werte von 2006,1 +/- 55,4 m/sec auf 2021,9 +/- 54,4 m/sec und der UBPI Werte von 1,25 +/- 0,13 auf 1,34 +/- 0,16 bei den Messungen 9 Messungen post partum verzeichnet werden ($p \leq 0,001$).

Knochenresorptionsmarker CTX und ICTP stiegen vom ersten zum dritten Trimenon signifikant an auf 4039,5 +/- 2104,8 pmol/l bzw. 8,9 +/- 9,4 µg/l ($p \leq 0,001$), wohingegen für den Formationsmarker PINP zunächst ein Abfall von 43,2 +/- 40,4 µg/l auf 36,7 +/- 30,5 µg/l, gefolgt von einem signifikanten Anstieg auf 59,4 +/- 43,2 µg/l eruiert werden konnte ($p \leq 0,001$). Für den Formationsmarker BAP liess sich nur im ersten Trimester ein signifikanter Anstieg von 6,4 +/- 4,1 µg/l auf 6,6 +/- 4,3 µg/l nachweisen ($p \leq 0,001$).

Im zweiten Trimenon korrelierten UBPI und BAP miteinander ($r=-0,304$, $p=0,038$); im dritten Trimester korrelierten BAP mit UBPI ($r=-0,324$, $p=0,023$) und AD-SOS ($r=-0,477$, $p=0,001$).

Diskussion: In dieser Untersuchung konnte ein signifikanter Abfall der Ultraschallparameter AD-SOS und UBPI für den Zeitraum der Schwangerschaft, sowie ein Anstieg der Knochenstoffwechselfparameter nachgewiesen werden. Auch fanden sich vor allem im dritten Trimester Korrelationen der verwendeten Messmethoden. Es ist aufgrund der gefundenen Ergebnisse anzunehmen, dass sich der maternale Organismus zum Zeitpunkt der Gravidität in einem Zustand eines erhöhten Knochenstoffwechsels befindet, welcher als physiologisch gedeutet werden kann.

Offen bleibt die interessante Frage, ob und wenn ja, inwieweit die in der Schwangerschaft gefundenen abfallenden Ultraschallparameter, und die mittels Bone Marker konstatierte veränderte Knochenstoffwechselaktivität Auswirkungen auf die Pathogenese der postmenopausalen Osteoporose haben könnten.

Klinische Relevanz haben die durch diese Studie gewonnenen Erkenntnisse bei Risikoschwangerschaften –e.g. unter Immobilisation, thrombembolischer Therapie oder Stoffwechselerkrankungen, da hier im Einzelfall das seltene aber gravierende klinische Vollbild der Schwangerschaftsosteoporose rechtzeitig erkannt und frühzeitig therapiert werden könnte.

Um diese Zusammenhänge weiterführend zu detektieren, und aufgrund der immer noch geringen Kenntnis über den Einfluss der Gravidität auf das Frakturrisiko, den Knochenstoffwechsel, sowie letztendlich auf die Knochendichte, werden weitere Studien mit grösserer Fallzahl benötigt.

6 LITERATURVERZEICHNIS

Abrams, S. A.: Normal acquisition and loss of bone mass; *Horm Res*, 2003; 60 Suppl 3, 71-76

Ageno, W., Crotti, S. and Turpie, A. G.: The safety of antithrombotic therapy during pregnancy; *Expert Opin Drug Saf*, 2004; 3, 113-118

Aguado, F., Revilla, M., Hernandez, E. R., Menendez, M., Cortes-Prieto, J., Villa, L. F. and Rico, H.: Ultrasonographic bone velocity in pregnancy: a longitudinal study; *Am J Obstet Gynecol*, 1998; 178, 1016-1021

Aguado, F., Revilla, M., Hernandez, E. R., Villa, L. F. and Rico, H.: Ultrasound bone velocity on proximal phalanges in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal healthy women; *Invest Radiol*, 1997; 32, 66-70

Aguado, F., Revilla, M., Hernandez, E. R., Villa, L. F. and Rico, H.: Behavior of bone mass measurements. Dual energy x-ray absorptiometry total body bone mineral content, ultrasound bone velocity, and computed metacarpal radiogrammetry, with age, gonadal status, and weight in healthy women; *Invest Radiol*, 1996; 31, 218-222

Akesson, A., Vahter, M., Berglund, M., Eklof, T., Bremme, K. and Bjellerup, P.: Bone turnover from early pregnancy to postweaning; *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004; 83, 1049-1055

Albright, F. and Reifenstein, E. C.: *The parathyroid glands and metabolic bone disease*; Williams and Wilkins, Baltimore, 1948,

Alenfeld, F. E., Wuster, C., Funck, C., Pereira-Lima, J. F., Fritz, T., Meeder, P. J. and Ziegler, R.: Ultrasound measurements at the proximal phalanges in healthy women and patients with hip fractures; *Osteoporos Int*, 1998; 8, 393-398

Allgrove, J., Adami, S., Maning, R. M. and O'Riordan, J. L. H.: Cytochemical bioassay of parathyroid hormone in maternal and cord blood; *Arch Dis Child*, 1985; 60, 110-115

Alvarez, L., Guanabens, N., Peris, P., Monegal, A., Bedini, J. L., Deulofeu, R., Martinez de Osaba, M. J., Munoz-Gomez, J., Rivera-Fillat, F. and Ballesta, A. M.: Discriminative value of biochemical markers of bone turnover in assessing the activity of Paget's disease; *J Bone Miner Res*, 1995; 10, 458-465

Anai, T., Sugano, T., Fujisawa, K., Hirota, Y. and Miyakawa, I.: Vertebral bone mineral density in postpartum women; *Gynecol Obstet Invest*, 1996; 42, 237-240

Anai, T., Tomiyasu, T., Arima, K. and Miyakawa, I.: Pregnancy-associated osteoporosis with elevated levels of circulating parathyroid hormone-related protein: a report of two cases; *J Obstet Gynaecol Res*, 1999; 25, 63-67

Anderson, J. J. and Rondano, P. A.: Peak bone mass development of females: can young adult women improve their peak bone mass?; *J Am Coll Nutr*, 1996; 15, 570-574

Baillyes, E. M., Seabrook, R. N., Calvin, J., Maguire, G. A., Price, C. P., Siddle, K. and Luzio, J. P.: The preparation of monoclonal antibodies to human bone and liver alkaline

phosphatase and their use in immunoaffinity purification and in studying these enzymes when present in serum; *Biochem J*, 1987; 244, 725-733

Balabanova, S., Kruse, B. and Wolf, A. S.: Calcitonin secretion by human placental tissue; *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1987; 66, 323-326

Barbour, L. A., Kick, S. D., Steiner, J. F., LoVerde, M. E., Heddleston, L. N., Lear, J. L., Baron, A. E. and Barton, P. L.: A prospective study of heparin-induced osteoporosis in pregnancy using bone densitometry; *Am J Obstet Gynecol*, 1994; 170, 862-869

Bartl, R.: *Osteoporose: Prävention-Diagnostik-Therapie*; Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2001, 1.Aufl., ISBN: 3-13-105751-3

Bauer, D. C., Browner, W. S., Cauley, J. A., Orwoll, E. S., Scott, J. C., Black, D. M., Tao, J. L. and Cummings, S. R.: Factors associated with appendicular bone mass in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group; *Ann Intern Med*, 1993; 118, 657-665

Bawden, J. W. and Wolkoff, A. S.: Fetal blood calcium response to maternal calcium infusion in sheep; *Am J Obstet Gynecol*, 1967; 90, 55-60

Baylis, C.: Glomerular filtration and volume regulation in gravid animal models; *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*, 1994; 8, 235-264

Black, A. J., Topping, J., Durham, B., Farquharson, R. G. and Fraser, W. D.: A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy; *J Bone Miner Res*, 2000; 15, 557-563

Black, A. J., Topping, J., Farquharson, R. and Fraser, W. D.: Bone metabolism in pregnancy: a review; *Contemp. Rev. Obstet. Gynaecol.*, 1996; 8, 192-196

Blanch, J., Pacifici, R. and Chines, A.: Pregnancy-associated osteoporosis: report of two cases with long-term bone density follow-up; *Br J Rheumatol*, 1994; 33, 269-272

Bonde, M., Qvist, P., Fledelius, C., Riis, B. J. and Christiansen, C.: Applications of an enzyme immunoassay for a new marker of bone resorption (CrossLaps): follow-up on hormone replacement therapy and osteoporosis risk assessment; *J Clin Endocrinol Metab*, 1995; 80, 864-868

Bonde, M., Qvist, P., Fledelius, C., Riis, B. J. and Christiansen, C.: Immunoassay for quantifying type I collagen degradation products in urine evaluated; *Clin Chem*, 1994; 40, 2022-2025

Bourdeau, A., Manganello, G., Thil-Trubert, C. L., Sachs, C. and Cournot, G.: Bioactive parathyroid hormone in pregnant rats and fetuses; *Am J Physiol*, 1990; 258, E549-554

Braun, B., Günther, R., Schwerek, W.B.: *Ultraschalldiagnostik - Lehrbuch und Atlas*; ecomed, Landsberg/ Lech, 1983, Aufl.1, ISBN: 3-609-70060-2

Broadus, A. E., Mangin, M., Ikeda, K., Insogna, K. L., Weir, E. C., Burtis, W. J. and Stewart, A. F.: Humoral hypercalcemia of cancer. Identification of a novel parathyroid hormone-like peptide; *N Engl J Med*, 1988; 319, 556-563

Brommage, R., Baxter, D. C. and Gierke, L. W.: Vitamin D-independent intestinal calcium and phosphorus absorption during reproduction; *Am J Physiol*, 1990; 259, G631-638

- Broyles, D. L., Nielsen, R. G., Bussett, E. M., Lu, W. D., Mizrahi, I. A., Nunnally, P. A., Ngo, T. A., Noell, J., Christenson, R. H. and Kress, B. C.: Analytical and clinical performance characteristics of Tandem-MP Ostase, a new immunoassay for serum bone alkaline phosphatase; *Clin Chem*, 1998; 44, 2139-2147
- Bundesamt, S.: Webseite des Statistischen Bundesamtes, Wiesbaden: <http://www.destatis.de/kontakt/>; letzter Zugriff 27.06.2006; 2006;
- Burrows, H. J. and Graham, G.: Spinal osteoporosis of unknown origin; *Q J Med*, 1945; 14, 147-169
- Calvo, M. S., Eyre, D. R. and Gundberg, C. M.: Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover; *Endocr Rev*, 1996; 17, 333-368
- Carbone, L. D., Palmieri, G. M., Graves, S. C. and Smull, K.: Osteoporosis of pregnancy: long-term follow-up of patients and their offspring; *Obstet Gynecol*, 1995; 86, 664-666
- Chambers, T. J., McSheehy, P. M. J., Thomason, B. M. and Fuller, K.: The effect of calcium regulating hormones and prostaglandins on bone resorption by osteoclast disaggregated from nonnatal rabbit bones.; *Endocrinology*, 1985; 116, 234-239
- Chesney, R. W., Specker, B., L. and McKay, C. P.: Mineral metabolism during pregnancy and lactation; F.L., Coe and M.J., Favus, Disorders of bone and mineral metabolism, Raven Press, New York, 1992, 383-393
- Christiansen, C., Rodbro, P. and Heinild, B.: Unchanged total body calcium in normal human pregnancy; *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1976; 55, 141-143
- Cole, D. E., Gundberg, C. M., Stirk, L. J., Atkinson, S. A., Hanley, D. A., Ayer, L. M. and Baldwin, L. S.: Changing osteocalcin concentrations during pregnancy and lactation: implications for maternal mineral metabolism; *J Clin Endocrinol Metab*, 1987; 65, 290-294
- Cornish, J., Callon, K. E., Nicholson, G. C. and Reid, I. R.: Parathyroid hormone-related protein-(107-139) inhibits bone resorption in vivo; *Endocrinology*, 1997; 138, 1299-1304
- Cross, N. A., Hillman, L. S., Allen, S. H., Krause, G. F. and Vieira, N. E.: Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study; *Am J Clin Nutr*, 1995; 61, 514-523
- Cummings, S. R., Nevitt, M. C., Browner, W. S., Stone, K., Fox, K. M., Ensrud, K. E., Cauley, J., Black, D. and Vogt, T. M.: Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group; *N Engl J Med*, 1995; 332, 767-773
- Dahlman, T., Lindvall, N. and Hellgren, M.: Osteopenia in pregnancy during long-term heparin treatment: a radiological study post partum; *Br J Obstet Gynaecol*, 1990; 97, 221-228
- Dahlman, T. C.: Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin; *Am J Obstet Gynecol*, 1993; 168, 1265-1270
- De la Piedra, C., Diaz Martin, M. A., Diaz Diego, E. M., Lopez Gavilanes, E., Gonzalez Parra, E., Caramelo, C. and Rapado, A.: Serum concentrations of carboxyterminal

- cross-linked telopeptide of type I collagen (ICTP), serum tartrate resistant acid phosphatase, and serum levels of intact parathyroid hormone in parathyroid hyperfunction; *Scand J Clin Lab Invest*, 1994; 54, 11-15
- Deftos, L. J.: Calcitonin in clinical medicine; *Adv Intern Med*, 1978; 23, 159-193
- Deftos, L. J.: Bone protein and peptide assays in the diagnosis and management of skeletal disease; *Clin Chem*, 1991; 37, 1143-1148
- del Puente, A., Pappone, N., Mandes, M. G., Mantova, D., Scarpa, R. and Oriente, P.: Determinants of bone mineral density in immobilization: a study on hemiplegic patients; *Osteoporos Int*, 1996; 6, 50-54
- Delmas, P. D.: Biological markers of bone turn over in osteoporosis. Proceedings; Fourth int. Symposium on osteoporosis, 1993; Hong Kong, February
- Demers, L. M.: Bone-specific alkaline phosphatase; Eastell, R., Baumann, M., Hoyle, N.R. and Wiczorek, L., *Bone Markers - Biochemical and Clinical Perspectives*, Dunitz, M., London, 2001, 1.Aufl., 57-63
- Dobnig, H., Kainer, F., Stepan, V., Winter, R., Lipp, R., Schaffer, M., Kahr, A., Nocnik, S., Patterer, G. and Leb, G.: Elevated parathyroid hormone-related peptide levels after human gestation: relationship to changes in bone and mineral metabolism; *J Clin Endocrinol Metab*, 1995; 80, 3699-3707
- Drake, T. S., Kaplan, R. A. and Lewis, T. A.: The physiologic hyperparathyroidism of pregnancy. Is it primary or secondary?; *Obstet Gynecol*, 1979; 53, 746-749
- Drinkwater, B. L.: Exercise in the prevention of osteoporosis; *Osteoporos Int*, 1993; 3 Suppl 1, 169-171
- Drinkwater, B. L. and Chesnut, C. H., 3rd: Bone density changes during pregnancy and lactation in active women: a longitudinal study; *Bone Miner*, 1991; 14, 153-160
- Ducy, P., Zhang, R., Geoffroy, V., Ridall, A. L. and Karsenty, G.: *Osf2/Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblast differentiation; *Cell*, 1997; 89, 747-754
- Duda, R. J., Jr., O'Brien, J. F., Katzmann, J. A., Peterson, J. M., Mann, K. G. and Riggs, B. L.: Concurrent assays of circulating bone Gla-protein and bone alkaline phosphatase: effects of sex, age, and metabolic bone disease; *J Clin Endocrinol Metab*, 1988; 66, 951-957
- Dunne, F., Walters, B., Marshall, T. and Heath, D. A.: Pregnancy associated osteoporosis; *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1993; 39, 487-490
- Dussik, K. M.: Possibility of using mechanical high frequency vibrations as a diagnostic aid.; *Z.r.NeurolPsychiatrie*, 1942; 174, 153
- DVO: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr; S3-Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V., 2006;
- Ebeling, P. R.: Potential candidates for bone turnover markers - N-telopeptide cross-links of type I collagen (NTX); Eastell, R., Baumann, M., Hoyle, N.R. and Wiczorek, L., *Bone Markers - Biochemical and Clinical Perspectives*, Dunitz, M., London, 2001, 1.Aufl., 27-38

- Ebeling, P. R., Peterson, J. M. and Riggs, B. L.: Utility of type I procollagen propeptide assays for assessing abnormalities in metabolic bone diseases; *J Bone Miner Res*, 1992; 7, 1243-1250
- Editorial: Pyridinium crosslinks as markers of bone resorption; *Lancet*, 1992; 340, 278-279
- Eisman, J.: Relevance of pregnancy and lactation to osteoporosis?; *Lancet*, 1998; 352, 504-505
- Eisman, J. A., Kelly, P. J., Morrison, N. A., Pocock, N. A., Yeoman, R., Birmingham, J. and Sambrook, P. N.: Peak bone mass and osteoporosis prevention; *Osteoporos Int*, 1993; 3 Suppl 1, 56-60
- Fenton, A. J., Kemp, B. E., Hammonds, R. G., Jr., Mitchelhill, K., Moseley, J. M., Martin, T. J. and Nicholson, G. C.: A potent inhibitor of osteoclastic bone resorption within a highly conserved pentapeptide region of parathyroid hormone-related protein; PTHrP[107-111]; *Endocrinology*, 1991; 129, 3424-3426
- Fenton, A. J., Martin, T. J. and Nicholson, G. C.: Carboxyl-terminal parathyroid hormone-related protein inhibits bone resorption by isolated chicken osteoclasts; *J Bone Miner Res*, 1994; 9, 515-519
- Fishman, W. H.: Alkaline phosphatase isozymes: recent progress; *Clin Biochem*, 1990; 23, 99-104
- Fraser, W. D.: Circadian rhythm studies of serum bone resorption markers: implications of optimal sample timing and clinical utility; Eastell, R., Baumann, M., Hoyle, N. R. and Wiczorek, L., *Bone Markers - Biochemical and clinical perspectives*, Dunitz, M., London, 2001, 1.Aufl., 107-118
- Funk, J. L., Shoback, D. M. and Genant, H. K.: Transient osteoporosis of the hip in pregnancy: natural history of changes in bone mineral density; *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1995; 43, 373-382
- Gaboury, C. L. and Woods, L. L.: Renal reserve in pregnancy; *Seminars in Nephrology*, 1995; 15, 449-453
- Gallacher, S. J., Fraser, W. D., Owens, O. J., Dryburgh, F. J., Logue, F. C., Jenkins, A., Kennedy, J. and Boyle, I. T.: Changes in calciotropic hormones and biochemical markers of bone turnover in normal human pregnancy; *Eur J Endocrinol*, 1994; 131, 369-374
- Gambacciani, M., Benussi, C., Cappagli, B., Ciaponi, M. and Genazzani, A. R.: Quantitative bone ultrasonometry in climacteric women; *J Clin Densitom*, 1998; 1, 303-308
- Gambacciani, M., Spinetti, A., Gallo, R., Cappagli, B., Teti, G. C. and Facchini, V.: Ultrasonographic bone characteristics during normal pregnancy: longitudinal and cross-sectional evaluation; *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 173, 890-893
- Garnero, P. and Delmas, P. D.: Assessment of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease; *J Clin Endocrinol Metab*, 1993; 77, 1046-1053

- Garnero, P., Shih, W. J., Gineyts, E., Karpf, D. B. and Delmas, P. D.: Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment; *J Clin Endocrinol Metab*, 1994; 79, 1693-1700
- Gluer, C. C., Jergas, M. and Hans, D.: Peripheral measurement techniques for the assessment of osteoporosis; *Semin Nucl Med*, 1997; 27, 229-247
- Gluer, C. C., Vahlensieck, M., Faulkner, K. G., Engelke, K., Black, D. and Genant, H. K.: Site-matched calcaneal measurements of broad-band ultrasound attenuation and single X-ray absorptiometry: do they measure different skeletal properties?; *J Bone Miner Res*, 1992; 7, 1071-1079
- Grampp, S., Genant, H. K., Mathur, A., Lang, P., Jergas, M., Takada, M., Gluer, C. C., Lu, Y. and Chavez, M.: Comparisons of noninvasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination, and diagnostic classification; *J Bone Miner Res*, 1997; 12, 697-711
- Gundberg, C. M.: Osteocalcin; Eastell, R., Baumann, M., Hoyle, N. R. and Wiczorek, L., *Bone Markers - Biochemical and Clinical Perspectives*, Dunitz, M., London, 2001, 1.Aufl., 65-72
- Hadji, P.: Möglichkeiten und Grenzen der Quantitativen Ultrasonometrie in der klinischen Praxis; *Dtsch Med Wochenschr*, 2003; 128, 951-953
- Hadji, P., Bock, K., Emons, G., Wüster, C. and Schulz, K. D.: Früherkennung und Prävention der Osteoporose; *Gynäkologe*, 2002; 35, 518-526
- Hadji, P., Emons, G. and Schulz, K. D.: Möglichkeiten und Grenzen der Osteoporosetherapie; *Frauenarzt*, 2001; 42, 2-13
- Hadji, P., Ziller, V., Kalder, M., Gottschalk, M., Hellmeyer, L., Hars, O., Schmidt, S. and Schulz, K. D.: Influence of pregnancy and breast-feeding on quantitative ultrasonometry of bone in postmenopausal women; *Climacteric*, 2002; 5, 277-285
- Hans, D., Dargent-Molina, P., Schott, A. M., Sebert, J. L., Cormier, C., Kotzki, P. O., Delmas, P. D., Pouilles, J. M., Breart, G. and Meunier, P. J.: Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study; *Lancet*, 1996; 348, 511-514
- Hans, D., Njeh, C. F., Genant, H. K. and Meunier, P. J.: Quantitative ultrasound in bone status assessment; *Rev Rhum Engl Ed*, 1998; 65, 489-498
- Hanson, D. A., Weis, M. A., Bollen, A. M., Maslan, S. L., Singer, F. R. and Eyre, D. R.: A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine; *J Bone Miner Res*, 1992; 7, 1251-1258
- Haram, K., Thordarson, H. and Hervig, T.: Calcium homeostasis in pregnancy and lactation; *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1993; 72, 509-513
- Harris, H.: The human alkaline phosphatases: what we know and what we don't know; *Clin Chim Acta*, 1990; 186, 133-150
- Heaney, R. P., Avioli, L. V., Chesnut, C. H., 3rd, Lappe, J., Recker, R. R. and Brandenburger, G. H.: Osteoporotic bone fragility. Detection by ultrasound transmission velocity; *Jama*, 1989; 261, 2986-2990

- Heaney, R. P. and Skillman, T. G.: Calcium metabolism in normal human pregnancy; *J Clin Endocrinol Metab*, 1971; 33, 661-670
- Hees, H. and Sinowatz, F.: *Histologie - Kurzlehrbuch der Zytologie und mikroskopischen Anatomie*; Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2000, 3. Aufl., ISBN: 3-7691-0391-2
- Hellmeyer, L., Hadji, P., Minne, H., Ziller, V., Wagner, U. and Schmidt, S.: Schwangerschafts-assoziierte Osteoporose; *Frauenarzt*, 2004; 45, 840-844
- Hill, C. S. and Wolfert, R. L.: The preparation of monoclonal antibodies which react preferentially with human bone alkaline phosphatase and not liver alkaline phosphatase; *Clin Chim Acta*, 1990; 186, 315-320
- Honda, A., Kurabayashi, T., Yahata, T., Tomita, M., Takakuwa, K. and Tanaka, K.: Lumbar bone mineral density changes during pregnancy and lactation; *Int J Gynaecol Obstet*, 1998; 63, 253-258
- Horgan, D. J., King, N. L., Kurth, L. B. and Kuypers, R.: Collagen crosslinks and their relationship to the thermal properties of calf tendons; *Arch Biochem Biophys*, 1990; 281, 21-26
- Jergas, M. and Schmid, G.: Konventionelle Radiologie der Osteoporose und Röntgenabsorptiometrie; *Radiologe*, 1999; 39, 174-185
- Johnell, O., Gullberg, B., Kanis, J. A., Allander, E., Elffors, L., Dequeker, J., Dilsen, G., Gennari, C., Lopes Vaz, A., Lyritis, G. and et al.: Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS Study. Mediterranean Osteoporosis Study; *J Bone Miner Res*, 1995; 10, 1802-1815
- Kalkwarf, H. J. and Specker, B. L.: Bone mineral changes during pregnancy and lactation; *Endocrine*, 2002; 17, 49-53
- Kanis, J. A.: Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk; *Lancet*, 2002; 359, 1929-1936
- Kanis, J. A., Borgstrom, F., De Laet, C., Johansson, H., Johnell, O., Jonsson, B., Oden, A., Zethraeus, N., Pflieger, B. and Khaltsev, N.: Assessment of fracture risk; *Osteoporos Int*, 2005; 16, 581-589
- Kanis, J. A. and Passmore, R.: Calcium supplementation of the diet--I; *Bmj*, 1989; 298, 137-140
- Kanis, J. A. and Pitt, F. A.: Epidemiology of osteoporosis; *Bone*, 1992; 13 Suppl 1, S7-15
- Kao, P. C., Riggs, B. L. and Schryver, P. G.: Development and evaluation of an osteocalcin chemiluminoimmunoassay; *Clin Chem*, 1993; 39, 1369-1374
- Kent, G. N., Price, R. I., Gutteridge, D. H., Allen, J. R., Rosman, K. J., Smith, M., Bhagat, C. I., Wilson, S. G. and Retallack, R. W.: Effect of pregnancy and lactation on maternal bone mass and calcium metabolism; *Osteoporos Int*, 1993; 3 Suppl 1, 44-47
- Kent, G. N., Price, R. I., Gutteridge, D. H., Smith, M., Allen, J. R., Bhagat, C. I., Barnes, M. P., Hickling, C. J., Retallack, R. W., Wilson, S. G. and et al.: Human lactation: forearm trabecular bone loss, increased bone turnover, and renal conservation

- of calcium and inorganic phosphate with recovery of bone mass following weaning; *J Bone Miner Res*, 1990; 5, 361-369
- Khaltaev, N. G.: Interhealth and osteoporosis; *Bone*, 1993; 14 Suppl 1, S35-36
- Khastgir, G. and Studd, J.: Pregnancy-associated osteoporosis; *Br J Obstet Gynaecol*, 1994; 101, 836-838
- Khovidhunkit, W. and Epstein, S.: Osteoporosis in pregnancy; *Osteoporos Int*, 1996; 6, 345-354
- Kleerekoper, M.: The effects of fracture or disease on biochemical markers of bone remodelling; Eastell, R., Baumann, M., Hoyle, N. R. and Wiczorek, L., *Bone Markers - Biochemical and Clinical Perspectives*, Dunitz, M., London, 2001, 1.Aufl., 123-130
- Kojima, N., Douchi, T., Kosha, S. and Nagata, Y.: Cross-sectional study of the effects of parturition and lactation on bone mineral density later in life; *Maturitas*, 2002; 41, 203-209
- Koolman, J. and Röhm, K. H.: *Taschenatlas der Biochemie*; Thieme Verlag, Stuttgart, 1994, ISBN: 3-13-759403-0
- Kovacs, C. S.: Calcium and bone metabolism during pregnancy and lactation; *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2005; 10, 105-118
- Laitinen, K., Valimaki, M. and Keto, P.: Bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy Finnish women; *Calcif Tissue Int*, 1991; 48, 224-231
- Lamke, B., Brundin, J. and Moberg, P.: Changes of bone mineral content during pregnancy and lactation; *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1977; 56, 217-219
- Laskey, M. A. and Prentice, A.: Effect of pregnancy on recovery of lactational bone loss; *Lancet*, 1997; 349, 1518-1519
- Leary, E. T.: C-telopeptides; Eastell, R., Baumann, M., Hoyle, N. R. and Wiczorek, L., *Bone Markers - Biochemical and Clinical Perspectives*, Dunitz, M., London, 2001, 1.Aufl., 39-48
- Leitlinien: S3-Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V.; 2006;
- Levav, A. L., Chan, L. and Wapner, R. J.: Long-term magnesium sulfate tocolysis and maternal osteoporosis in a triplet pregnancy: a case report; *Am J Perinatol*, 1998; 15, 43-46
- Lewis, P., Rafferty, B., Shelley, M. and Robinson, C. J.: A suggested physiological role of calcitonin: the protection of the skeleton during pregnancy and lactation; *J Endocrinol*, 1971; 49, ix-x
- Lindberg, B. S., Johansson, E. D. and Nilsson, B. A.: Plasma levels of nonconjugated oestrone, oestradiol-17beta and oestriol during uncomplicated pregnancy; *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*, 1974; 32, 21-36
- Lotz, J., Steeger, D., Hafner, G., Ehrenthal, W., Heine, J. and Prellwitz, W.: Biochemical bone markers compared with bone density measurement by dual energy X-ray absorptiometry; *Calcif Tissue Int*, 1995; 57, 253-257

- Ludwig, G. D. and Struthers, F. W.: Project N. M. 004.001 report 4. U.S. Naval.; Medical Research Institute, 1949; 1
- Lusenti, T., Cadossi, R. and Franco, V.: Bone assessment by ultrasound (US) at first phalanges: Comparison to ultradistal DPA measure of radius; *Italian J Miner Electr Metab*, 1993; 7 (suppl.1), 78
- Lusenti, T., Cadossi, R., Franco, V., Soliani, F., Rustichelli, R. and Borgatti, P.: [Ultrasound evaluation of the bone tissue of the proximal phalanges of hands in patients with suspected type I osteoporosis]; *Minerva Ginecol*, 1994; 46, 423-428
- Marin, F., Gonzalez-Macias, J., Diez-Perez, A., Palma, S. and Delgado-Rodriguez, M.: Relationship between bone quantitative ultrasound and fractures: a meta-analysis; *J Bone Miner Res*, 2006; 21, 1126-1135
- Marshall, D., Johnell, O. and Wedel, H.: Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures; *Bmj*, 1996; 312, 1254-1259
- McMaster, Y., ETennant, R., Clubb, J. S., Neale, F. C. and Posen, S.: The mechanism of elevation of serum alkaline phosphatase in pregnancy; *J Obstet Gynaecol Br Commonw.*, 1964; 71, 735-739
- Mele, R., Masci, G., Ventura, V., de Aloysio, D., Bicocchi, M. and Cadossi, R.: Three-year longitudinal study with quantitative ultrasound at the hand phalanx in a female population; *Osteoporos Int*, 1997; 7, 550-557
- Melkko, J., Kauppila, S., Niemi, S., Risteli, L., Haukipuro, K., Jukkola, A. and Risteli, J.: Immunoassay for intact amino-terminal propeptide of human type I procollagen; *Clin Chem*, 1996; 42, 947-954
- Melton, L. J., 3rd, Bryant, S. C., Wahner, H. W., O'Fallon, W. M., Malkasian, G. D., Judd, H. L. and Riggs, B. L.: Influence of breastfeeding and other reproductive factors on bone mass later in life; *Osteoporos Int*, 1993; 3, 76-83
- Misra, R. and Anderson, D. C.: Providing the fetus with calcium; *Bmj*, 1990; 300, 1220-1221
- Moss, D. W.: Alkaline phosphatase isoenzymes; *Clin Chem*, 1982; 28, 2007-2016
- Munns, C. F., Rauch, F., Ward, L. and Glorieux, F. H.: Maternal and fetal outcome after long-term pamidronate treatment before conception: a report of two cases; *J Bone Miner Res*, 2004; 19, 1742-1745
- Mussolino, M. E., Looker, A. C., Madans, J. H., Edelstein, D., Walker, R. E., Lydick, E., Epstein, R. S. and Yates, A. J.: Phalangeal bone density and hip fracture risk; *Arch Intern Med*, 1997; 157, 433-438
- Nelson-Piercy, C.: Hazards of heparin: allergy, heparin-induced thrombocytopenia and osteoporosis; *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*, 1997; 11, 489-509
- Nguyen, T. V., Jones, G., Sambrook, P. N., White, C. P., Kelly, P. J. and Eisman, J. A.: Effects of estrogen exposure and reproductive factors on bone mineral density and osteoporotic fractures; *J Clin Endocrinol Metab*, 1995; 80, 2709-2714

- Nicholson, P. H. and Bouxsein, M. L.: Quantitative ultrasound does not reflect mechanically induced damage in human cancellous bone; *J Bone Miner Res*, 2000; 15, 2467-2472
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis; *Jama*, 2001; 285, 785-795
- Nilsson, B. E.: Parity and osteoporosis; *Surg Gynecol Obstet*, 1969; 129, 27-28
- Njeh, C. F., Boivin, C. M. and Langton, C. M.: The role of ultrasound in the assessment of osteoporosis: a review; *Osteoporos Int*, 1997; 7, 7-22
- Nordin, B. E. C. and Roper, A.: Post-pregnancy osteoporosis; *Lancet*, 1955; 1, 431-434
- Okah, F. A., Tsang, R. C., Sierra, R., Brady, K. K. and Specker, B. L.: Bone turnover and mineral metabolism in the last trimester of pregnancy: effect of multiple gestation; *Obstet Gynecol*, 1996; 88, 168-173
- Okesina, A. B., Donaldson, D., Lascelles, P. T. and Morris, P.: Effect of gestational age on levels of serum alkaline phosphatase isoenzymes in healthy pregnant women; *Int J Gynaecol Obstet*, 1995; 48, 25-29
- Paganini-Hill, A., Chao, A., Ross, R. K. and Henderson, B. E.: Exercise and other factors in the prevention of hip fracture: the Leisure World study; *Epidemiology*, 1991; 2, 16-25
- Panigrahi, K., Delmas, P. D., Singer, F., Ryan, W., Reiss, O., Fisher, R., Miller, P. D., Mizrahi, I., Darte, C., Kress, B. C. and et al.: Characteristics of a two-site immunoradiometric assay for human skeletal alkaline phosphatase in serum; *Clin Chem*, 1994; 40, 822-828
- Paoletti, A. M., Orru, M., Floris, L., Guerriero, S., Ajossa, S., Romagnino, S. and Melis, G. B.: Pattern of bone markers during pregnancy and their changes after delivery; *Horm Res*, 2003; 59, 21-29
- Paparella, P., Giorgino, R., Maglione, A., Lorusso, D., Scirpa, P., Del Bosco, A. and Mancuso, S.: Maternal ultrasound bone density in normal pregnancy; *Clin Exp Obstet Gynecol*, 1995; 22, 268-278
- Parfitt, A. M.: Quantum concept of bone remodeling and turnover: implications for the pathogenesis of osteoporosis; *Calcif Tissue Int*, 1979; 28, 1-5
- Parra-Cabrera, S., Hernandez-Avila, M., Tamayo-y-Orozco, J., Lopez-Carrillo, L. and Meneses-Gonzalez, F.: Exercise and reproductive factors as predictors of bone density among osteoporotic women in Mexico City; *Calcif Tissue Int*, 1996; 59, 89-94
- Pawley, N. and Bishop, N. J.: Prenatal and infant predictors of bone health: the influence of vitamin D; *Am J Clin Nutr*, 2004; 80, 1748S-1751S
- Pearson, D., Kaur, M., San, P., Lawson, N., Baker, P. and Hosking, D.: Recovery of pregnancy mediated bone loss during lactation; *Bone*, 2004; 34, 570-578
- Peris, P., Guanabens, N., Monegal, A., Pons, F., Martinez de Osaba, M. J., Ros, I. and Munoz-Gomez, J.: Pregnancy associated osteoporosis: the familial effect; *Clin Exp Rheumatol*, 2002; 20, 697-700
- Pfeifer, M., Lehmann, R. and Minne, H. W.: [Therapy of osteoporosis from the viewpoint of evidence-based medicine]; *Med Klin (Munich)*, 2001; 96, 270-280

- Phillips, A. J.: Pregnancy associated osteoporosis: follow up of bone mineral density; *Journal of Bone and Mineral Research*, 1998; 13, 521
- Phillips, A. J., Ostlere, S. J. and Smith, R.: Pregnancy-associated osteoporosis: does the skeleton recover?; *Osteoporos Int*, 2000; 11, 449-454
- Pitkin, R. M.: Calcium metabolism in pregnancy and the perinatal period: a review; *Am J Obstet Gynecol*, 1985; 151, 99-109
- Pitkin, R. M.: Calcium metabolism in pregnancy: a review; *Am J Obstet Gynecol*, 1975; 121, 724-737
- Pitkin, R. M., Reynolds, W. A., Williams, G. A. and Hargis, G. K.: Calcium metabolism in normal pregnancy: a longitudinal study; *Am J Obstet Gynecol*, 1979; 133, 781-790
- Pluskiewicz, W. and Drozdowska, B.: Ultrasound measurements of proximal phalanges in Polish early postmenopausal women; *Osteoporos Int*, 1998; 8, 578-583
- Pluskiewicz, W. and Drozdowska, B.: Ultrasound measurement of proximal phalanges in a normal Polish female population; *Osteoporos Int*, 1998; 8, 349-354
- Pluskiewicz, W., Drozdowska, B. and Stolecki, M.: Bone status in pregnancy and lactation; *Osteoporos Int*, 2002; 13, 519
- Pluskiewicz, W., Drozdowska, B. and Stolecki, M.: Quantitative ultrasound at the hand phalanges in pregnancy: a longitudinal study; *Ultrasound Med Biol*, 2004; 30, 1373-1378
- Polatti, F., Capuzzo, E., Viazzo, F., Colleoni, R. and Klersy, C.: Bone mineral changes during and after lactation; *Obstet Gynecol*, 1999; 94, 52-56
- Prentice, A.: Maternal calcium requirements during pregnancy and lactation; *Am J Clin Nutr*, 1994; 59, 477S-482S; discussion 482S-483S
- Prentice, A., Jarjou, L. M., Stirling, D. M., Buffenstein, R. and Fairweather-Tait, S.: Biochemical markers of calcium and bone metabolism during 18 months of lactation in Gambian women accustomed to a low calcium intake and in those consuming a calcium supplement; *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83, 1059-1066
- Prestwood, K. M., Pilbeam, C. C., Burlison, J. A., Woodiel, F. N., Delmas, P. D., Deftos, L. J. and Raisz, L. G.: The short-term effects of conjugated estrogen on bone turnover in older women; *J Clin Endocrinol Metab*, 1994; 79, 366-371
- Promislow, J. H., Hertz-Picciotto, I., Schramm, M., Watt-Morse, M. and Anderson, J. J.: Bed rest and other determinants of bone loss during pregnancy; *Am J Obstet Gynecol*, 2004; 191, 1077-1083
- Purdie, D. W., Aaron, J. E. and Selby, P. L.: Bone histology and mineral homeostasis in human pregnancy; *Br J Obstet Gynaecol*, 1988; 95, 849-854
- Randall, A. G., Kent, G. N., Garcia-Webb, P., Bhagat, C. I., Pearce, D. J., Gutteridge, D. H., Prince, R. L., Stewart, G., Stuckey, B., Will, R. K., Retallack, R. W., Price, R. I. and Ward, L.: Comparison of biochemical markers of bone turnover in Paget disease treated with pamidronate and a proposed model for the relationships between measurements of the different forms of pyridinoline cross-links; *J Bone Miner Res*, 1996; 11, 1176-1184

- Ratcliffe, W. A., Thompson, G. E., Care, A. D. and Peaker, M.: Production of parathyroid hormone-related protein by the mammary gland of the goat; *J Endocrinol*, 1992; 133, 87-93
- Ravn, P.: Prediction of response in bone mass by biochemical markers of bone turnover during antiresorptive therapy for prevention of osteoporosis; Eastell, R., Baumann, M., Hoyle, N. R. and Wiczorek, L., *Bone Markers - Biochemical and Clinical Perspectives*, Dunitz, M., London, 2001, 1.Aufl., 167-178
- Reginster, J. Y., Dethor, M., Pirenne, H., Dewe, W. and Albert, A.: Reproducibility and diagnostic sensitivity of ultrasonometry of the phalanges to assess osteoporosis; *Int J Gynaecol Obstet*, 1998; 63, 21-28
- Reid, I. R., Wattie, D. J., Evans, M. C. and Budayr, A. A.: Post-pregnancy osteoporosis associated with hypercalcaemia; *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1992; 37, 298-303
- Renz, H.: *Integrative Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin - Pathophysiologie Pathobiochemie Hämatologie*; Walter de Gruyter, Berlin - New York, 2003, 1.Aufl., ISBN: 3-11-017367-0
- Risteli, J., Elomaa, I. and Niemi, S.: Radioimmunoassay for the pyridinoline cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen: a new serum marker of bone collagen degradation; *Clin Chem*, 1995; 39, 635-640
- Ritchie, L. D., Fung, E. B., Halloran, B. P., Turnlund, J. R., Van Loan, M. D., Cann, C. E. and King, J. C.: A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses; *Am J Clin Nutr*, 1998; 67, 693-701
- Roberts, D., Lee, W., Cuneo, R. C., Wittmann, J., Ward, G., Flatman, R., McWhinney, B. and Hickman, P. E.: Longitudinal study of bone turnover after acute spinal cord injury; *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83, 415-422
- Robin, F., Lecuru, F., Desfeux, P., Boucaya, V. and Taurelle, R.: Anticoagulant therapy in pregnancy; *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1999; 83, 171-177
- Rodin, A., Duncan, A., Quartero, H. W., Pistofidis, G., Mashiter, G., Whitaker, K., Crook, D., Stevenson, J. C., Chapman, M. G. and Fogelman, I.: Serum concentrations of alkaline phosphatase isoenzymes and osteocalcin in normal pregnancy; *J Clin Endocrinol Metab*, 1989; 68, 1123-1127
- Rosenquist, C., Fledelius, C., Christgau, S., Pedersen, B. J., Bonde, M., Qvist, P. and Christiansen, C.: Serum CrossLaps One Step ELISA. First application of monoclonal antibodies for measurement in serum of bone-related degradation products from C-terminal telopeptides of type I collagen; *Clin Chem*, 1998; 44, 2281-2289
- Ross, P., Huang, C., Davis, J., Imose, K., Yates, J., Vogel, J. and Wasnich, R.: Predicting vertebral deformity using bone densitometry at various skeletal sites and calcaneus ultrasound; *Bone*, 1995; 16, 325-332
- Ross, P. D. and Knowlton, W.: Rapid bone loss is associated with increased levels of biochemical markers; *J Bone Miner Res*, 1998; 13, 297-302
- Rossmann, W. G.: *Schwangerschaftsendokrinologie*; Allolio, B., Schulte, H.M. and Heinrich, M., *Praktische Endokrinologie*, Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1996, 1.Aufl., 492-499

- Russell, G.: Introduction: Bone metabolism and its regulation; Eastell, R., Baumann, M., Hoyle, N. R. and Wiczorek, L., Bone Markers - Biochemical and Clinical Perspectives, Dunitz, M., London, 2001, 1-26
- Sartoris, D. J., Sommer, F. G., Kosek, J., Gies, A. and Carter, D.: Dual-energy-scanned projection radiography in the evaluation of femoral neck strength, density and mineralisation; *Invest Radiol*, 1985; 20, 476-485
- Schiebler, T. H., Schmidt, W. and Zilles, K.: Anatomie; Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1999, 8.Aufl., ISBN: 3-540-65824-6
- Schneider, J., Bundschuh, B., Spath, C., Landkammer, C., Muller, H., Sommer, U., Gotz, M., Nawroth, P., Heilmann, P. and Kasperk, C.: Discrimination of patients with and without vertebral fractures as measured by ultrasound and DXA osteodensitometry; *Calcif Tissue Int*, 2004; 74, 246-254
- Seeger, H., Hadji, P. and Mueck, A. O.: Endogenous estradiol metabolites stimulate the in vitro proliferation of human osteoblastic cells; *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2003; 41, 148-152
- Seki, K., Makimura, N., Mitsui, C., Hirata, J. and Nagata, I.: Calcium-regulating hormones and osteocalcin levels during pregnancy: a longitudinal study; *Am J Obstet Gynecol*, 1991; 164, 1248-1252
- Silva, H. G., Tortora, R. P. and Farias, M. L.: Increased bone turnover during the third trimester of pregnancy and decreased bone mineral density after parturition in adolescents as compared to age-matched control patients; *Gynecol Endocrinol*, 2005; 21, 174-179
- Sinigaglia, L., Varena, M., Binelli, L., Gallazzi, M., Calori, G. and Ranza, R.: Effect of lactation on postmenopausal bone mineral density of the lumbar spine; *J Reprod Med*, 1996; 41, 439-443
- Siris, E. S., Miller, P. D., Barrett-Connor, E., Faulkner, K. G., Wehren, L. E., Abbott, T. A., Berger, M. L., Santora, A. C. and Sherwood, L. M.: Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment; *Jama*, 2001; 286, 2815-2822
- Smith, R., Athanasou, N. A., Ostlere, S. J. and Vipond, S. E.: Pregnancy-associated osteoporosis; *Qjm*, 1995; 88, 865-878
- Smith, R. and Phillips, A. J.: Osteoporosis during pregnancy and its management; *Scand J Rheumatol Suppl*, 1998; 107, 66-67
- Smith, R., Stevenson, J. C., Winearls, C. G., Woods, C. G. and Wordsworth, B. P.: Osteoporosis of pregnancy; *Lancet*, 1985; 1, 1178-1180
- Sowers, M.: Pregnancy and lactation as risk factors for subsequent bone loss and osteoporosis; *J Bone Miner Res*, 1996; 11, 1052-1060
- Sowers, M., Corton, G., Shapiro, B., Jannausch, M. L., Crutchfield, M., Smith, M. L., Randolph, J. F. and Hollis, B.: Changes in bone density with lactation; *Jama*, 1993; 269, 3130-3135
- Sowers, M., Crutchfield, M., Jannausch, M., Updike, S. and Corton, G.: A prospective evaluation of bone mineral change in pregnancy; *Obstet Gynecol*, 1991; 77, 841-845

- Sowers, M., Eyre, D., Hollis, B. W., Randolph, J. F., Shapiro, B., Jannausch, M. L. and Crutchfield, M.: Biochemical markers of bone turnover in lactating and nonlactating postpartum women; *J Clin Endocrinol Metab*, 1995; 80, 2210-2216
- Sowers, M., Jannausch, M., Scholl, T. and Schall, J.: The reproducibility of ultrasound bone measures in a triethnic population of pregnant adolescents and adult women; *J Bone Miner Res*, 1998; 13, 1768-1774
- Sowers, M., Randolph, J., Shapiro, B. and Jannausch, M.: A prospective study of bone density and pregnancy after an extended period of lactation with bone loss; *Obstet Gynecol*, 1995; 85, 285-289
- Sowers, M. F., Hollis, B. W., Shapiro, B., Randolph, J., Janney, C. A., Zhang, D., Schork, A., Crutchfield, M., Stanczyk, F. and Russell-Aulet, M.: Elevated parathyroid hormone-related peptide associated with lactation and bone density loss; *Jama*, 1996; 276, 549-554
- Sowers, M. F., Scholl, T., Harris, L. and Jannausch, M.: Bone loss in adolescent and adult pregnant women; *Obstet Gynecol*, 2000; 96, 189-193
- Stauber, M. and Weyerstahl, T.: *Gynäkologie und Geburtshilfe*; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005, 2. Aufl., ISBN: 3-13-125342-8
- Stevenson, J. C., Hillyard, C. J., MacIntyre, I., Cooper, H. and Whitehead, M. I.: A physiological role for calcitonin: protection of the maternal skeleton; *Lancet*, 1979; 2, 769-770
- Struve, C.: *Ultraschalltomographie des Abdomens*; Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 1988, 3. Aufl., ISBN: 3-541-09413-3
- Taylor, T. G., Lewis, P. E. and Balderstone, O.: Role of calcitonin in protecting the skeleton during pregnancy and lactation; *J Endocrinol*, 1975; 66, 297-298
- Thiede, M. A. and Rodan, G. A.: Expression of a calcium-mobilizing parathyroid hormone-like peptide in lactating mammary tissue; *Science*, 1988; 242, 278-280
- Thomas, M. L. and Forte, L. R.: Serum calcium and parathyroid hormone during the reproductive cycle in normal and vitamin D-deficient rats; *Endocrinology*, 1982; 110, 703-707
- To, W. W., Wong, M. W. and Leung, T. W.: Relationship between bone mineral density changes in pregnancy and maternal and pregnancy characteristics: a longitudinal study; *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2003; 82, 820-827
- Vargas, S. J., Gillespie, M. T., Powell, G. J., Southby, J., Danks, J. A., Moseley, J. M. and Martin, T. J.: Localization of parathyroid hormone-related protein mRNA expression in breast cancer and metastatic lesions by in situ hybridization; *J Bone Miner Res*, 1992; 7, 971-979
- Wada, S., Kitamura, H., Matsuura, Y., Katayama, Y., Ohkawa, H., Kugai, N., Motoyoshi, K., Fuse, Y. and Nagata, N.: Parathyroid hormone-related protein as a cause of hypercalcemia in a B-cell type malignant lymphoma; *Intern Med*, 1992; 31, 968-972
- Whitehead, M., Lane, G. and Young, O.: Interrelations of calcium-regulating hormones during normal pregnancy; *Bmj*, 1981; 283, 10-12

- WHO: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group.; World Health Organ Tech Rep Ser, 1994; 843, 1-129
- Wilson, S. G., Retallack, R. W., Kent, J. C., Worth, G. K. and Gutteridge, D. H.: Serum free 1,25-dihydroxyvitamin D and the free 1,25-dihydroxyvitamin D index during a longitudinal study of human pregnancy and lactation; Clin Endocrinol (Oxf), 1990; 32, 613-622
- Wolinsky-Friedland, M.: Drug-induced metabolic bone disease; Endocrinol Metab Clin North Am, 1995; 24, 395-420
- Wüster, C., Albanese, C., De Aloysio, D., Duboeuf, F., Gambacciani, M., Gonnelli, S., Gluer, C. C., Hans, D., Joly, J., Reginster, J. Y., De Terlizzi, F. and Cadossi, R.: Phalangeal osteosonogrammetry study: age-related changes, diagnostic sensitivity, and discrimination power. The Phalangeal Osteosonogrammetry Study Group; J Bone Miner Res, 2000; 15, 1603-1614
- Wüster, C., Pereira-Lima, J., Beck, C., Götz, M., Paetzold, W., Brandt, K., Scheidt-Nave, C. and Ziegler, R.: Quantitative Ultraschall-Densitometrie (QUS) zur Osteoporose-Risiko-Beurteilung: Referenzdaten für verschiedene Meßstellen-Grenzen und Einsatzmöglichkeiten; Der Frauenarzt, 1995; 36, 1304-1314
- Yamamoto, N., Takahashi, H. E., Tanizawa, T., Kawashima, T. and Endo, N.: Bone mineral density and bone histomorphometric assessments of postpregnancy osteoporosis: a report of five patients; Calcif Tissue Int, 1994; 54, 20-25
- Yasumizu, T., Nakamura, Y., Hoshi, K., Iijima, S. and Asaka, A.: 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; Endocr J, 1998; 45, 679-686
- Yen, S. S. C.: Endocrinology of pregnancy; Creasy, R.K. and Resnik, R., Maternal-Fetal- Medicine, WD Sanders, Philadelphia, 1994, 3.Aufl., 382-412

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<u>Abbildung 1</u>	Funktionen des Osteoblasten
<u>Abbildung 2</u>	Calziumstoffwechsel
<u>Abbildung 3</u>	Messgerät „Bone Profiler“
<u>Abbildung 4</u>	Caliper mit Ultraschallsonden
<u>Abbildung 5</u>	A-Mode Ultraschallwelle
<u>Abbildung 6</u>	Summationspotentiale im A-Mode
<u>Abbildung 7</u>	Qualitäten der Ultraschallwelle
<u>Abbildung 8</u>	Kollagenmetabolite
<u>Abbildung 9</u>	Verlauf der QUS-Parameter nach Trimenon (mit post partum)
<u>Abbildung 10</u>	QUS-Parameter nach Trimenon (ohne post partum)
<u>Abbildung 11</u>	Verlauf der QUS-Parameter während der Schwangerschaft dargestellt nach Trimenon
<u>Abbildung 12</u>	Verlauf Knochenstoffwechselfparameter nach Trimenon
<u>Abbildung 13</u>	Anamnesebogen I
<u>Abbildung 14</u>	Anamnesebogen II

8 TABELLENVERZEICHNIS

<u>Tabelle 1</u>	Phasen des Knochenumbaus (Bartl, 2001)
<u>Tabelle 2</u>	Übersicht Knochenmarker
<u>Tabelle 3</u>	Vor- und Nachteile der Ultraschallmessung
<u>Tabelle 4</u>	Messwertinterpretation in der Osteodensitometrie
<u>Tabelle 5</u>	Einteilung der Osteoporose nach Ätiologie
<u>Tabelle 6</u>	Laboruntersuchungen
<u>Tabelle 7</u>	Statistische Kenngrößen der Messzeitpunkte
<u>Tabelle 8</u>	Charakteristika der Studienpopulation
<u>Tabelle 9</u>	Verlauf der QUS Werte nach Trimenon
<u>Tabelle 10</u>	Verlauf der QUS-Wert (nur für Pat. mit post-partum Messung)
<u>Tabelle 11</u>	Kennwerte Knochenstoffwechselfparameter
<u>Tabelle 12</u>	Statistische Kennwerte der Laborparameter unterteilt nach Trimenon
<u>Tabelle 13</u>	Kenngrößen der gültigen Knochendichteparameter
<u>Tabelle 14</u>	Korrelation der Knochenstoffwechsel und QUS Parameter (1. Trimenon)
<u>Tabelle 15</u>	Korrelation der Knochenstoffwechsel und QUS Parameter (2. Trimenon)
<u>Tabelle 16</u>	Korrelation der Knochenstoffwechsel und QUS Parameter (3. Trimenon)

9 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AD-SOS	Amplitude dependent speed of sound
BAP	Bone alkaline phosphatase
BMD	Bone mineral density
BMI	Body mass index
BMP	Bone Morphogenic Protein
Ca	Calzium
ca.	Circa
CTX	Carboxy-terminales Telozeptid des Typ I-Kollagens
D	Day
dB	Dezibil
DPA	Dual-Photonenabsorptiometrie
DXA	Dual X-ray-absorptiometry
e.g.	Zum Beispiel
et al.	et alteri
Hg	Hydrogyrum=Quecksilber
HRT	Hormone replacement therapy
g	gramm
ICTP	I-carboxyterminales Telozeptid
i.m.	intra muskulär
IL	Interleukin

I.U.	International units
kg	Kilogramm
l	Liter
m	Meter
mg	Milligramm
MHz	Mega Hertz
m ²	Quadratmeter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MMP	Matrix-Metalloproteasen
n	Fallzahl
NTX	N-terminales Kollagen TypI-Peptid
o.g.	oben genannt
OH	Hydroxyl
p.c.	post conceptionem
PGE	Prostaglandin
PINP	Prokollagen-TypI-N-terminales Peptid
PTH	Parathormon
QUS	Quantitative Ultrasonometrie
s.c.	sub cutan
SD	Standardabweichung
sec	Sekunde
SERM	Selektiver Estrogen Rezeptor Modulator

s.o.	siehe oben
SPA	Single-photon-absorptiometry
SSW	Schwangerschaftswoche
TGF- β	Tissue growth factor
TNF	Tumornekrose Faktor F
UBPI	Ultrasound bone profile index
usw.	und so weiter
v	Geschwindigkeit
W	Watt

10 ANHANG

10.1 FRAGEBOGEN

Sehr geehrte Patientin!		Patienten- Nummer
Bitte beantworten Sie folgende Fragen, die zur Beurteilung Ihrer Knochendichte und Ihres Osteoporoserisikos wichtig sind. Selbstverständlich werden alle Informationen vertraulich behandelt und unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Vielen Dank.		
Patienten-Initialen	____.____.____	Geburtsdatum
Jetzige Körpergröße	____ cm	Im Paß eingetragene Größe
Jetziges Körpergewicht	____,____ kg	
Bestand einmal Übergewicht, oder Untergewicht	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	wenn ja, wieviel \pm ____ kg
Was war in der Vergangenheit das höchste/niedrigste Gewicht? ____ kg / ____ kg		
Bitte entsprechende Antwort ankreuzen:		
1.	Wurde bei Ihnen bereits eine Osteoporose festgestellt?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
2.	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
3.	Haben Sie sich bei einem geringfügigen Unfall einen Knochen gebrochen? Schenkelhalsbruch <input type="checkbox"/> Wirbelkörperbruch <input type="checkbox"/> Sonstige Wann	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
	Wurde bei Ihnen eine Röntgenaufnahme der Wirbelsäule durchgeführt? Wann Befund	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
4.	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"/>	
5.	Besteht bei Ihnen eine Milchunverträglichkeit?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
6.	Haben Sie Leber-, Nieren-, Darm- oder Schilddrüsenerkrankungen? Wenn ja, welche Seit wann	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
7.	Nehmen oder nahmen Sie häufiger Cortison-Präparate ein, z.B. wegen einer Allergie oder Asthma? (z.B. Prednison, Cortison, Dexamethason) Über welchen Zeitraum wann	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
	Welches Medikament Dosierung	
8.	Wurde eine Chemotherapie bei Ihnen durchgeführt? Warum und welche	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
	Über welchen Zeitraum wann	
9.	Nehmen oder nahmen Sie weibliche Geschlechtshormone? (Pille ausgenommen)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
	• Hormontabletten <input type="checkbox"/> welche	
	• Hormonpflaster <input type="checkbox"/> welche	
	• Andere Tabletten <input type="checkbox"/> welche	
	Über welchen Zeitraum wann	

Abbildung 13: Anamnesebogen I

10.	<ul style="list-style-type: none"> • 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? • Gibt es in Ihrer Familie Erkrankungen an Brustkrebs ? • Ist es bei Ihnen oder in Ihrer Familie (Eltern oder Geschwister) bereits zu einer Thrombose gekommen? • Haben Sie Hitzewallungen? 	<p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p>
11.	Medikamente , die momentan regelmäßig eingenommen werden:	
12.	Betreiben Sie regelmäßig Sport? <input type="checkbox"/> ja mal pro Woche <input type="checkbox"/> nein	
13.	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	
14.	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	<input type="checkbox"/> nein, nie

Im Rahmen der heute stattfindenden Untersuchung wird ein ausführliches Gespräch, eine Blutentnahme sowie eine Knochendichtemessung mit mehreren Verfahren durchgeführt. Dies ist Teil der notwendigen Diagnostik, um die für Sie optimale Therapieentscheidung zu treffen.

Darüber hinaus sind wir als universitäre Einrichtung ständig bestrebt, unsere medizinischen Erkenntnisse zu erweitern, um damit eine stetige Verbesserung der Versorgung unserer Patienten zu erreichen.

Um auch Ihre medizinischen Daten wissenschaftlich auswerten zu können benötigen wir Ihr Einverständnis.

Selbstverständlich werden alle Daten streng vertraulich und nur in anonymisierter Form bearbeitet. Sollten Sie eine wissenschaftliche Auswertung Ihrer Daten nicht wünschen, so markieren Sie bitte das entsprechende Feld.

Diese Entscheidung hat selbstverständlich keinerlei Auswirkungen auf Ihre medizinische Betreuung.

Ja, meine Angaben und Ergebnisse dürfen, in anonymisierter Form, für wissenschaftliche Auswertungen herangezogen werden. Meine Fragen hierzu wurden hinreichend beantwortet. Mir ist bekannt, dass ich dieses Einverständnis jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir hierdurch Nachteile entstehen.

Nein, meine Daten dürfen nicht für wissenschaftliche Zwecke ausgewertet werden.

Marburg, den Unterschrift:

Datum und Unterschrift des Arztes:

Abbildung 14: Anamnesebogen II

10.2 TABELLARISCHER LEBENS LAUF

PERSÖNLICHES

Name:	Annekatriin Oßendorf
Geburtsdatum:	21.11.1981 in Oberhausen
Konfession:	Evangelisch
Staatsangehörigkeit:	Deutsch
Eltern:	Gabriele und Dr. Wilhelm Oßendorf

WERDEGANG

Schulbildung:	1989-1993	Kardinal-von-Gahlen-Schule, Oberhausen
	1993-2001	Heinrich-Heine-Gymnasium, Bottrop
Studium:	09/2001- 05/2008	Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität in Marburg
	20.05.2008:	Staatsexamen Humanmedizin
	2004-2006:	Magisterstudium (Italienisch und Kunstgeschichte) an der Philipps-Universität in Marburg
	Praktisches Jahr:	
Gynäkologie:	08/2006 – 12/2006	Philipps-Universität in Marburg
Chirurgie:	12/2006-03/2007	Auguste-Victoria Krankenhaus in Berlin
Innere Medizin:	04-07/2007	Ospedale Regionale di Lugano, Sede Civico di Lugano, Sede Civico, in Svizzera
Beruf:	seit 01.09.2008	Assistenzärztin (Gynökologie/Geburtshilfe) Marienhof , Koblenz

10.3 VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren:

Arnold, Aumüller, Bauknecht, Baum, Baumann, Basler, Becker, Beyer, Daut, Feuser, Gerdes, Goerke, Görg, Gotzen, Griss, Grzeschik, Hadji, Hellmeyer, Hertl, Jungclas, Kalder, Kann, Kienapfel, Kill, Klaus, Klose, Koolman, Krause, Krieg, Kroll, Kühnert, Lange, Lenz, Lohoff, Maisch, Maier, Mann, Moll, Moosdorf, Müller, Mutters, Neubauer, Oertel, Printz, Radsak, Remschmidt, Renz, Richter, Röhm, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schüffel, Steiniger, Vogelmeier, Wagner, Weiler, Werner, Wulf

Meine akademischen Lehrer an der Università Cattolica Del Sacro Cuore a Roma waren: Prof. Ciappi, Dr. Mormile

Meine akademischen Lehrer an der Università di Berna, CH, Ospedale Regionale di Lugano waren:

Dr. Pons, Dr. Hagara, Dr. Balmelli, Dr.ssa Riglietti, Dr. Bernasconi, Dr. Caronni, Dr. Ragazzoni, Dr.Sieber

10.4 DANKSAGUNGEN

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Peyman Hadji für die Überlassung des Themas, die konstruktive Kritik und die Erziehung zum selbstständigen wissenschaftlichen Arbeiten bei optimaler Betreuung, sowie seine motivierende, aufbauende und fröhliche Art danken. Selbiger Dank gebührt PD Dr. med. Lars Hellmeyer.

Dem Osteoporose-Team der Uniklinik Marburg, insbesondere Daniela Brix, Martina Bauer, Eva Funk und Thomas Bauer, danke ich für die freundliche und wertvolle Unterstützung in all den Jahren danken.

Dr. med. Volker Ziller möchte ich für seine kundige Hilfe bei der Bibliotheksrecherche, der Einführung in End Note und Diskussionen über diese Arbeit danken, die mir einen Einstieg in das Thema erleichterten. Ein ganz besonderer Dank gilt Dr. med. Ellen Mann für konstruktive Kritik, exzellente Betreuung und vieles mehr.

Meinem Schatz Jan und meinen Freunden danke ich für ihre moralische Unterstützung bei der Erstellung und dem Abschluss dieser Arbeit. Philipp Arens für die Erste Hilfe bei IT Fragen. Ich danke meinem Bruder Christian, der mir nicht nur im Schreiben wissenschaftlicher Texte ein Vorbild war.

Vor allem danke ich meinen Eltern, für die liebevolle, selbstlose Unterstützung und dafür, dass sie mir das Studium der Humanmedizin, und somit das Schreiben dieser Dissertation überhaupt ermöglichten.

10.5 EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich, Annekatriin Oßendorf, die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

„ Einfluss der Schwangerschaft auf die Messergebnisse der quantitativen Ultraschallsonometrie und den Knochenstoffwechsel “

im Institut der Universitäts-Frauenklinik unter Leitung von Herrn Prof. Dr.med.P.Hadji ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde in den folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

Hellmeyer L, Ziller V, Anderer G, Ossendorf A, Schmidt S, Hadji P. “Biochemical markers of bone turnover during pregnancy: A longitudinal study.” *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006 Oct; 114(9): 506-10.

Hellmeyer L, Ossendorf A, Ziller V, Tekesin I, Schmidt S, Hadji P. “Quantitative ultrasonometry of the phalanges during pregnancy: A longitudinal study.” *Climacteric*. 2006 Dec; 9(6): 446-51.

Die vorliegende Arbeit wurde weiterhin mit dem 1. Posterpreis auf dem Osteologiekongress 2006 in Köln ausgezeichnet.

Marburg im Juni 2008,

Annekatriin Oßendorf