

Aus der
Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie
Schwerpunkt gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Osteologie
Leiter des Schwerpunktes Prof. Dr. med. P. Hadji
des
Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Marburg

**Vergleich der Ergebnisse der Knochendichte gemessen mittels Dualer Röntgen-
Absorptiometrie (DXA) sowie Quantitativer Ultrasonometrie (QUS) bei Frauen mit
primärem Mammakarzinom und gesunden gleichaltrigen Frauen
Ergebnisse einer Marburger Querschnittsstudie**

Inaugural-Dissertation

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

Claudia Jäger
aus Erfurt

Marburg 2009

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
am 23.07.2009

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof . Dr. med. M Rothmund
Referent: Prof. Dr. med. P. Hadji
Co-Referent: PD Dr. med. L. Hellmeyer

Für meine Eltern

1 Inhaltsverzeichnis

2	Einleitung	1
2.1	Osteoporose	1
2.1.1	Definition	1
2.1.2	Epidemiologie	1
2.1.3	Anatomie und Physiologie des menschlichen Knochens	2
2.1.3.1	Kompakta	2
2.1.3.2	Spongiosa	2
2.1.3.3	Knochenmatrix	3
2.1.3.4	Zellen	3
2.1.3.5	Knochenstoffwechsel	5
2.1.4	Pathogenese und Einteilung der Osteoporose	8
2.1.4.1	Primäre Osteoporose	9
2.1.4.2	Sekundäre Formen der Osteoporose	10
2.1.5	Risikofaktoren der Osteoporose	11
2.1.5.1	Unbeeinflussbare Faktoren	11
2.1.5.2	Beeinflussbare Faktoren	12
2.1.6	Diagnostik	13
2.1.6.1	Anamnese und körperliche Untersuchung	13
2.1.6.2	Apparative Diagnostik	13
2.1.6.3	Labordiagnostik	17
2.1.6.4	Knochenhistologie	18
2.1.7	Therapie	19
2.1.7.1	Prävention	19
2.1.7.2	Basistherapie	20
2.1.7.3	Postmenopausale Hormonersatztherapie (HRT)	20
2.1.7.4	Spezifische medikamentöse Therapie der postmenopausalen Osteoporose	21
2.2	Mammakarzinom	25
2.2.1	Epidemiologie	25
2.2.2	Pathomorphologie des Mammakarzinoms	25
2.2.3	Risikofaktoren des Mammakarzinoms	29
2.2.4	Prognosefaktoren und prädiktive Faktoren	30
2.2.5	Östrogenexposition und Mammakarzinom	31
2.2.6	Diagnostik des Mammakarzinoms	33
2.2.6.1	Bildgebende Diagnostik	34
2.2.6.2	Invasive Diagnostik	34
2.2.7	Therapie des Mammakarzinoms	35
2.2.7.1	Operative Therapie	35
2.2.7.2	Strahlentherapie	36
2.2.7.3	Chemotherapie	37
2.2.7.4	Endokrine Therapie	38
3	Material und Methoden	40
3.1	Untersuchungskollektiv	40
3.1.1	Mammakarzinompatientinnen	41
3.1.2	Kontrollgruppe	41

3.2	Untersuchungsablauf	41
3.2.1	Anamnese	41
3.2.2	Verlauf der Messung	42
3.3	Quantitative Ultrasonometrie (QUS)	42
3.3.1	Physikalische Grundlagen und Technik der Quantitativen Ultrasonometrie des Knochens	42
3.3.2	Darstellung und Funktionsweise des verwendeten Gerätetyps Achilles+ GE/Lunar	43
3.3.3	Schallleitungsgeschwindigkeit (SOS)	44
3.3.4	Breitband-Ultraschall-Abschwächung (BUA)	45
3.3.5	Steifigkeits-Index (SI)	48
3.3.6	Praktische Durchführung der Messung	49
3.3.7	Messwertinterpretation, T- und Z-Werte	49
3.4	Duale Röntgenabsorptiometrie (DXA)	50
3.4.1	Physikalische Grundlagen und Technik der DXA	50
3.4.2	Darstellung und Funktionsweise des verwendeten Gerätetyps	52
3.4.3	Praktische Durchführung der Messung	54
3.4.3.1	Wirbelsäule	54
3.4.3.2	Femur	54
3.4.4	Messwertinterpretation	55
3.4.5	Studiendesign und Statistik	56
4	Ergebnisse	57
4.1	Fragestellung	57
4.2	Darstellung der Studienpopulation	58
4.2.1	Verteilung Mammakarzinom nach Alter	63
4.2.2	Knochendichtewerte nach Altersquartilen	64
4.3	Sekundäre Fragestellung	66
4.3.1	Multivariantes Verfahren zur Co-Faktorenermittlung	72
4.3.2	Schrittweise Diskriminanzanalyse	73
4.3.3	Schrittweise multiple Regressionsanalyse	74
5	Diskussion	81
5.1	Vergleich der Messwerte der DXA und QUS zwischen Mammakarzinompatientinnen und gesunden Kontrollen	82
5.2	Einfluss der Messwerte von DXA und QUS auf das Mammakarzinomrisiko	84
5.3	Einfluss tumorspezifischer Parameter auf die DXA- und QUS-Messwerte	86
5.4	Einfluss anamnestischer Daten auf die DXA- und QUS-Messwerte	87
5.5	Einfluss der Mammakarzinom-Risikofaktoren auf die DXA- und QUS-Messwerte	88
5.6	Schlussfolgerung	89
6	Zusammenfassung	91
6.1	Hintergrund	91

6.2	Material und Methoden	91
6.3	Ergebnisse	92
6.4	Schlussfolgerung	92
7	Anhang	III
7.1	Anamnesefragebogen	III
7.2	Abbildungsverzeichnis	V
7.3	Tabellenverzeichnis	VI
7.4	Literaturverzeichnis	VIII
7.5	Abkürzungsverzeichnis	XX
7.6	Verzeichnis der akademischen Lehrer	XXIII
7.7	Danksagung	XXIV
7.8	Eidesstattliche Erklärung	XXV

2 Einleitung

2.1 Osteoporose

2.1.1 Definition

„Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, charakterisiert durch eine Verminderung der Knochenmasse und Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes, mit entsprechend reduzierter Festigkeit und erhöhter Frakturneigung.“ (Konsensuskonferenz Amsterdam 1996) Laut WHO liegt eine Osteoporose vor, wenn die Knochenmineraldichte um 2,5 Standardabweichungen (SD) unter dem statistischen Mittelwert gesunder prämenopausaler Frauen liegt (T-Score).

Tabelle 1: WHO-Definition der Osteoporose

Definition	Knochendichte
Normal	T-Score bis > -1 Standardabweichung
Osteopenie	T-Score -1 bis > -2,5 Standardabweichungen
Densitometrische Osteoporose	T-Score \leq -2,5 Standardabweichungen
Manifeste Osteoporose	Nachweis osteoporotischer Frakturen

2.1.2 Epidemiologie

Die Osteoporose ist ein weltweites Gesundheitsproblem und wurde von der WHO als eine der 10 wichtigsten Volkskrankheiten eingestuft. (Hadji 2003) In Deutschland liegen seit der Bone Eva Studie zum ersten Mal gesicherte Daten zur Prävalenz der Osteoporose vor. Im Jahr 2003 litten laut dieser Studie 7,8 Millionen Personen an einer Osteoporose. (Häussler 2007) Statistisch erleidet jede 3. Frau in Deutschland irgendwann eine osteoporotische Fraktur. (Bartl 2001; Gesundheitsbericht 1998) Die Osteoporose ist eine stark geschlechtsspezifische Erkrankung. Unter den 7,8 Millionen Osteoporose-Patienten in Deutschland im Jahr 2003 waren 6,5 Millionen Frauen betroffen. (Häussler 2007) Außerdem treten die Frakturen in einem früheren Lebensabschnitt auf und durch die höhere Lebenserwartung sind Frauen länger mit den Folgen konfrontiert. Ca. 30-40% der Patienten mit einer osteoporotischen Fraktur werden hilfsbedürftig, 20% pflegebedürftig und ca. 30% der Patienten mit einer Schenkelhalsfraktur versterben im ersten postoperativen Jahr an deren Folgen. Eine osteoporotische Fraktur führt somit zu einem massiven Verlust an Lebensqualität bei den betroffenen Patienten. (Hadji 1998; Kruse 2002; Ziller 2007) Aufgrund der

demographischen Bevölkerungsentwicklung mit ansteigender durchschnittlicher Lebenserwartung und der zunehmenden Veränderung der Lebensgewohnheiten wird sich die Inzidenz der Osteoporose weiter erhöhen (Hadji 2005).

2.1.3 Anatomie und Physiologie des menschlichen Knochens

Das menschliche Skelett besteht aus weit über 200 einzelnen Knochen und macht ca. 15% des Körpergewichts aus. Knochen besteht aus einer Knochenmatrix, mineralischen Anteilen und Knochenzellen. Die Hauptaufgaben des Skeletts bestehen in Stütz- und Fortbewegungsfunktion und Speicherfunktion für Mineralien. (Bartl 2001)

Der Knochen hat zwei mechanische Aufgaben: Belastbarkeit und Elastizität. Um diese Aufgaben erfüllen zu können, ist er aus zwei verschiedenen Baukomponenten aufgebaut, der Kompakta (Kortikalis) und der Spongiosa (trabekulärer Knochen). Je nach Belastung bestehen Knochen aus verschiedenen Anteilen an Kompakta und Spongiosa, wobei insgesamt ca. 80% der Knochenmasse auf die Kompakta entfällt und 20% auf die Spongiosa.

2.1.3.1 Kompakta

Bei der Kompakta handelt es sich um dicht gepackte Knochensubstanz ohne Einschluss von größeren mineralfreien Arealen, die eine periostale Außen- und eine endostale Innenfläche besitzt, welche die Spongiosa und den Markraum umschließt. (Benninghoff 1994) Sie ist aus Osteonen (Haverssche Systeme) aufgebaut. Diese bestehen aus 5-20 konzentrisch um einen Gefäß- und Nervenbündel führenden Havers-Kanal angelegte Knochenlamellen parallel zur Längsrichtung der Diaphyse und sind ca. 5mm lang. (Pschyrembel 2002; Bartl 2001) Die Kompakta befindet sich hauptsächlich in den langen Röhrenknochen, die durch sie ihre Stabilität erhalten.

2.1.3.2 Spongiosa

Die Spongiosa besteht aus einem zusammenhängenden System von Bälkchen, deren Anordnung und Ausmaß nach Lokalisation und Beanspruchung stark variieren, je nach Richtung der Belastungs- oder Trajektionslinien. Durch Anlagerung von Knochensubstanz können die Bälkchen verstärkt und somit der Knochen verdichtet werden. Dadurch sind stufenlose Übergänge von Spongiosa in Kompakta möglich. Dieser Vorgang kann aber auch durch innere Resorptionsvorgänge rückgängig gemacht werden, so dass aus Kompakta Spongiosa entsteht. Dies geschieht sowohl

bei Wachstumsvorgängen als auch bei Alterungsprozessen. (Benninghoff 1994)
Diese Form des Knochengewebes findet man vorwiegend im axialen Skelett (Wirbelkörper, flachen Knochen des Schädels, Thorax, Becken und Epiphysen der langen Röhrenknochen) (Bartl 2001).

2.1.3.3 Knochenmatrix

Die Knochenmatrix ist eine Zusammensetzung aus organischen und anorganischen Substanzen mit einem Anteil von ca. 65% der anorganischen Komponenten. Der Hauptbestandteil der anorganischen Anteile besteht aus Hydroxylapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). Weiterhin befinden sich in diesem Teil noch Magnesium, Kalium, Chlorid, Eisen und Karbonat. Die organischen Bestandteile umfassen zu 90% Kollagen (vorwiegend Typ I) und zu 10% nicht-kollagene Proteine und Lipide. Unter den nicht-kollagenen Proteinen fasst man Osteonektin (23%), Osteocalcin (15%), Sialoprotein (9%), Phosphoproteine (9%), α_2 -HS-Glykoproteine (5%), Proteoglykane (4%), Albumin (3%) und andere Proteine in geringen Anteilen zusammen. Diese Verbundstruktur aus organischen und anorganischen Materialien bestimmt die Stabilität und Flexibilität des Knochengewebes. Dabei kompensieren die Kollagenfasern hauptsächlich die auf den Knochen einwirkenden Zugkräfte, während die Mineralanteile Druckkräfte aufnehmen. (Benninghoff 1994)

2.1.3.4 Zellen

2.1.3.4.1 Osteoblasten

Osteoblasten sind für die Knochenneubildung verantwortliche mesenchymale Zellen, die hauptsächlich das organische Gerüst (Osteoid) aus Kollagen und einer Glykoprotein-haltigen Grundsubstanz sezernieren. Auch die anschließende Mineralisierung erfolgt durch Osteoblasten. Sie nehmen Kalzium auf und geben es an das Osteoid ab, wo es in Form von Kalzium-Phosphat-Salzen (Apatit) eingebaut wird. Die Anbaurate des Knochens beträgt, abhängig von Anzahl und Aktivität der Osteoblasten pro Fläche, etwa 1-2 μm pro Tag. Nach Bildung des Osteoids werden einzelne Osteoblasten sowie kollagene Fasern (Sharpeysche Fasern) eingemauert. Sie sind über gap junctions zwischen dünnen Zellfortsätzen in den feinen Knochenkanälchen (Canaliculi) miteinander verbunden. (Bartl 2001; Benninghoff 1994)

Nach dem Einmauern werden die aktiven Osteoblasten zu Osteozyten. Diese Zellen liegen in Knochenlakunen, deren Oberfläche zusammen mit den Canaliculi beim

Erwachsenen auf ca. 1300m² geschätzt wird. Aufgrund der großen Kontaktfläche der Osteozyten sind sie ein wichtiger Bestandteil der Kalziumhomöostase und übernehmen durch ihre Verbindung zu anderen Osteozyten die Funktion von Mechanorezeptoren. (Bartl 2001)

2.1.3.4.2 Osteoklasten

Die für den Knochenabbau zuständigen Zellen sind die Osteoklasten. Sie entstammen dem hämatopoetischen Zellsystem, ihre Vorläuferzellen sind Monozyten. Osteoklasten sind mehrkernige Riesenzellen mit einem Durchmesser bis zu 100µm. Meist findet man Osteoklasten in Einbuchtungen der Knochenoberfläche, den Resorptionslakunen (Howship-Lakunen). Die dem Knochen zugewandte Zellmembran ist stark gefaltet („ruffled border“). Hier produzieren sie proteolytische Enzyme, die das Apatit auflösen. Die anorganischen Bestandteile des resorbierten Knochens werden von den Osteoklasten aufgenommen und verdaut. Anschließend folgt die enzymatische Auflösung der organischen Grundsubstanz. Ein Osteoklast hat eine Resorptionsleistung von 60µg pro Tag. Die Knochenresorption wird durch Parathormon, das die Anzahl der Osteoklasten und deren Aktivität erhöht und Calcitonin, das die Aktivität erniedrigt, reguliert. (Benninghoff 1994; Bartl 2001). Der Knochenumbau läuft in Zyklen von ca. 120 Tagen ab, in denen verschiedenen Phasen durchlaufen werden.

Tabelle 2: Knochenumbauphasen

a) Ruhephase	Ruhende Osteoblasten liegen als schützender Belag auf der Knochenoberfläche
b) Aktivierungsphase	Aufgrund einer Mikrofraktur eines Knochens werden Osteoklasten rekrutiert
c) Resorptionsphase	Osteoklasten bauen den Knochen ab, es entsteht eine Lakune
d) Umschaltphase	Der Knochen ist resorbiert, die Lakunenoberfläche wird durch mononukleäre Zellen geglättet, Osteoblasten werden aktiviert
e) Anbauphase mit Osteoidproduktion	Osteoblasten synthetisieren Osteoid
f) Anbauphase mit Osteoid-mineralisierung	Nach der Osteoidsynthese schließt sich die Mineralisation der Matrix an, es ist neuer Knochen gebildet
Ruhephase	Die Osteoblasten wandeln sich in „bone lining cells“ um und formen erneut einen schützende Belag

adaptiert nach Bartl 2001

2.1.3.5 Knochenstoffwechsel

Der Knochen ist kein statisches System, sondern ein dynamisches Organ mit hoher Stoffwechselaktivität. Der größte Teil des Skeletts wird von der Geburt bis zur Pubertät nach und nach aus Knorpel oder Bindegewebe zu festem lamellären Knochen umgebaut. Dieses „Modelling“ endet in der Pubertät mit dem Schluss der Epiphysenfugen (Bartl 2001). Nach der Pubertät passt sich der Knochen regelmäßig den wechselnden Belastungsbedürfnissen an. Außerdem verliert er während des Alterns durch Mineralverlust und Matrixalterung an Elastizität und Festigkeit. Deswegen ist er auch im Erwachsenenalter ständig im Umbau. Diesen Vorgang nennt man „Remodelling“, bei dem jährlich etwa 8% der gesamten Knochenmasse des Körpers erneuert wird. Das Remodelling dient neben der Reparatur von

beschädigten Knochen und Ersatz von altem Knochengewebe der Anpassung an neue Belastungsanforderungen und der Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase. (Hadjj 2003)

Der Knochenumbau unterliegt dem Einfluss sowohl lokaler als auch systemischer Faktoren mit dem Ziel, den Knochen an den Muskelzug und die resultierende Belastung anzupassen. Um den Knochenumbau im Gleichgewicht zu halten, werden Osteoklasten und Osteoblasten von einer Vielzahl an Zytokinen und anderen Mediatoren gesteuert. Zu den wichtigsten Hormonen zählen Parathormon, Kalzitonin, Schilddrüsenhormone, Insulin, Wachstumshormon, Kortison und Sexualhormone. Weiterhin sind die Vitamine D, K, C, B₆ und A beteiligt. Die Bedeutung einer gemeinsamen Steuerung der verschiedenen Zellen erkennt man an der Tatsache, dass die Anbauleistung der Osteoblasten mit 1-2µm pro Tag deutlich unter der Resorptionsfähigkeit der Osteoklasten mit 60µm pro Tag liegt. (Benninghoff 1994) Osteoklasten benötigen für die Resorptionsphase zwei bis drei Wochen, während Osteoblasten bis zu drei Monate brauchen, um die Knochenlakunen wieder aufzufüllen (Langenbeck 2005). Deswegen findet man bei ausgeglichener Bilanz immer weniger Osteoklasten als Osteoblasten vor.

Die beiden verschiedenen Arten von Knochen unterliegen einem unterschiedlich schnellen Umbau. Obwohl der kortikale Knochen 80% der gesamten Masse ausmacht, unterliegt er durch sein niedriges Oberflächen-/Volumenverhältnis und seine hohe Dichte einem sehr langsamen Umbau. Demgegenüber bietet der spongiöse Knochen eine viel größere Angriffsfläche und wird sehr schnell umgebaut. Während jährlich 25% der Spongiosa erneuert wird, betrifft dies nur 2,5% der Kortikalis. Dieses Verhältnis von 10:1 bedeutet, dass sich ein Knochenverlust zuerst an Knochen mit großer Oberfläche, also der Spongiosa manifestiert. (Bartl 2001)

Vor der Pubertät erfolgt die Steuerung des Knochenwachstums durch die Kombination aus genetischer Prädisposition, dem Einfluss von Wachstumshormon und Schilddrüsenhormonen und vor allem der Versorgung mit Kalzium und Vitamin D und mechanischer Belastung. Sexualhormone spielen in diesem Abschnitt keine Rolle. (Hadjj 2005)

Mit Einsetzen der Pubertät kommt es unter dem Einfluss von Testosteron als Hauptsteuerungshormon beim Mann und Östradiol bei der Frau zu einer sexuellen Differenzierung des Skeletts, der Knochen ist zu einem sexualhormonabhängigen Organ geworden. Während der Pubertät fördert besonders die Kalziumzufuhr das

Knochengrößenwachstum und nach dessen Beendigung das Erreichen der Spitzenknochenmasse (peak bone mass). Diese maximale Knochendichte erreicht man im Alter von 25-30 Jahren. Ohne den Einfluss der Sexualhormone kann die Spitzenknochenmasse nicht erreicht werden. Östrogene wirken über Rezeptoren auf der Oberfläche von Osteoklasten und Osteoblasten direkt regulierend auf den Knochenstoffwechsel und indirekt über die Produktion von Zytokinen und einer großen Zahl weiterer Mediatoren (IGF-1, IL-1, IL-6, TGF- β , Leptin, NPY, TNF). (Hadjji 2005; Bartl 2001)

Die individuelle Spitzenknochenmasse ist das Resultat aus genetischer Disposition, Geschlecht, Alter bei Einsetzen der Menarche, Kalzium-Vitamin D-Homöostase und Lebensgewohnheiten inklusive Ernährung, Genussmittelkonsum und körperlicher Aktivität. Diese Spitzenknochenmasse bleibt bei ausgeglichenem Knochenstoffwechsel und in Abhängigkeit von Risikofaktoren trotz kontinuierlichem Knochenumbau bis zum Einsetzen der Menopause weitgehend stabil. (Hadjji 2003; Hadji 2005)

Mit Einsetzen der Menopause fällt der physiologische Östradiolspiegel ab. Hieraus resultiert ein Abfall von Interleukin-6 und anderen Zytokinen, was zu einer verstärkten Rekrutierung der Osteoklasten führt. Durch die verstärkte Aktivität der Osteoklasten kommt es zu einer Erhöhung der Anzahl der Resorptionslakunen und zur Ausdünnung der Knochenbälkchen. Das „Remodelling“ erreicht ein höheres Frequenzniveau, Knochenauf- und abbau laufen schneller ab (high turnover). (Bartl 2001) Durch den schnelleren Knochenumsatz verringert sich die Knochenmasse stärker. (RKI)

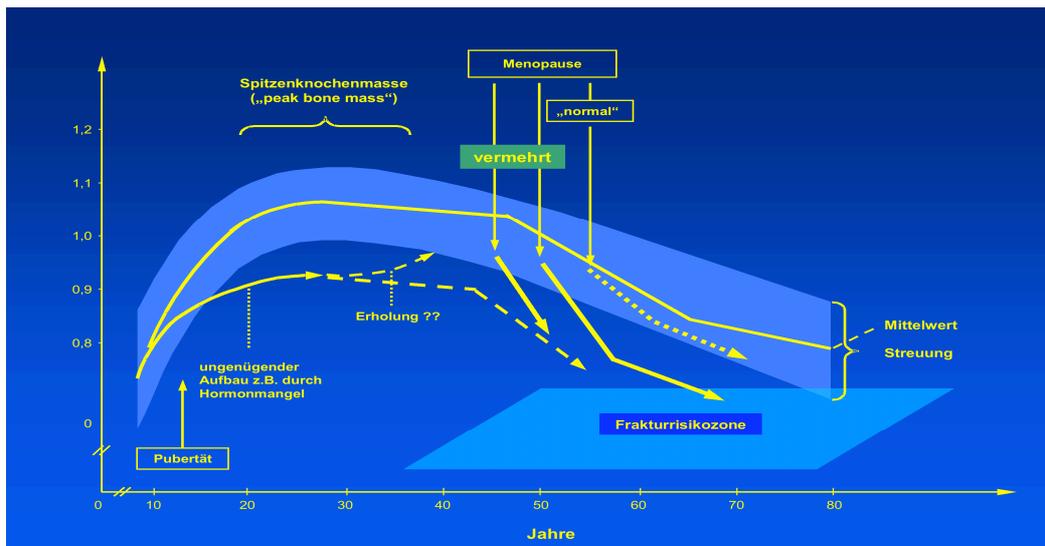


Abb. 1: Knochenstoffwechsel der Frau aus Hadji: Osteoporoserisiko nach adjuvanter Therapie des Mamma-Ca, Gynäkologe 2003

Neben diesen direkten Wirkungen des Östradiolabfalls auf den Knochen wirkt sich dieser Mangel auch indirekt aus. Der Verlust an Östradiol führt zu verminderten anabolen Effekten auf die Muskulatur, deren Kraft abnimmt und dadurch zu einem mechanisch bedingten Knochenabbau führt.

Durch den verstärkten Knochenabbau kommt es zu einem erhöhten Kalziumausstrom aus dem Knochen, was wiederum zu verminderter Parathormonproduktion, erniedrigter Bildung von Vitamin D₃ in der Niere und damit zu erniedrigter Kalziumresorption aus dem Darm führt. Insgesamt entsteht durch diese Folgen eine negative Kalziumbilanz (Klinke, Silbernagl 2001). Dieser Prozess ist in den ersten 10-15 Jahren der Menopause besonders stark ausgeprägt, wobei ein Mineralsalzverlust von 1-2% pro Jahr als physiologisch gilt. (Hadji 2003)

2.1.4 Pathogenese und Einteilung der Osteoporose

Man kann die Osteoporose nach verschiedenen Gesichtspunkten einteilen. Sinnvoll ist eine Unterscheidung zwischen primärer, postmenopausaler Osteoporose und sekundären Formen dieser Erkrankung.

2.1.4.1 Primäre Osteoporose

Während sich bei ca. zwei Dritteln der Frauen der jährliche Knochenmasseverlust in physiologischem Rahmen hält, kommt es bei einem Drittel der Frauen zu einer negativen Knochenbilanz von bis zu 5%, in Einzelfällen bis 10% (Hadji 1998).

Bei der postmenopausalen Osteoporose liegt ein Missverhältnis zwischen Knochenaufbau und Knochenabbau vor. Dieses Missverhältnis beruht auf verschiedenen Ursachen:

Zum einen kann durch eine erhöhte Aktivität der Osteoklasten die vermehrte Knochenresorption nicht durch die normale Aktivität der Osteoblasten kompensiert werden (high turnover). Zum anderen kann die Aktivität der Osteoblasten derart stark vermindert sein, dass sie nicht in der Lage sind, eine Resorptionslakuone bei normaler Osteoklastenaktivität auszufüllen (low turnover).

Durch diese beiden Vorgänge steigen die Zahl der Resorptionslakunen und ihre Tiefenausdehnung. Die Knochenbälkchen werden verdünnt, bis ihre Querverbindungen den Kontakt verlieren. Diese Ausdünnung kann auch schon bei physiologischer Krafteinwirkung zu Sinterungsfrakturen der Wirbelkörper, Einbrüchen der Endplatten oder anderen Frakturen führen.

Allerdings entstehen Frakturen nicht nur durch Ausdünnung der Knochen. Nur etwa die Hälfte der Patienten mit einer erniedrigten Knochendichte erleidet auch eine Fraktur. (Bartl 2001) Neben der Knochendichte spielt die Qualität des Knochens eine entscheidende Rolle. So entstehen im Knochen ständig Mikrofrakturen, die der sofortigen Reparatur bedürfen und zu einer Schwächung der Belastbarkeit führen. Werden diese Perforationen der Knochenbälkchen durch die ungenügende Reparaturfähigkeit der Osteoblasten in ausgedünnten Knochenbälkchen nicht beseitigt, beschleunigt sich die Zerstörung der Mikroarchitektur. Knochenbälkchen, die ihre Verbindung zu Knotenpunkten verloren haben, werden als nutzlos erkannt und abgebaut. (Bartl 2001) Dadurch kommt es ab einem Substanzverlust von ca. 40% als klinische Manifestationsgrenze bei ungefähr 50% der Betroffenen unter geringer Beanspruchung zu Frakturen, vor allem, wenn die Knochenstruktur von Beginn an minderwertig angelegt war (Willburger 2003).

Bei gleichaltrigen Männern ist die Prävalenz und Inzidenz osteoporotischer Frakturen geringer als bei postmenopausalen Frauen. Das hängt vor allem mit einer höheren Muskel- und Knochenmasse, kontinuierlich über einen langen Zeitraum abnehmende

Hormonkonzentrationen und einer geringeren Lebenserwartung zusammen (Seibel 2001).

2.1.4.2 Sekundäre Formen der Osteoporose

Im Gegensatz zur primären Osteoporose liegen der sekundären Osteoporose verschiedene Ursachen zugrunde.

2.1.4.2.1 Endokrinologische und metabolische Formen

Endokrinologische und metabolische Erkrankungen führen auf vielfältige Art zu einer sekundären Osteoporose. Die wichtigsten Erkrankungen aus dieser Gruppe sind das Cushing-Syndrom, diverse Formen des Hypogonadismus, Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus, Akromegalie, Homocystinurie und Diabetes mellitus. Bei chronischer Niereninsuffizienz werden aufgrund des gestörten Vitamin-D-Metabolismus Osteoporosen beobachtet. (Bartl 2001; Pschyrembel 1994) Auch bei gastrointestinalen Erkrankungen wie Zöliakie, Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn liegt eine gestörte Vitamin-D-Synthese und eine verminderte Calciumabsorption vor, was in einer verminderten Knochendichte resultieren kann. (Kudlacek 1998)

2.1.4.2.2 Medikamentös und iatrogen induzierte Formen

Eine weitere Gruppe bezieht sich auf medikamentöse und iatrogen induzierte Krankheitsfälle. Besonders hervorzuheben ist eine längerfristige Glukokortikoidtherapie. Sie führt über ihr pharmakologisches kataboles und antiproliferatives Wirkprofil zu Auflösung der mesenchymalen Knochenmatrix und durch Hemmung der Expression des Prokollagen-1-Gens und des Vitamin-D-Metabolismus zur Unterdrückung der Knochenneubildung (Mutschler 1996). Der unter Cortisonbehandlung auftretende Knochenmassenverlust kann innerhalb weniger Monate zu multiplen Frakturen führen (Seibel 2001).

Auch andere Medikamente stellen ein Osteoporoserisiko dar. Dazu gehören Antikoagulanzen, wie Heparin und Cumarine, Schilddrüsenhormone, GnRH-Agonisten und Laxantien, die bei längerer Anwendung über eine Hemmung der Kalziumresorption im Darm die Kalziumhomöostase zu Lasten der Knochenmasse stören.

2.1.4.2.3 Onkologisch induzierte Formen

Onkologische Prozesse können per se über Knochenmetastasen zu pathologischen Frakturen führen. Außerdem können Tumore (z.B. Bronchialkarzinom) paraneoplastisch über Sekretion parathormonähnlicher Substanzen zu

Knochenmassenverlust führen. Weiterhin induziert die onkologische Therapie in Form der Chemotherapie eine Osteoporose. (Willburger 2003) Durch die Behandlung des prämenopausalen Brustkrebses mittels GnRH-Analoga resultiert durch Ovarsuppression ein Östrogenverlust, welcher zu einem erhöhten Osteoporoserisiko führt. (Gnant 2008) Auch Aromataseinhibitoren in der Therapie des postmenopausalen Mammakarzinoms erhöhen das Risiko für osteoporotische Frakturen (RR 1,4 für alle Frakturen). (DVO-Leitlinie 2009) Abzugrenzen sind Erkrankungen wie das Plasmozytom und andere hämatologisch/myeloische oder systemische Erkrankungen wie die Mastozytose, deren Erscheinungsbilder ebenfalls mit pathologischen Knochenbrüchen einhergehen. (Willburger 2003)

2.1.4.2.4 Immobilisation

Bei der Inaktivitätsosteoporose nimmt die mechanische Belastung des Knochens durch die Muskulatur ab, was in einem Verlust an Knochenmasse resultiert. Dieses Phänomen der Anpassung des Knochens an Immobilität tritt sowohl bei bettlägerigen Personen als auch in der Schwerelosigkeit der Raumfahrt auf. Dabei kommt es zu einer Entkopplung des Knochenauf- und abbaus, der Knochenabbau steigt an, während der Knochenaufbau reduziert wird. Zu beachten ist, dass auch bei jungen Menschen bei Bettruhe der Knochenabbau schon am zweiten Tag ansteigt. (Heer 2004)

2.1.5 Risikofaktoren der Osteoporose

Die Osteoporose ist pathogenetisch eine multifaktorielle Erkrankung, bei der eine Reihe von Risikofaktoren eine wichtige Rolle spielt. Diese kann man unterteilen in beeinflussbare und nicht beeinflussbare Faktoren.

2.1.5.1 Unbeeinflussbare Faktoren

Dazu gehören genetische Vorbelastung und kaukasische Rassenzugehörigkeit (Jap 2001; DVO-Leitlinien Osteoporose 2006), weibliches Geschlecht mit starkem postmenopausalem Hormonabfall und zunehmendes Alter.

Eine späte Menarche und eine früh einsetzende Menopause sind ein wichtiger Risikofaktor. So zeigte sich in großen Studien, dass die Höhe des postmenopausalen Östrogenspiegels invers mit der Inzidenz von Frakturen korreliert. (Hadji 2003; Kuller 1997) Das Risiko, eine osteoporotische Fraktur zu erleiden, nimmt weiter zu, wenn

nach dem 45. Lebensjahr bereits eine Fraktur eingetreten ist (DVO-Leitlinien Osteoporose 2006).

2.1.5.2 Beeinflussbare Faktoren

Einer der wichtigsten Risikofaktoren ist der chronische Bewegungsmangel. Dieser betrifft nicht nur ältere Menschen, sondern auch bettlägerige junge Patienten und Astronauten (Heer 2004).

Ein zu niedriges Körpergewicht stellt einen weiteren Risikofaktor für eine Osteoporose dar. Es fehlt die mechanische Belastung des Knochens. Während bei adipösen Frauen die Östrogenproduktion in Fettzellen einen Schutzmechanismus gegen einen Verlust von Knochenmasse darstellt, liegt dieser Schutzmechanismus bei untergewichtigen Frauen aufgrund des fehlenden Fettgewebes und des daraus resultierenden niedrigeren Östrogenspiegels nicht vor. Allerdings schützt die Adipositas nur bei gesundem Knochen. Wenn bereits eine Osteoporose vorliegt, kann Übergewicht durch die höhere Belastung auch schneller zu Frakturen führen. (Bartl 2001; Kuller 2000)

Ungenügende Calciumzufuhr vor allem in der Jugend und der Schwangerschaft führt als weiterer Risikofaktor zu erhöhter Calciummobilisation durch Parathormon aus dem Knochen und daraus resultierend zu einer negativen Calciumbilanz. Deshalb muss auf eine ausgewogene Ernährung geachtet werden, durch die der Calciumbedarf gedeckt wird.

Wie bereits weiter oben beschrieben führen viele Medikamente als wichtige Nebenwirkung zu Knochenschwund. Vor allem eine systemische Langzeitbehandlung mit hoch dosiertem Cortison über 7,5mg Prednisolonäquivalent pro Tag über ein Jahr führt zu starken Knochenmasseverlusten. (Bartl 2001; DVO-Leitlinie 2009)

Besonders anzumerken sind auch Lifestyle-Faktoren wie starker Nikotin- und Alkoholabusus. Während Nikotin einen direkten Einfluss auf die Östrogenproduktion und -Utilisation haben soll, scheinen bei Alkoholikern eher der resultierende Lebensstil und die Mangelernährung der entscheidende Faktor zu sein. (Bartl 2001)

2.1.6 Diagnostik

2.1.6.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Eine frühzeitige Diagnosesicherung ist von entscheidender Bedeutung für die erfolgreiche Therapie der Osteoporose. Eine ausführliche Anamnese mit Berücksichtigung der bekannten Risikofaktoren stellt einen wesentlichen Aspekt zu weiterem diagnostischen Vorgehen dar. Anamnese und eine sorgfältige körperliche Untersuchung sind von den diagnostischen Möglichkeiten die preiswertesten und differentialdiagnostisch sehr effektiv. (Hadji 1998)

Die körperliche Untersuchung umfasst die Beurteilung der Körperhaltung und die Funktion des Bewegungsapparates. Durch Zusammenbrechen der Wirbelkörper kann ein massiver Größenverlust ($> 4\text{cm}$) der Patienten entstehen, während gleichzeitig der Hüft-Fußabstand konstant bleibt. Durch die Rumpfvverkürzung entsteht auch der tastbare, verringerte Rippen-Becken-Abstand. Außerdem zeigen sich die charakteristischen Hautfalten vom Rücken zu den Flanken, die als „Tannenbaumphänomen“ bekannt sind und als weiteres Merkmal für den Einbruch der Brustwirbel der typische Rundrücken in Form einer Brustkyphose („Witwenbuckel“). Diese charakteristischen Merkmale können bei Patienten fehlen und sind auch bei Vorliegen einer Osteoporose nicht beweisend für eine Fraktur. (DVO-Leitlinien Osteoporose 2006)

2.1.6.2 Apparative Diagnostik

2.1.6.2.1 Konventionelle Röntgen-Diagnostik

Für die Frühdiagnostik der Osteoporose ist das konventionelle Wirbelsäulenröntgen nicht geeignet, da sich Knochendichteverluste erst ab einem Mineralsalzverlust von 30-40% darstellen lassen. Allerdings zeigen sich auf Röntgenbildern bereits stattgefundenen stumme Frakturen und Grund- und Deckplatteneinbrüche der Wirbelkörper. Eine Röntgen-Aufnahme in 2 Ebenen wird bei einem DXA-T-Score zwischen -2 und -2,5 oder dem Verdacht auf eine Wirbelfraktur zur Abklärung empfohlen.

Weiterhin sind Röntgenbilder der Wirbelsäule zur Differenzialdiagnostik unentbehrlich. Sie zeigen charakteristische Veränderungen vor allem bei degenerativ-entzündlichen Gelenkerkrankungen, metabolischen Osteopathien und frakturbedingten Deformitäten. (Bartl 2001; Kudlacek 1998; Hadji 2006)

2.1.6.2.2 Knochendichtemessung

Die Osteodensitometrie stellt heute in Kombination mit den oben genannten körperlichen Untersuchungen und der Anamnese die Grundlage der Osteoporosediagnostik dar. Auf ihrer Basis kann in Zusammenhang mit bestehenden Risikofaktoren eine Voraussage des Frakturrisikos getroffen werden.

Gemessen wird bei diesen Untersuchungen die Mineralsalzdichte (bone mineral density, BMD) des Knochens, die verantwortlich ist für die Knochenstärke und Resistenz des Knochens gegen Frakturen.

Es sind grundsätzlich zwei methodische Ansätze zu unterscheiden:

- die Messung mit energiereicher Strahlung
- das akustische Messverfahren mit Ultraschall.

Zu den energiereichen Messmethoden gehören die Duale Röntgen-Absorptiometrie und die quantitative Computertomographie. Gemeinsames Prinzip dieser Methoden ist die Absorption energiereicher Strahlen im Knochengewebe und der daraus resultierende Rückschluss auf den Kalziumgehalt.

2.1.6.2.2.1 Duale Röntgenabsorptiometrie (dual x-ray absorptiometry, DXA)

Diese Untersuchung stellt den diagnostischen Goldstandard der Osteodensitometrie dar. Die WHO legte die Knochendichtebestimmung als Grundlage für die Definition und Klassifikation der Osteoporose fest. Für eine Entscheidung bezüglich einer Osteoporose-Therapie ist die alleinige Betrachtung der Knochendichtewerte allerdings nicht ausreichend, die ermittelten Werte müssen in Zusammenhang mit dem gesamten Risikoprofil der Patientin betrachtet werden. (DVO-Leitlinien Osteoporose 2006)

Bei diesem Verfahren werden zwei Energiestrahlen unterschiedlicher Intensität durch den Knochen gesendet. Anhand der verbliebenen Energiemenge, die auf der anderen Seite detektiert wird, berechnet der Computer den Mineralsalzgehalt des Knochens. (Prevhal 2006) Durch die Anwendung zweier Strahlen unterschiedlicher Intensität kann der durch den Weichteilmantel (unterschiedliche Menge an Fett- und Muskelgewebe an verschiedenen Messpunkten) absorbierte Anteil berechnet und eliminiert werden. Bevorzugte Messbereiche sind die Lendenwirbelsäule und die Hüfte. (Grampp 1999) Bei dieser Methode wird die in vivo dreidimensionale Skelettstruktur zweidimensional abgebildet. Die gemessene Masse an kalziumhaltigen Kristallen pro Flächeneinheit wird in g/cm^2 angegeben. (Kann 2001) Als maßgebend gilt der niedrigste gemessene T-Score. Nachteile dieser Untersuchung sind, dass degenerative Veränderungen und Verkalkungen der Aorta als falsch hohe BMD-Werte an der Wirbelsäule in die Beurteilung einbezogen werden können. Zur Diagnostik dieser Störgrößen ist die Anfertigung von Röntgenbildern indiziert. Außerdem stellt das Messergebnis nicht eine physikalische Dichte dar, sondern einen Integralwert aus der zeit- und ortsgleichen Messung von Spongiosa und Kompakta. Ein weiterer Nachteil besteht in den hohen Anschaffungskosten der Apparate. Zu den Vorteilen zählen, dass die Untersuchung noninvasiv, schnell durchführbar und durch die geringe Strahlenbelastung (1-3mRem, entsprechend 1/10 bis 1/100 einer normalen Röntgenaufnahme) für den Patienten keine sonderliche Belastung ist. Die Geräte sind weit verbreitet, es liegen viele Erfahrungen durch Studien vor und durch Kalibrierung mit Phantomen ist eine internationale Standardisierung möglich. (Bartl 2001; Kann 2001; Issever 2006)

2.1.6.2.2.2 Quantitative Computertomographie (QCT)

Die Quantitative Computertomographie ist eine volumetrische Messung, bei der zunächst eine seitliche Übersichtsaufnahme der Wirbelsäule angefertigt wird. (Bartl 2001; Kudlacek 1998) Anschließend werden einzelne Wirbelkörper in definierter Schichtdicke sagittal vermessen. Durch die Darstellung der 3. Dimension können die Messergebnisse volumenbezogen in Masse an Hydroxylapatit pro Volumeneinheit in g/cm^3 angegeben werden. (Bartl 2001) Von Vorteil bei dieser Methode ist die Möglichkeit selektiv trabekulären und kortikalen Knochen darzustellen. Sie hat eine hohe Aussagekraft bei frühzeitigem Verlust trabekulären Knochens an der Wirbelsäule, da dieser aufgrund hoher metabolischer Aktivität rascher auf hormonell bedingte Umbauvorgänge reagiert. Weitere Vorteile sind die hohe Präzision der Messung und die Messung einer echten physikalischen Dichte. Wegen schlechterer Reproduzierbarkeit des Messortes und höherer Strahlenbelastung der QCT im Vergleich zur DXA ist diese Untersuchung nicht zu Verlaufskontrollen geeignet. Zudem sind die Geräte sehr teuer in der Anschaffung und dementsprechend wenig verbreitet. Bereits seit längerer Zeit gibt es auch spezielle kleine Geräte (pQCT) zur Messung der Knochendichte an peripheren Orten wie distaler Radius oder Tibia. Der prospektive Stellenwert dieser Messung in der Peripherie ist noch nicht eindeutig geklärt, aber durch die Entwicklung hoch auflösender peripherer QCT-Systeme (HR-pQCT) wird aktuell ein aufwändiges Bildbearbeitungsverfahren zur Beurteilung und Vergleichbarkeit der peripheren Messpunkte mit den herkömmlichen Orten geprüft. (Issever 2006) Aufgrund der aktuellen Datenlage empfiehlt der DVO die CT-Messverfahren nicht zur Primärdiagnostik und Verlaufskontrolle. (Bartl 2001; Kudlacek 1998; Kann 2001)

2.1.6.2.2.3 Quantitative Ultrasonometrie (QUS)

Mit der quantitativen Ultrasonometrie steht eine röntgenstrahlungsfreie Messmethode zur Verfügung. Bei dieser Methode werden Ultraschallwellen verschiedener Wellenlänge (0,25 - 1,25 MHz) zur Analyse der Knochenstruktur eingesetzt. Gemessen werden dabei nicht nur die Knochendichte, wie bei den oben beschriebenen Methoden, sondern auch Elastizität und Struktur des Knochens. Genutzt werden dafür Parameter wie die Schallgeschwindigkeit (engl.: speed of sound - SOS), die Breitbandultraschallabschwächung (engl.: broadband ultrasound attenuation - BUA) und der Stiffnex-Index, eine Kombination der beiden Werte. Durch die Analyse dieser

Parameter und damit des Schallverhaltens der Wellen bei Passage durch den Knochen erhält man Aufschluss über dessen mechanische Eigenschaften. Messorte für dieses Verfahren sind Radius, Patella, Phalangen und der Calcaneus. Dieser hat sich als Messort am weitesten verbreitet und etabliert, da er im Rahmen radiologischer Knochendichteverfahren als guter Messort validiert wurde, einen ähnlichen Aufbau von seiner trabekulären Struktur aufweist wie ein Wirbelkörper, er ein Gewicht tragender Knochen und für Messungen schnell und leicht zugänglich ist. Die am besten untersuchten Geräte benutzen Wasser einer konstanten Temperatur oder Gel als Kopplungsmedium zwischen Ultraschallkopf und Knochen. In vielen Studien wurden die Einsatzmöglichkeiten und Grenzen der QUS untersucht (EPIDOS, SOF, SEMOF). (Schott 2005; Alexandersen 2005; Krieg 2006) Vorteil dieser Methode ist eine große Akzeptanz in der Bevölkerung, da keine Röntgenstrahlen zur Anwendung kommen. Weiterhin ist die Messung schnell durchzuführen, sie ist flexibel im ambulanten Bereich einsetzbar und im Vergleich zu DXA und QCT entstehen geringe Anschaffungskosten. Als Nachteile gelten die geringe Erfahrung des Therapiemonitorings, die schwierige Standardisierbarkeit und das Fehlen internationaler Phantome zur Kalibrierung der Geräte. (Hadjji 2003; Hadji 2007)

2.1.6.3 Labordiagnostik

Das osteologische Basislabor umfasst Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), CRP, Calcium, Phosphat, Eiweißelektrophorese, Kreatinin, Alkalische Phosphatase, Transaminasen und γ -GT. Diese Untersuchungen sind bei der primären Form der Osteoporose normalerweise unauffällig. Sie dienen dem Ausschluss sekundärer Formen der Osteoporose und Differentialdiagnosen wie Plasmozytom (BSG, Blutbild, Eiweißelektrophorese), Hyperparathyreoidismus (Calcium, Phosphat, Kreatinin) und Osteomalazie (Alkalische Phosphatase, Transaminasen, γ -GT). (DVO-Leitlinien Osteoporose 2006)

Dieses Minimallabor kann bei entsprechender Indikation erweitert werden. Besteht der klinische Verdacht auf eine Hyperthyreose wird der basale TSH-Spiegel mit bestimmt. Bei Auffälligkeiten des Serum-Calciums kann ergänzend Parathormon zum Ausschluss eines Hyperparathyreoidismus gemessen werden. Die Bestimmung von LH, FSH, Östradiol und Testosteron klärt das Vorliegen eines Hypogonadismus, der Dexamethasonhemmtest das Vorliegen eines Hyperkortisolismus. Besonders bei

älteren Menschen besteht eine weitere wichtige Untersuchung in der Messung der Konzentration von Vitamin D-Metaboliten (1,25-Hydroxy-Vitamin D, Calcitriol) im Serum. (Bartl 2001)

Spezifische Fragen zum Ausmaß des Knochenumbaus können mit den so genannten Knochenmarkern im Blut und Urin beantwortet werden. Das sind Substanzen, die bei Knochenabbau und –anbau durch die Aktivität der Osteoblasten und Osteoklasten aus dem Knochen freigesetzt werden. Mit ihnen können Aussagen zur Geschwindigkeit des Knochenumbaus (high oder low turnover) getroffen werden. (Bartl 2001) Zu den Knochenformationsparametern, welche von den Osteoblasten produziert werden, gehören die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP), das Osteocalcin (OC), carboxyterminales Propeptid des Typ I Prokollagen (PICP) und aminoternales Propeptid des Typ I Prokollagen (PINP). Zeichen einer erhöhten Knochenresorption sind erhöhte Spiegel vor allem von Kollagenbausteinen und Kollagenquervernetzungsprodukten („Cross-links“). Zu diesen zählen Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD), sowie carboxyterminales und aminoternales Typ I Kollagen Telopeptid. Bei der Messung dieser Marker müssen Tagesschwankungen mit erhöhten Werten am Morgen und am Nachmittag berücksichtigt werden. Ein weiterer Marker ist die Tartrat-resistente saure Phosphatase (TRAP), die als osteoklastenspezifischer Marker das Äquivalent zur BAP der Osteoblasten darstellt. (Bartl 2001; Herold 2004)

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Knochenumbaus reicht die Messung je eines spezifischen Knochenaufbau- und abbauparameters aus, durch die Messung mehrerer Werte erhöht sich die Aussagekraft nicht. Auch sind diese Messungen eher zur Verlaufskontrolle und Beurteilung des Therapieerfolges als zur primären Diagnosestellung geeignet. (Bartl 2001; Herold 2004)

2.1.6.4 Knochenhistologie

Die Knochenhistologie durch Beckenkammbiopsie hat in der Diagnostik der primären Osteoporose keinen wesentlichen Stellenwert mehr. Die bildgebenden, noninvasiven Verfahren der Knochendichtemessung sind der Biopsie weit überlegen, da eine unauffällige Knochenhistologie mit normalem Trabekelvolumen des Beckenkammes eine Osteoporose an anderer Stelle wie der Wirbelsäule oder dem Schenkelhals nicht ausschließt. Allerdings bietet die Histologie die Möglichkeit der direkten Beurteilung der Knochenarchitektur und -struktur, der Aktivität der Osteoblasten und

Osteoklasten und dem resultierenden Knochenumbau. Die Knochenbiopsie ist klar indiziert zur Diagnostik einer Mineralisationsstörung (Osteomalazie), oder der Abklärung suspekter Befunde mit unklarer Dignität. (Bartl 2001; Kudlacek 1998)

2.1.7 Therapie

2.1.7.1 Prävention

Ziel der Prävention der Osteoporose ist eine Reduktion der Frakturinzidenz und Erhalt der Lebensqualität bei betroffenen Frauen. Prävention beginnt bei Frauen ohne bisherige Erkrankung durch Beeinflussung der weiter oben erwähnten Risikofaktoren (primäre Prävention). Des Weiteren soll durch frühzeitige Erfassung und Behandlung von Frauen mit einer Osteoporose einer Fraktur vorgebeugt (sekundäre Prävention) und bei bereits stattgehabter Fraktur eine weitere Fraktur verhindert werden (tertiäre Prävention). (Meier 2006; Ziller 2007) Die Aufklärung der Patienten und die Motivation zur individuellen, eigenverantwortlichen Prävention durch knochenstoffwechselgesunde Lebensführung sind wichtige Voraussetzungen zur effektiven Prävention. Einem Knochenmasseverlust kann man durch genügende Kalziumaufnahme entgegen wirken, indem man auf eine ausgewogene Ernährung mit kalziumhaltigen Nahrungsmitteln achtet (Milch, Milchprodukte, frisches grünes Gemüse, Mineralwasser). Um das mit der Nahrung zugeführte Kalzium auch resorbieren und nutzen zu können, ist eine gute Versorgung mit Vitamin D notwendig. Vitamin A, C, K, B₁₂ sind weitere Faktoren, die im Knochenstoffwechsel eine wichtige Rolle für Stimulation der Osteoblasten oder Syntheseleistungen spielen und deswegen in ausreichender Menge mit der Nahrung aufgenommen werden sollen. (Bartl 2001) Neben der Ernährung ist auch ausreichende Bewegung ein wichtiger Faktor in der Prävention der Osteoporose. Körperliche Aktivität steigert die Sicherheit beim Gehen und die Koordination. Dadurch wird nicht nur eine Immobilisation mit resultierendem Knochenabbau verhindert, eine Stimulation des Knochenstoffwechsels mit Neubildung von Knochensubstanz und Muskeln gestärkt, sondern auch das Sturzrisiko als eines der Hauptursachen von Frakturen im Alter gesenkt. (DVO-Leitlinien Osteoporose 2006) Als dritter Faktor der Prävention gilt es natürlich alle bestehenden Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Alkoholkonsum und andere knochenschädliche Komponenten aus dem alltäglichen Leben zu streichen. (Bartl 2001; Ziller 2007)

2.1.7.2 Basistherapie

Falls die Versorgung des Knochens mit Kalzium und Vitamin D nicht ernährungsbedingt gewährleistet werden kann, sollte eine Substitutionsbehandlung eingeleitet werden. Dabei gilt, dass prämenopausale Frauen eine Kalziumzufuhr von 800-1200 mg/d und eine Vitamin D-Zufuhr von 600 IE/d erhalten sollen. Bei postmenopausalen Frauen liegt ein höherer Bedarf vor, so dass eine medikamentöse Therapie mit 1000-1500 mg/d Kalzium und 800-1000 IE/d Vitamin D durchgeführt werden soll. Dabei muss man auf mögliche Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen wie Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz oder Nephrolithiasis achten, welche eine Dosisreduktion der täglichen Substitution nötig machen können. (Bartl 2001; Herold 2004; Ziller 2007)

2.1.7.3 Postmenopausale Hormonersatztherapie (HRT)

Bei der postmenopausalen Osteoporose spielt der postmenopausale Östrogenmangel eine entscheidende Rolle. Dafür steht mit der Hormonersatztherapie eine wirkungsvolle und kostengünstige Möglichkeit zur primären Prävention der Osteoporose zur Verfügung. (Ziller 2007) Dies wurde durch eine Reihe großer Fall-Kontroll-Studien belegt. In der WHI-Studie konnte in einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie zum ersten Mal eine signifikante Reduktion von Schenkelhals- und Wirbelkörperfrakturen gezeigt werden. Im Kombinationsarm (Östrogen-Gestagen) und im Östrogenarm zeigten sich signifikante Reduktionen der Hazard Ratio für Schenkelhalsfrakturen (0,66 bzw. 0,61), Wirbelkörperfrakturen (0,66 bzw. 0,62) und die Gesamtfrakturnrate (0,76 bzw. 0,7). (Ortmann 2005) Der größte Therapieerfolg wird bei einem Therapiebeginn möglichst früh nach Einsetzen der Menopause erzielt, da in den ersten Jahren der Knochenmasseverlust am größten ist. Wirkungen der Hormonersatztherapie umfassen die Knochenarchitektur durch Hemmung der Osteoklastenaktivität, Stimulation der Kollagensynthese in den Osteoblasten, Förderung der gastrointestinalen Kalziumresorption, Stimulierung der Kalzitoinsekretion und Beeinflussung der Parathormonwirkung. Außerdem verbessern Östrogene zentralnervöse Funktionen mit verminderter Sturzneigung und führen zu einer verstärkten Durchblutung des Knochens und der Muskulatur. (Bartl 2001) Aufgrund verschiedener Nebenwirkungen (Thrombembolien, Insulte, Endometriumkarzinome bei Östrogen-Monotherapie) und der resultierenden Kontraindikationen (KHK, Z.n.

Thrombembolie, Z.n. Insult, Thrombophilie, Leberinsuffizienz) wird eine Therapie mit Hormonen von den aktuellen Leitlinien nur als sekundäre Prävention unter sorgfältiger individueller Abwägung von Nutzen und Risiken gemeinsam mit der Patientin empfohlen. (Hadji 2006; DVO-Leitlinien 2006; Bartl 2001; Ziller 2007; Hadji 2005)

2.1.7.4 Spezifische medikamentöse Therapie der postmenopausalen Osteoporose

Ziel einer spezifischen medikamentösen Therapie ist die Senkung des Frakturrisikos. Dafür sind die am besten belegten medikamentösen Therapieoptionen Bisphosphonate, Raloxifen, Strontiumranelat und Teriparatid. Bei diesen Präparaten wurden in vergleichbarem Umfang Verminderungen von Wirbelkörperfrakturen nach drei Jahren nachgewiesen. Für Östrogene, Bisphosphonate (Alendronat und Risedronat), Strontiumranelat und Teriparatid wurde auch eine Verminderung peripherer Frakturen nachgewiesen. (DVO-Leitlinien 2006)

2.1.7.4.1 Raloxifen

Raloxifen stellt als eine Weiterentwicklung des Tamoxifens einen selektiven Östrogenrezeptormodulator (SERM) der 2. Generation dar. Es hat an der Brustdrüse eine ähnliche Wirkweise wie Tamoxifen und senkt signifikant das Auftreten von Mammakarzinomen ohne die Nebenwirkungen des Tamoxifens aufzuweisen (erhöhtes Risiko für Endometriumkarzinome, vaginale Blutungen). Am Knochen zeigt Raloxifen durch Hemmung der Osteoklasten eine Umkehrung des progredienten Knochenmasseverlustes. Laut der MORE-Studie (Multiple outcomes of Raloxifen Evaluation) zur Zulassung des Medikaments senkt eine Therapie mit Raloxifen signifikant das Risiko für vertebrale Frakturen um 68% bereits im ersten Behandlungsjahr. Im weiteren Verlauf zeigte sich eine Risikoreduktion für eine Wirbelkörperfraktur bei Frauen ohne vorbestehende Fraktur um 55%, für multiple Frakturen um 93%. Laut der aktualisierten Leitlinien der DVO erhält Raloxifen den höchsten Empfehlungsgrad in der Therapie der postmenopausalen Osteoporose. (DVO-Leitlinien Osteoporose 2006) Beachtet werden muss die erhöhte Rate an Hitzewallungen und Wadenkrämpfen als Nebenwirkungen. Kontraindiziert ist die Behandlung bei aktuell bestehenden oder in der Vorgeschichte stattgehabten

Thrombembolien, da unter Raloxifen die Inzidenz thrombembolischer Ereignisse erhöht ist. (Ziller 2007)

2.1.7.4.2 Bisphosphonate

Bisphosphonate hemmen die osteoklastäre Knochenresorption und führen dadurch zu einer verstärkten Mineralisation des Knochengewebes und einer verbesserten Knochenarchitektur. Sie haben eine hohe Bindungsaffinität zu Hydroxylapatit und werden so in den Knochen eingelagert. Dort werden sie beim Knochenabbau von Osteoklasten resorbiert und induzieren eine Apoptose. Ein weiterer Mechanismus beruht auf der direkten chemisch-physikalischen Wirkung durch die Einlagerung in das Hydroxylapatit, was zu einer verminderten Auflösbarkeit des Knochens führt. (Bartl 2001) Die Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt ist nur sehr gering, hier werden nur 1-3 % des Bisphosphonats aufgenommen. Ca. 40-50% des resorbierten Anteils binden an den Knochen, während der Rest unverändert renal eliminiert wird. Deswegen unterliegt die Einnahme strengen Vorschriften, da die Resorption bei nicht nüchternen Einnahme praktisch nicht stattfindet und damit die Wirksamkeit nicht gewährleistet ist. (Ziller 2007) Im Gegensatz zur kurzen Halbwertszeit im Blut von 1-15 Stunden beträgt die Halbwertszeit im Knochen mehrere Jahre, wodurch der lang andauernde Effekt auf die Knochenresorption erklärt wird. (Bartl 2001) Eine gute Effektivität für die Senkung des Frakturrisikos vertebraler Frakturen wurde in mehreren Studien für die Bisphosphonate Alendronat, Risedronat, Ibandronat und Zoledronat belegt. Eine Behandlung mit Risedronat verringert signifikant das Risiko für Hüftfrakturen bei Frauen mit Osteoporose. Diese Wirkung gilt aber nicht für Frauen über 80 Jahre, die aufgrund anderer Risikofaktoren als niedriger Knochenmineraldichte rekrutiert wurden. (McClung 2001) Neben der oralen Applikation gibt es auch die Möglichkeit der parenteralen Bisphosphonattherapie. In diesem Zusammenhang wurde die Wirksamkeit einer jährlichen Gabe von Zoledronat in der HORIZON-Studie (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly) untersucht. 5 mg Zoledronat einmal jährlich i.v. senkt bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose über einen Zeitraum von drei Jahren das Risiko von Wirbelsäulenfrakturen um 70% und das Risiko für Hüftfrakturen um 41%. (Black 2007; Bartl 2001; Ziller 2007)

2.1.7.4.3 Teriparatid

Teriparatid ist das N-terminale Fragment 1-34 des humanen Parathormons (1-34 rhPTH). Im Gegensatz zu den oben genannten Medikamenten wirkt 1-34 rhPTH osteoblastenanregend und stimuliert den Knochenaufbau. Ein langfristiger erhöhter Parathormonspiegel bei Hyperparathyreoidismus aktiviert eher Osteoklasten und initiiert somit die Kalziummobilisation aus dem Knochen und den Knochenabbau. Dagegen stimuliert Teriparatid bei einmal täglicher Gabe subkutan oder intravenös die Zunahme der trabekulären Knochenmasse. (Niedhart 2006) Dabei kommt es zu einer Zunahme der trabekulären Dichte, es steigt die Zahl der Quervernetzungen, die Biomechanik der Spongiosa verbessert sich und die Kortikalisdicke nimmt zu. In der Neer-Studie (1980) ergab sich nach 18 Monaten bereits eine Steigerung der Knochenmineraldichte von 10% an der Lendenwirbelsäule und 3% am Femurhals. Weiterhin zeigte sich in der Studie eine Frakturdektion bei nachgewiesener postmenopausaler Osteoporose mit einer signifikanten Reduktion vertebraler und nichtvertebraler Frakturen. Bei röntgenologisch nachweisbaren Wirbelkörperfrakturen ergab sich eine 65%ige relative Frakturdektion und bei extravertebralen Frakturen eine 53%ige relative Risikoreduktion. Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine Therapie mit Teriparatid in einer Dosierung von 20 µg täglich subkutan über einen maximalen Zeitraum von 18 Monaten. (Niedhart 2006; Ziller 2007)

2.1.7.4.4 Strontiumranelat

Strontiumranelat ist in einer Dosierung von 2g/Tag für die Therapie der postmenopausalen Osteoporose zur Reduzierung von Wirbelsäulen- und Hüftfrakturen zugelassen. Es handelt sich dabei um ein Erdalkalimetall, das Kalzium in seinen chemischen Eigenschaften sehr ähnlich ist. Als natürliches Spurenelement wird es nach der Nahrungsaufnahme in geringen Mengen in Weichteilgewebe, Blut und Knochen gespeichert. Durch seine enge Verwandtschaft zu Kalzium hat es eine hohe Affinität zu Knochen, lagert sich an diesen an und hat einen calcimimetischen Effekt. In vitro zeigte Strontium proliferative Effekte auf Präosteoblasten und stimulierte die Kollagensynthese reifer Osteoblasten. Untersuchungen an Knochenzellkulturen von Mäusen ergab gleichzeitig eine ausgeprägte Hemmung der Osteoklasten ohne anderweitige toxische Effekte auf die Knochenzellen. Zwei internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien

(SOTI [Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention] und TROPOS [Treatment of Peripheral Osteoporosis]) haben die Wirksamkeit von Strontium in vivo untersucht. In beiden Studien wurde Strontium 2g täglich über 3 Jahre eingenommen. Primärer Endpunkt war die Reduktion von Wirbelkörperfrakturen (SOTI) und extravertebraler Frakturen (TROPOS). In beiden Studien ergaben sich signifikante Reduktionen des relativen Risikos für Wirbelkörper- bzw. extravertebrale Frakturen. Nur die Reduktion der Hüftgelenksfrakturen war in beiden Gruppen nicht signifikant. (Ziller 2007; Deuß 2006)

2.1.7.4.5 Weitere Osteoporosetherapeutika

Neben den hier beschriebenen Präparaten existieren weitere Osteoporosetherapeutika, die zugelassen sind. Diese werden aber in den Leitlinien in Bezug auf ihre Senkung der Wirbelkörperfrakturen im Vergleich zu den beschriebenen Medikamenten mit einem niedrigeren Evidenzgrad belegt. Zu diesen Präparaten zählen Alfacalcidol, Calcitonin, Etidronat, Fluoride und Nandrolon Decaonat. (DVO-Leitlinien 2006)

2.2 Mammakarzinom

2.2.1 Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist der häufigste bösartige Tumor der Frau in Deutschland mit einem mittleren Lebenszeitrisiko von ca. 10%. Das bedeutet, dass ca. jede 10. Frau in ihrem Leben an einem Mammakarzinom erkrankt. Schätzungen des Robert-Koch-Institutes gehen von einer Inzidenz von jährlich 55.000 Brustkrebs-Neuerkrankungen aus, was 24% der Krebsneuerkrankungen in Deutschland entspricht. Auch in Bezug auf die Krebs-Mortalität bei Frauen liegt das Mammakarzinom mit 18% auf Rang 1. Im Jahr 2003 verstarben laut Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes 17.173 Frauen in Deutschland an Brustkrebs. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt, abhängig von Prognosefaktoren bei 76%. Zudem ist Brustkrebs die wichtigste Krebserkrankung bei jüngeren Frauen. Im Alter zwischen 35 und 59 Jahren entfallen rund 40% der Krebserkrankungen aus dieser Altersgruppe auf Brustkrebs und knapp 30% der Todesfälle an Krebs gehen auf das Konto dieser Krankheit. Männer erkranken auch an Brustkrebs, jedoch im Verhältnis 1:100 viel seltener. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2005)

2.2.2 Pathomorphologie des Mammakarzinoms

Mammakarzinome sind am häufigsten im oberen äußeren Quadranten der Brust lokalisiert (54%). Im oberen inneren Quadranten wachsen 15%, im unteren inneren 5%, im unteren äußeren 10% und im Mamillenbereich 16% der Tumore. (Pschyrembel 2002)

Das Mammakarzinom ist eine invasive, maligne Neoplasie des Brustgewebes, welche von den Milchgängen (invasiv duktal) oder von den Drüsen-Läppchen (invasiv lobulär) ausgeht. Das duktale Karzinom ist mit 65-80% der häufigste Tumortyp, gefolgt vom invasiv-lobulären Typ mit 6-15%. Weitere Ausprägungstypen mit geringerer Häufigkeit sind das medulläre, das tubuläre, das muzinöse und das papilläre Karzinom. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2005) Neben den invasiven Brustkrebsformen, die ca. 80% der malignen Mammatumoren ausmachen, sind noch die Vorstufen zu erwähnen. Sowohl das intraduktale als auch das lobuläre In-situ-Karzinom sind als noch nicht bösartige Frühformen einzustufen. Ihre Inzidenz beträgt ungefähr 20% aller Brustkrebsformen. Das duktale Carcinoma in situ besteht aus Tumorzellen, die ihren Ursprung im Epithel der Milchgänge haben und noch nicht invasiv gewachsen sind. Dementsprechend wachsen die Tumorzellen des

lobulären Carcinoma in situ in den Drüsenläppchen der Milchgänge, ohne die Basalmembran zu überschreiten. (Burstein 2004)

Tabelle 3: Modifizierte WHO-Klassifikation der Mammakarzinome

Nichtinvasive Karzinome	Invasive Karzinome
Duktales Carcinoma in situ (DCIS)	Invasiv duktales Karzinome
Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS)	Invasiv duktales Karzinome mit dominanter intraduktaler Komponente
M. Paget der Mamille	Invasiv lobuläre Karzinome
	Muzinöse Karzinome
	Medulläre Karzinome
	Papilläre Karzinome
	Tubuläre Karzinome
	Adenoid-zystische Karzinome
	Sekretorische Karzinome
	Apokrine Karzinome

Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2007, Zuckerschwerdt Verlag München

Zur Beschreibung eines Mammakarzinoms und der anschließenden Prognosebeurteilung gehören außer der histopathologischen Befundung noch weitere Faktoren. Dies sind die TNM-Klassifikation, das Tumorgading und der Hormonrezeptorstatus.

Die pTNM-Klassifikation erfolgt postoperativ anhand des pathologisch-anatomischen bzw. histopathologischen Befundes und bezieht sich auf die Größe des Primärtumors (T), den Befall von regionären Lymphknoten (N) und das Vorliegen von Fernmetastasen (M).

Tabelle 4: pTNM-Klassifikation des Mammakarzinoms

pT - Primärtumor	
pT X	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT 0	kein Anhalt für Primärtumor
pT is	Carcinoma in situ
pT 1	Tumor 2cm oder weniger in größter Ausdehnung
pT 1mic	Mikroinvasion < 0,1cm in größter Ausdehnung
pT 1a	< 0,5cm in größter Ausdehnung
pT 1b	> 0,5cm < 1cm in größter Ausdehnung
pT 1c	> 1cm < 2cm in größter Ausdehnung
pT 2	> 2cm < 5cm in größter Ausdehnung
pT 3	> 5cm in größter Ausdehnung
pT 4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut ¹
pT 4a	mit Ausdehnung auf die Brustwand
pT 4b	mit Ödem, Ulzerationen der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust
pT 4c	Kriterien 4a und 4b gemeinsam
pT 4d	inflammatorisches Karzinom

¹ Brustwand schließt Rippen, Interkostalmuskulatur und vorderen Serratusmuskel mit ein, nicht Pektoralismuskulatur

pN – Regionäre Lymphknoten	
pN X	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN 0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN 1	Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten
pN 1a	Mikrometastasen (< 0,2cm)
pN 1b	Metastasen in Lymphknoten, mind. eine > 0,2cm
i	Metastasen in 1-3 Lymphknoten, eine > 0,2cm, aber alle < 2cm
ii	Metastasen in 4 oder mehr Lymphknoten, eine > 0,2cm, aber alle < 2cm
iii	Ausdehnung der Metastasen über die Lymphknotenkapsel hinaus, alle < 2cm
iv	Metastasen in Lymphknoten ≥ 2cm
pN 2	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert
pN 3	Metastasen in Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna

pM – Fernmetastasen	
pM X	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
pM 0	keine Fernmetastasen
pM 1	Fernmetastasen

Lebeau et al.: Pathomorphologie des Mammakarzinoms, Manual Tumorzentrum München, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, 8. Auflage 2001, München

Das histopathologische Grading zur Beurteilung des Malignitätsgrades erfolgt nach einer Einteilung von Bloom und Richardson. Dabei werden seine histologische Architektur mit jener des Ursprungsgewebes verglichen, die Struktur der Zellkerne beurteilt, die Anzahl der Mitosen bestimmt und in 3 Kategorien (G1: gering aufgehobene Differenzierung – G3: Entdifferenzierung, anaplastischer Tumor) eingeteilt. (Lebeau 2007)

Tabelle 5: Kriterien des Gradings für das Mammakarzinom (modifiziert nach Elston und Ellis)

Merkmale	Kriterien	Scorewerte
Tubulusausbildung	> 75%	1
	10 – 75%	2
	< 10%	3
Kernpolymorphie	Gering	1
	Mittelgradig	2
	Stark	3
Mitoserate	0-5/ 10 HPF	1
	6-11/ 10 HPF	2
	≥ 12/ 10 HPF	3
Summenscore		3 - 9

HPF = high power field (= 400fache Vergrößerung im Mikroskop)

Summenscore	Malignitätsgrad	G-Gruppe	Definition
3, 4, 5	Gering	G1	Gut differenziert
6, 7	Mäßig	G2	Mäßig differenziert
8, 9	Hoch	G3	Schlecht differenziert

Lebeau et al.: Pathomorphologie des Mammakarzinoms, Manual Tumorzentrum München, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, 8. Auflage 2001, München

Der axilläre Lymphknotenstatus ist momentan der wichtigste Faktor in der Beurteilung der Prognose und der Therapieplanung. Zusätzlich zur Untersuchung der Anzahl befallener Lymphknoten sind Angaben zu Kapselüberschreitungen mit Befall des axillären Fettgewebes und eventuelle Fixierung an anderen Strukturen zu berücksichtigen. Die Einteilung des Lymphknotenbefalls erfolgt einerseits anhand der TNM-Klassifikation, andererseits anhand anatomischer Einteilung in Level I – III. Mammakarzinome metastasieren hämatogen am häufigsten in das Skelett mit bevorzugter Lokalisation im Becken, den Lendenwirbelkörpern, Schädelknochen, Femora und Rippen.

Der Hormonrezeptorstatus der Tumorzellen ist eine in der Therapieplanung wichtige Komponente. Die konventionelle und immunhistochemische Beurteilung der Östrogen- und Progesteronrezeptoren auf den Tumorzellen gehören zur klinischen Primärdiagnostik. Die immunhistochemischen Reaktionsergebnisse werden semiquantitativ ausgewertet und als Prozentsatz positiver Tumorzellkerne für Östrogen- und Progesteronrezeptor angegeben. Diese Angaben zwischen 0 und

100% werden dann in den Immunreaktiven Score nach Remmele und Stegner umgerechnet. (Stufe-3-Leitlinie 2007)

Tabelle 6: Immunreaktiver Score (IRS) nach Remmele und Stegler

Prozentsatz positiver Zellkerne		x Färbeintensität		= IRS
Keine positiven Kerne	- 0 Punkte	Keine Farbreaktion	- 0 Punkte	0 – 12 Punkte
< 10% positive Kerne	- 1 Punkt	Schwache Färbereaktion	- 1 Punkt	
10 – 50% positive Kerne	- 2 Punkte	Mäßige Färbereaktion	- 2 Punkte	
51 – 80% positive Kerne	- 3 Punkte	Starke Färbereaktion	- 3 Punkte	
> 80% positive Kerne	- 4 Punkte			

Interdisziplinäre Leitlinien für die Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms der Frau, Deutsche Krebsgesellschaft, 2004

2.2.3 Risikofaktoren des Mammakarzinoms

Es ist eine Reihe von Faktoren bekannt, die das Risiko der Entstehung eines Mammakarzinoms erhöhen. Diese Risikofaktoren kann man unterteilen in genetische Disposition, hormoneller Status und Lebensstilfaktoren.

Die genetische Disposition wird bei ca. 5% der Fälle als Ursache gesehen. Hierfür wurden zwei Gene detektiert, das BRCA1- und BRCA2-Gen (Breast Cancer Gene 1 bzw. 2). Für Trägerinnen dieser Gene besteht ein 80 – 85%iges Lebenszeitrisiko an Brustkrebs zu erkranken. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2005)

In Bezug auf den hormonellen Status werden eine frühe Menarche, späte erste Schwangerschaft, geringe Anzahl bzw. keine ausgetragene Schwangerschaft, kurzes bzw. kein Stillen, benigne Brusterkrankungen und eine späte Menopause als Risikofaktoren betrachtet. Eine lange und kontinuierliche Östrogenexposition wird als einer der Hauptfaktoren für die Entwicklung eines Mammakarzinoms diskutiert. (Schindler 2005)

Lebensstilfaktoren wie Übergewicht bzw. Gewichtszunahme nach der Menopause, Rauchen, Alkoholkonsum und geringe körperliche Aktivität scheinen ebenfalls das Brustkrebsrisiko zu steigern.

Mit steigender Lebenserwartung der Frau steigt auch das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken. (Friedenreich 2002; Chu 1991; Huang 1999)

Mammakarzinomrisikofaktoren

- BRCA1-Mutationsträgerin
- Frauen mit Mammakarzinom in der eigenen Vorgeschichte
- Familiäre Belastung mütterlicherseits
- Benigne Brusterkrankungen (atypische duktale/lobuläre Hyperplasie)
- Andere Malignome in der Vorgeschichte (Uterus, Ovar, Darm)
- Frühe Menarche (<12J.), späte Menopause (>52J.)
- Nullipara, späte Primipara (>30J.)
- Alter (>50J.)
- Hormonersatztherapie (länger als 5 Jahre)
- Starkes Übergewicht

(J.C. de Waal et al.: Diagnostik, Manual Tumorzentrum München, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, 8. Auflage 2001, München, S. 10)

2.2.4 Prognosefaktoren und prädiktive Faktoren

Mammakarzinome sind Tumore mit einer hohen Variabilität an Ausprägungsmerkmalen. Um den Krankheitsverlauf der individuellen Patientin abschätzen zu können, werden Prognosefaktoren zu Rate gezogen. Diese werden unterschieden von so genannten prädiktiven Faktoren, die Therapieerfolg und Therapieansprechen vorhersagen sollen. (Harbeck 2001)

Zu den klassischen Prognosefaktoren zählen Patientencharakteristika (Alter, endokrine Situation, Rasse bzw. ethnische Zugehörigkeit), Krankheitscharakteristika (TNM-Status, Morphologie mit Grading, histologischer Typ, Lymphangiosis carcinomatosa und vaskuläre Invasion und Steroidhormonrezeptorstatus mit Östrogen- und Progesteronrezeptor). (St. Gallen Konsensuskonferenz 2003) Als neuer Prognosemarker wurde das HER-2/neu-Onkoprotein in die Abschätzung des Rezidivrisikos mit einbezogen. (St. Gallen Konsensuskonferenz 2005)

Tabelle 7: Risikoeinteilung

<i>Risikogruppe</i>	<i>Hormonempfindlich („endocrine responsive“)</i>	<i>Hormonunempfindlich („endocrine non responsive“)</i>
Niedriges Risiko	Nodalnegativ T≤2 cm und ER- und/oder PgR-positiv und pT≤2 cm und G1 (bei <3 cm auch G3) und Alter ≥35 Jahre und keine Gefäßinvasion und HER2-negativ	Grundsätzlich nicht „low risk“
Mittleres Risiko	Nodalnegativ ER- und/oder PgR-positiv und mindestens ein Kriterium: pT>2 cm oder G 2–3 (außer Tumor <2 cm) oder ≤35 Jahre HER2-positiv Gefäßinvasion	Idem und ER- und PgR-negativ
Hohes Risiko	Nodalpositiv 1–3 LK Nodalpositiv ≥4 LK oder jedes N mit Gefäßinvasion	Idem und ER- und PgR-negativ

(A. Gaisser: Internationale Konferenz St. Gallen, 26-29-01-05: „Primary Therapie of early breast Cancer“, Onkologe 2005 · 11:446–456)

Evidenzbasierte prädiktive Faktoren zur Erstellung eines Therapiekonzeptes sind Menopausen-, Östrogenrezeptor- und Progesteronrezeptorstatus für den Einsatz einer endokrinen Therapie und die Bestimmung des HER-2/neu-Status, um den Einsatz des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab in die Therapieplanung zu integrieren. (Harbeck 2001; Leitlinien 2006)

2.2.5 Östrogenexposition und Mammakarzinom

Seit Jahren wird die Hormonersatztherapie (HRT) mit Östrogenen in Bezug auf die Entstehung und Progression des Mammakarzinoms intensiv und kontrovers diskutiert.

Langfristig bekannte Vorteile der HRT sind die peri- und postmenopausale Linderung klimakterischer Beschwerden und eine adäquate Prävention der Osteoporose. (AWMF-Leitlinien 2004) Östrogene sind ein physiologisches Wachstumsstimulans für die Brustdrüse. Dass Östrogene möglicherweise auch das Wachstum von

Karzinomen fördern, implizieren die durch diverse epidemiologische Studien belegten Risikofaktoren wie frühe Menarche, späte Menopause, bzw. eine Risikoreduktion durch frühzeitige Ovariectomie. (Kuller 2000; Kimmig 2002)

Weiterhin spielen Wachstumsfaktoren wie Insulin oder IGF eine entscheidende Rolle beim Wachstumsprozess der Brust. (Marshman 2002) Dass Östrogensubstitution eine Rolle bei Mammakarzinomwachstum spielt, lässt sich anhand von in vitro Versuchen mit menschlichen Mammakarzinomzellen nachweisen, die durch Östrogenzugabe zur Proliferation angeregt wurden. Aber in welchem Ausmaß sich diese Stimulation auswirkt, darüber wurde und wird in diversen Studien geforscht. (Kimmig 2002)

Bis jetzt bestehen bereits über 50 Studien (Fall-Kontroll- und Kohortenstudien) zur Häufigkeit unter bzw. nach HRT. Diese wurden mehrfach in Metaanalysen ausgewertet, wobei die 6 wichtigsten Metaanalysen (Armstrong 1988, Dupont 1991, Steinberg 1991, Sillero-Arenas 1992, Colditz 1993, Beral 1997) zu konformen Ergebnissen kamen. Allen gemeinsam ist das Ergebnis, dass „ever use“ kein erhöhtes Risiko für ein Mammakarzinom gegenüber „never use“ beinhaltet (RR 1,0-1,07). In Bezug auf die Einnahmedauer zeigte sich, dass ein moderat erhöhtes Risiko (RR 1,21-1,4) für die Diagnose eines Mammakarzinoms bestand, wenn die Patientin zum Zeitpunkt der Diagnosestellung hormonsubstituiert war („current use“). Allerdings zeigte sich auch, dass sich dieses Risiko nur auf Einnahmedauer länger als 5 Jahre auswirkte (RR 1,29-1,4), bei Therapiedauer unter 5 Jahren ergab sich kein erhöhtes Risiko. Die Daten aus diesen retrospektiven Untersuchungen stehen im Einklang mit der „Nurses´ Health Study“. Auch in dieser großen prospektiven Studie fanden sich Risikoerhöhungen erst ab einer Substitutionsdauer über 5 Jahre. In der bisher größten Metaanalyse durch Bush et al., in die 45 Studien aus dem Zeitraum 1975-2000 einbezogen wurden, schlussfolgerten die Autoren sogar, dass Östrogen- oder Östrogen-Gestagensubstitution eine Risikoerhöhung für Brustkrebs erst ab einer Therapiedauer von 15 Jahren auslöse.

Eine weitere Studie, die sich mit HRT und Mammakarzinomrisiko befasste, ist die WHI-Studie, welche die erste prospektive, randomisierte und placebokontrollierte Doppelblindstudie zu diesem Thema war. Nach 5,2 Jahren Beobachtung zeigte sich im Östrogen-Gestagen-Kombinationsarm ein relatives Risiko von 1,26 für das Auftreten von Brustkrebs. Im Östrogen-Monoarm der Studie konnte keine signifikante Risikoerhöhung durch die Einnahme von Östrogenen nach einer medianen

Beobachtungszeit von 6,8 Jahren gefunden werden [HR 0,77; 95% KI 0,59-1,01; 26 (Hormongruppe) versus 33 Ereignisse (Plazebogruppe) / 10.000 Frauen / Anwendungsjahr], sondern eine Risikoreduktion. (AWMF-Leitlinien 2004; Holst 2005) Nach der momentanen Datenlage ergibt sich bei kombinierter Hormonersatztherapie mit Östrogenen und Gestagenen eine deutlichere Risikoerhöhung für Brustkrebs als bei einer Östrogen-Monotherapie. (Ortmann 2005)

Eine weitere interessante Beobachtung ist auch die Tatsache, dass nach Absetzen der Hormonsubstitution das relative Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms in der ersten Zeit deutlich unter Eins absinkt. Diese Beobachtung spricht in der theoretischen Überlegung eher für eine Promotion präexistenter Mammakarzinome durch die Hormone und gegen eine Induktion neuer Neoplasien. Eine, wenn auch statistisch nicht relevante, erhöhte Rate an Mammakarzinomen bei HRT spricht aber nicht für eine erhöhte Letalität an dieser Erkrankung. Dies wurde in 5 Studien zur Letalität des Mammakarzinoms unter HRT untersucht (Bergkvist 1992, Gambrell 1984, Hunt 1987, Henderson 1991, Criqui 1988). Die Metaanalyse dieser Studien ergab ein geringeres Risiko für Patientinnen mit HRT an dem Karzinom zu versterben als Patientinnen ohne HRT (RR 0,53-0,81). Auch dieses Ergebnis stützt die Theorie der Promotion präexistenter, hormonrezeptorexprimierender, besser differenzierter und dadurch prognostisch günstigerer Tumore. In wie weit sich die niedrigere Letalität auch durch Detektion früherer Stadien des Karzinoms auf eine intensivere Vorsorge aufgrund der HRT bezieht, bleibt aktuell noch Spekulation. (Kimmig 2002)

2.2.6 Diagnostik des Mammakarzinoms

Die Basisdiagnostik jeder suspekten Brustveränderung beinhaltet die klinische Untersuchung mit Tastuntersuchung von Mamma und Lymphabflussgebieten, bildgebende Diagnostik und die histologische Abklärung. (Leitlinien 2006) Bei jeder Patientin werden vor der Therapieplanung mehrere Staging-Untersuchungen durchgeführt, um eventuell vorhandene Filiae zu detektieren und die passende Therapiestrategie für das Ergebnis des Stagings zu finden. Zu den Standarduntersuchungen gehören ein Labor mit Bestimmung der Tumormarker, ein Röntgen-Thorax zum Ausschluss von Lungenmetastasen, eine Leberultraschalluntersuchung zum Ausschluss von Leberfiliae und eine Skelettszintigraphie, um Absiedelungen des Mammakarzinoms in den Knochen zu erkennen. (Leitlinien 2006)

2.2.6.1 Bildgebende Diagnostik

Jede Patientin soll eine Mammographie im kraniokaudalen und schrägen/obliquen Strahlengang erhalten. Die Mammographie ist derzeit das Mittel der Wahl zur Erkennung von präklinischen und präinvasiven Mammakarzinomen. Ihre Treffsicherheit liegt bei Karzinomen < 1cm bei 70%. Ihre Sensitivität liegt bei ca. 90%, vor allem bei Vorhandensein von Mikrokalk (30% aller invasiven Karzinome und ein Großteil der In-situ-Vorstufen) steigt sie auf nahezu 100%. Allerdings sind in ca. 10% der Fälle durch ungünstige Bedingungen (zunehmende Röntgendichte des Gewebes bei jüngeren Patienten, ungünstiger Tumorsitz, zunehmende Mastopathie) Tumore nicht durch Mammographie nachweisbar. Neben der konventionellen Film/Folientechnik wird auch als Methode der Zukunft digitale Bildverarbeitungstechnik verwendet. (Duda 2005; Heywang-Köbrunner 1996; Brem 1998)

Die Mammasonographie mit Hochfrequenzsonden ist das wichtigste apparative Ergänzungsverfahren zur Mammographie. Ihre Sensitivität steigt im Gegensatz zur Mammographie in dichtem Drüsengewebe. Bei jungen Frauen unter 35 Jahren und bei Schwangeren ist die Sonographie das Mittel der Wahl zur Abklärung klinischer Befunde. Da aufgrund des begrenzten Auflösungsvermögens der Nachweis und die Differentialdiagnostik von Mikrokalk nicht möglich sind, muss zur weiteren Abklärung eine Mammographie in einer Ebene erfolgen. (Duda 2005; Leitlinien 2004)

Bei Verdacht auf multizentrische Tumore kann die kontrastmittelunterstützte Magnetresonanzmammographie eine Hilfestellung sein. Sie ist das sensitivste Ergänzungsverfahren mit einer Sensitivität von über 95% in Kombination mit der Mammographie. Das Prinzip der MR-Mammographie beruht in der Darstellung maligner Befunde durch besonders starke Kontrastmittelanreicherung in diesen Bezirken. (Duda 2005; Leitlinien 2004)

2.2.6.2 Invasive Diagnostik

Bestätigen die oben genannten Diagnoseverfahren den Tumorverdacht, sollte dieser vor Durchführung einer Operation durch eine Biopsie histologisch gesichert werden. Zur Verfügung stehen die Feinnadelpunktion, die Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie und die Vakuumbiopsie. Bei einer primären Chemotherapie ist die histologische Sicherung obligater Bestandteil vor Therapiebeginn. (Leitlinien 2004; Baltzer 1999; Svane 1998)

2.2.7 Therapie des Mammakarzinoms

Zur Therapie des Mammakarzinoms kommen verschiedene Formen lokaler und systemischer Behandlungen in Frage. Lokal wirkend sind Operation und Radiatio, systemisch werden Chemotherapeutika und Hormonbehandlungen eingesetzt.

Oberstes Ziel der Therapie ist es mittels Operation den Tumor komplett zu entfernen und gegebenenfalls durch Nachbestrahlung der Brust alle noch verbliebenen Tumorzellen zu zerstören. Alle systemischen Therapien werden entweder neoadjuvant zum Downstaging des Tumors oder adjuvant zur Beseitigung eventuell im Körper vorhandener Mikrometastasen eingesetzt.

2.2.7.1 Operative Therapie

Bei der Operation des Mammakarzinoms gibt es zwei Vorgehensweisen: die brusterhaltende Therapie in Form einer Tumorexzision und die subtotale Mastektomie, ggf. mit simultanem oder sekundärem Wiederaufbau.

Die brusterhaltende Therapie als aktueller Standard hat das Ziel den Tumor zu entfernen und trotzdem der Patientin die eigene Brust mit intaktem Erscheinungsbild und normaler Konsistenz zu erhalten. Sie ist unter Berücksichtigung klinischer und histologischer Parameter in Bezug auf das Überleben als gleichwertig zur modifiziert radikalen Mastektomie zu betrachten. (Leitlinien 2006; Schaffer 2002) Indikation für eine brusterhaltende Operation sind lokal begrenzte nicht-invasive Karzinome der Brust, invasive Tumore mit günstigem Tumorgößen-Brustvolumen-Verhältnis und invasive Karzinome mit intraduktaler Begleitkomponente mit R0-Resektion. Kontraindikationen sind inkomplette Tumorausschneidung, inflammatorische oder multifokale Karzinome und ungünstiges Brustvolumen-Tumorgößen-Verhältnis.

Eine Mastektomie wird durchgeführt, wenn eine brusterhaltende Therapie nicht möglich ist. Indikationen für eine modifiziert radikale Mastektomie sind: diffuse, ausgeprägte Kalzifikationen vom malignen Typ, ausgedehntes assoziiertes intraduktales Karzinom > 4-5cm, Multizentrität, inkomplette Tumorentfernung, inflammatorisches Karzinom, fehlende Möglichkeit der Nachbestrahlung bei BET, Ablehnung einer Nachbestrahlung und Wunsch der Patientin. Häufig wünschen vor allem ältere Patientinnen eine radikale Therapie, um die Belastung einer folgenden ambulanten, täglichen Nachbestrahlung zu vermeiden. Bei der Operation wird das

gesamte Brustdrüsengewebe inklusive Haut, Mamillen-Areola-Komplex und die Pektoralisfaszie entfernt unter Erhaltung der Pektoralismuskulatur. (Bauerfeind 2002).

Im Rahmen der operativen Therapie ist heute unter bestimmten Voraussetzungen die Sentinel Node Biopsie Standard. Durch präoperative Umspritzung des Tumors mit einem radioaktiven Marker wird der erste drainierende Lymphknoten detektiert und gezielt entfernt. Nach histologischer Untersuchung liegt ein Prognosefaktor für den Lymphknotenbefall der Axilla vor, so dass gegebenenfalls auf die komplette Axilladissektion verzichtet werden kann. Seit der St. Gallen-Konferenz 2003 gilt ein negativer Sentinellymphknoten als pN0. Laut der britischen ALMANAC-Studie profitieren die Patientinnen durch geringere postoperative Komplikationen und bessere Lebensqualität von der Sentinel-Node-Biopsie. Indikationen für eine Sentinel-Node-Biopsie sind eine klinisch negative Axilla (cN0) und eine Tumorgöße bis 2cm (T1). Eine relative Indikation sind Tumoren im Stadium T2, multifokale Läsionen und Zustand nach primärer systemischer Therapie. Zu den Kontraindikationen zählen vergrößerte, suspekte axilläre Lymphknoten, multizentrische Läsionen, vorangegangener Axilla-Operationen oder andere größere Brusteingriffe und inflammatorische Karzinome (San Antonio Breast Cancer Symposium 2005; AGO Leitlinien 2007; Kühn 2007).

Bei Vorliegen von Kontraindikationen oder Befall des Sentinel-Lymphknotens wird eine Axilladissektion durchgeführt. Reseziert werden für eine aussagekräftige pathologische Klassifikation mindestens 10 Lymphknoten aus Level I und II. Bei klinischem Befall von Level II soll auch die Ausräumung von Level III. Auch wenn die Lymphonodektomie für die meisten Nebenwirkungen der Tumorchirurgie (Bewegungseinschränkung, Armlymphödeme, Schmerzen) verantwortlich ist, ist sie unverzichtbarer Bestandteil, da sie den stärksten Prognosefaktor für das Gesamtüberleben liefert. (Eiermann 2001; Leitlinien 2006)

2.2.7.2 Strahlentherapie

Bei brusterhaltender Therapie ist die Bestrahlung der betroffenen Mamma einschließlich der Thoraxwand bei allen Tumoren unabhängig von Tumorgöße, Lymphknotenbefall und adjuvanter systemischer Therapie Standard. (Leitlinien 2006) Ziel der Radiotherapie ist die Erhöhung der lokalen Tumorkontrolle mit Beseitigung

eventuell verbliebener Tumorresiduen, um das lokale Rezidivrisiko zu erniedrigen. Die Bestrahlung soll so früh wie möglich (< 4 Wochen) nach einer Operation und ggf. Chemotherapie stattfinden. Die Behandlung soll laut der Leitlinien zur Radiotherapie nach BET eine Bestrahlung der Restbrust mit einer Gesamtdosis von 50 Gy beinhalten, die in Einzelsitzungen mit einer fraktionierten Dosis von je 1,8-2,0 Gy appliziert wird. Häufig wird eine lokale Dosiserhöhung (boost) im ehemaligen Tumorbett angewandt, da intramammäre Rezidive bevorzugt (70%) in diesem Gebiet auftreten. Insbesondere bei R1-Resektion, Lymphangiosa carcinomatosa und Alter unter 50 Jahren stellen eine berechnete Indikation dar. Die Bestrahlung der regionären Lymphbahnen wird kontrovers diskutiert und ist bis jetzt nur bei nodalpositiven Befunden indiziert. (Leitlinien 2006; Schaffer 2002)

Zu den Nebenwirkungen und Spätfolgen einer Strahlentherapie gehören Lymphödeme und Schäden des Plexus brachialis bei Bestrahlung der Axilla, Pneumonitis, kardiale Schäden, Rippenfrakturen und Fibrosen der Haut. Diese Spätfolgen resultieren aber hauptsächlich aus hohen Einzeldosen und veralteten Techniken und es ist davon auszugehen, dass bei den aktuell schonenderen Verfahren die Inzidenz dieser chronischen Folgen sinkt. (Würschmidt 2002)

2.2.7.3 Chemotherapie

Bei der Chemotherapie ist heute der Einsatz einer anthrazyklinhaltigen Kombinationschemotherapie Standard, da für verschiedene Dreierkombinationen (FAC, FEC) eine Überlegenheit gegenüber dem CMF-Regime nachgewiesen werden konnte. (Leitlinien 2006) Laut der aktuellen Leitlinien werden für nodalpositive Patientinnen taxanhaltige Chemotherapien in Form einer Dreierkombination von Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid (TAC), einer Sequenz aus AC und Paclitaxel oder die Sequenz von FEC und Docetaxel empfohlen. Welche Patienten welches Therapieschema erhalten, muss individuell auf die Bedürfnisse und Wünsche der Patientin abgestimmt werden. Dies ist abhängig von dem zu erwartenden Überlebensvorteil, dem Rezidivrisiko, den Begleiterkrankungen der Patientin und in diesem Zusammenhang den Nebenwirkungen der eingesetzten Chemotherapeutika. Die Dauer eines Therapieregimes schwankt zwischen 4-6 Monaten, wobei einmal pro Monat eine Dosis appliziert wird. Weitere Zyklen erhöhen nur Toxizität ohne eine Wirkungssteigerung. Die von der Dosis (Dosisintensität und kumulative Gesamtdosis) abhängigen Nebenwirkungen beinhalten zum einen akute,

reversible hämatologische (Leukopenie, Neutropenie) und andere akute Störungen im Gastrointestinalbereich (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) sowie Alopezie. Weiterhin bestehen zwei potentielle Spättoxizitäten: Anthrazykline wirken kardiotoxisch und können sekundäre Leukämien auslösen. Außerdem beinhalten sie weitere langfristige Folge wie Induktion der Menopause mit ihren typischen Symptomen und den einhergehenden Risiken für KHK und Osteoporose. Diese müssen wegen der Lebensqualität der Patientinnen auch berücksichtigt werden. (Piccart 2002; Gaisser 2005; Leitlinien2006)

2.2.7.4 Endokrine Therapie

Eine endokrine Therapie ist bei hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen immer indiziert. Bisher war Tamoxifen über Jahre der Goldstandard. (Leitlinien 2006) Tamoxifen ist ein selektiver Östrogenrezeptormodulator (SERM), der durch Bindung an den Östrogenrezeptor diesen blockiert und die Wirkung von Östrogenen inhibiert. Eine adjuvante Therapie mit Tamoxifen für 5 Jahre verlängert das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei postmenopausalen Frauen. Allerdings hat Tamoxifen auch partiell östrogenagonistische Eigenschaften. Diese bedingen die auftretenden Nebenwirkungen wie Thrombembolien, vaginale Blutungen oder Endometriumkarzinome. Bei längerer Gabe als 5 Jahre ergibt sich kein weiterer Benefit, da Tumorzellen Resistenzen entwickeln und die östrogenagonistischen Eigenschaften des Tamoxifen nutzen können, was das Risiko für gravierende Nebenwirkungen wie ein Endometriumkarzinom steigert. (Kimmig 2002; Cummings 2002)

Zurzeit sind die Aromatasehemmer Mittel der Wahl und haben Tamoxifen als langjährigen Goldstandard abgelöst. (Leitlinien 2006) In verschiedenen Studien (BIG 1-98, ATAC) konnte gezeigt werden, dass Aromatasehemmer die Inzidenz von Rezidiven im Vergleich zu Tamoxifen signifikant reduzieren. Heute werden sie direkt im Anschluss an die operative Sanierung und gegebenenfalls Chemotherapie gegeben (upfront). Laut der ATAC-Studie lassen sich dadurch vor allem frühe Rezidive verhindern. Ihre Wirkung beruht auf der Blockierung der Umwandlung von Androgenen in Östrogene im Gewebe und reduziert dadurch die Östrogenkonzentration im Körper. Allerdings haben sie im Gegensatz zu SERMs, die eher knochenprotektiv wirken, verstärkt knochenspezifische Nebenwirkungen. Unter der Therapie mit Aromatasehemmern treten durch das verminderte Östrogenangebot

im Körper vermehrt Arthritiden, Arthralgien, Myalgien, Hitzewallungen und durch verminderte Knochendichte bedingt Osteoporose auf.

Als Therapiealternative zur „upfront“-Therapie mit einem Aromatasehemmer gibt es laut Leitlinien die Möglichkeit einer sequenziellen Therapie mit Exemestan oder Anastrozol über 2-3 Jahre nach vorheriger 2-3jähriger Tamoxifenbehandlung oder als verlängerte endokrine Behandlung über 5 Jahre mit Letrozol nach 5jähriger Vorbehandlung mit Tamoxifen. (The Breast international Group (BIG) 1-98 Collaborative Group 2005; Goss 2003; Elling 2006; Leitlinien 2006)

3 Material und Methoden

3.1 Untersuchungskollektiv

Die in die Studie eingeschlossenen Frauen wurden während einer gynäkologischen Betreuung innerhalb der Poliklinik an der Universitätsfrauenklinik Marburg rekrutiert. Bei allen Frauen wurde im Rahmen ihres Aufenthaltes eine Anamnese und der körperliche Status erhoben sowie eine Knochendichtemessung mittels DXA und QUS durchgeführt. Anschließend wurden die Patientinnen über die Möglichkeit an der Studienteilnahme informiert, aufgeklärt und gaben ihre Einwilligung zur Verwendung ihrer Daten.

Zu Beginn beantworteten sie einen detaillierten Anamnese-Fragebogen mit besonderem Augenmerk auf Risikofaktoren der Osteoporose. Keine der Frauen hatte eine osteoporoseassoziierte Fraktur, litt an einer Knochenstoffwechsel beeinflussenden Erkrankung oder nahm Knochenstoffwechsel beeinflussende Medikamente ein (z.B. Östrogen, Progesteron, Bisphosphonate, SERM, Calcitonin, Glukokortikoide).

Es wurden prämenopausale und postmenopausale Frauen in die Studie aufgenommen. Bei regelmäßigem Zyklus wurde eine Frau als prämenopausal eingestuft. Als postmenopausal wurden Frauen eingestuft, deren letzte Periodenblutung länger als ein Jahr zurücklag oder die hysterektomiert waren und deren Werte für Follikelstimulierendes Hormon FSH > 25 IU/L und die Werte der Östradiolkonzentration im Serum < 10 pg/ml lagen.

Bei Frauen mit der Diagnose eines Mammakarzinoms wurden die Tumordaten ebenfalls in die Anamnese aufgenommen. Bei diesem Kollektiv wurden nur Frauen mit einem aktuell diagnostizierten Mammakarzinom und ohne systemische Therapie eingeschlossen.

Die Östrogenexpositionszeit wurde definiert als der Zeitraum zwischen Menarche und Menopause sowie die Anwendung einer Hormonersatztherapie. Bei Vorliegen einer sekundären Amenorrhoe länger als 3 Monate wurde diese von der natürlichen Expositionszeit abgezogen.

Bei der körperlichen Untersuchung wurde aus dem aktuellen Körpergewicht und der Körpergröße der Body-Mass-Index errechnet und dokumentiert.

3.1.1 Mammakarzinompatientinnen

In die Gruppe der Mammakarzinompatientinnen wurden bis zum Jahr 2006 541 Patientinnen aufgenommen. Davon wurden 490 Patientinnen in eine matched pair Analyse einbezogen.

An einem Mammakarzinom erkrankte Patientinnen wurden im Rahmen ihres Klinikaufenthaltes zur Diagnosestellung und operativen Therapie über die Möglichkeit der Datenerhebung informiert, aufgeklärt und nach ihrer Einwilligung in die Studie aufgenommen.

3.1.2 Kontrollgruppe

In die Kontrollgruppe wurden bis zum Jahr 2006 insgesamt 881 Frauen aufgenommen. Davon wurden 490 in die matched pair Analyse einbezogen.

Die Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe wurden bei der Osteoporosesprechstunde, in der Poliklinik oder im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes in der Universitätsklinik Marburg analog den Mammakarzinompatientinnen über die Möglichkeit der Studienteilnahme informiert, aufgeklärt und nach Einwilligung eingeschlossen.

3.2 Untersuchungsablauf

Der Untersuchungsablauf beinhaltete folgende Komponenten:

- Erhebung der Anamnese anhand eines standardisierten Anamnesebogens
- Erfassung der Ultraschallparameter an beiden Os calcanei
- Durchführung der DXA-Untersuchung an Schenkelhals und Lendenwirbelsäule
- Aufklärung der Patientin über Ablauf und Ziel der Untersuchungen
- Einwilligung der Patientin an der Teilnahme an der Querschnittsstudie

3.2.1 Anamnese

Bei der Anamnese wurden die allgemeine Krankheitsgeschichte mit allen internistischen, orthopädischen, gynäkologischen Erkrankungen und stattgefundenen Operationen erfasst. In der gynäkologischen Anamnese wurde die natürliche Östrogenexpositionszeit anhand der Menarche, Menopause, regelmäßigen Zyklen, Schwangerschaft und Stillzeit ermittelt. Außerdem wurden Risikofaktoren für Osteoporose erfragt und die aktuelle Medikamentenanamnese dokumentiert.

Bei der Anamnese der Mammakarzinompatientinnen wurden zusätzlich die Tumordaten mit Datum der Erstdiagnose, TNM-Klassifikation und Rezeptorstatus erhoben.

3.2.2 Verlauf der Messung

Die Patienten wurden in der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie, Osteologie und Reproduktionsmedizin an beiden Os Calcanei im Sitzen per quantitativer Ultrasonometrie und mittels DXA an der Lendenwirbelsäule und dem Oberschenkelhals gemessen. Die Messung dauerte im Schnitt 20 Minuten und war für die Patienten ohne großen Aufwand und schmerzfrei durchführbar. Die Ergebnisse und Messwertinterpretationen mit möglichen Konsequenzen für die Patientin wurden im Anschluss mit ihr besprochen.

3.3 Quantitative Ultrasonometrie (QUS)

3.3.1 Physikalische Grundlagen und Technik der Quantitativen Ultrasonometrie des Knochens

Als Ultraschall bezeichnet man mechanische Schwingungen, deren Frequenz oberhalb von 16 kHz liegt. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit des Ultraschalls ist von der Dichte des Mediums abhängig, das sie durchlaufen. An Trennflächen zwischen Medien mit unterschiedlicher akustischer Impedanz werden Ultraschallwellen teilweise reflektiert, der Rest wird im zweiten Medium weiter geleitet. (Degenhardt 1994)

Die akustische Impedanz (Z) wird definiert als Produkt der Dichte des Mediums (ρ) multipliziert mit der Ausbreitungsgeschwindigkeit des Ultraschalls (c) in diesem Medium:

$$Z = \rho \cdot c \text{ (Hansmann 1985)}$$

Da die akustischen Impedanzen von Flüssigkeits- und Weichteilgrenzflächen ungefähr gleich sind, entstehen beim Übergang nur geringe Echos. Der größte Teil der Energie breitet sich weiter im tiefer gelegenen Gewebe aus. Beim Durchlaufen eines Mediums verringert sich zunehmend der Energiegehalt der Welle durch Absorption, Strahlendivergenz und Streuung. Diese Phänomene und andere, die zur

Verringerung der Intensität beitragen, werden unter dem Begriff „Abschwächung“ zusammengefasst. (Hansmann 1985)

Bei der quantitativen Ultrasonometrie wird durch die Messung der Geschwindigkeit eines Ultraschallimpulses von einem Sender zu einem Empfänger durch den Knochen und das umliegende Weichteilgewebe die Knochenbeschaffenheit gemessen. Dabei werden die Werte für die Ultraschallabschwächung (BUA) in Dezibel/MHz und die Ultraschallgeschwindigkeit (SOS) in m/sec bestimmt. (Wüster 1995) Einige Geräte, unter anderem das hier verwendete, berechnen aus den Werten von BUA und SOS noch einen dritten Parameter, den „Stiffness index“ (Steifigkeitsindex SI). Dieser entspricht nicht dem biomechanischen Parameter und darf nicht mit diesem verwechselt werden. Da die Parameter BUA und SOS gegenseitig abhängig von Wassertemperatur und Stärke des Weichteilmantels sind, wodurch bei Messungen Ungenauigkeiten entstehen können, werden diese Fehlerquellen durch Kombination von BUA und SOS im Stiffness index reduziert. (Hadjji 1998)

Der Hauptmessort für QUS ist der Calcaneus. Dieser wurde im Rahmen radiologischer Knochendichteverfahren als guter Messort validiert, da er einen ähnlichen Aufbau wie ein Wirbelkörper aufweist, er als Gewicht tragender Knochen fungiert und für Messungen schnell und leicht zugänglich ist. (Ziller 2007)

Im Gegensatz zu radiologischen Verfahren werden Ultraschallwellen nicht nur durch die Menge des zu durchlaufenden Materials beeinflusst. Es besteht auch eine Abhängigkeit des Messergebnisses von der Elastizität und Struktur des Knochens und des umliegenden Gewebes. So erhält man zusätzliche Informationen über Dichte, Struktur und Festigkeit des Knochens. (Barkmann 2006) Verschiedene Studien haben gezeigt, dass mit QUS eine ähnlich gute Frakturvorhersage möglich ist wie mit dem „Goldstandard“ DXA. (Kann 2001; Ziller 2007)

3.3.2 Darstellung und Funktionsweise des verwendeten Gerätetyps Achilles+ GE/Lunar

Für diese Arbeit wurde als Knochen-Ultrasonometer das Achilles+ System der Firma GE/Lunar verwendet. Dieser ermittelt mit Ultraschall die Knocheneigenschaften der Ferse. Die Messungen werden am sitzenden Patienten durchgeführt, dessen Ferse sich in etwa 100 ml warmem Wasser in der Messkammer des Achilles+ befindet. An beiden Seiten der Ferse werden Transducer platziert. Ein Transducer (Transmitter)

sendet ein Signal in Form einer Schallwelle aus, welche das Wasser und die Ferse durchdringt. Ein weiterer Transducer (Receiver) auf der anderen Seite empfängt die Schallwellen und wandelt sie in ein elektrisches Signal um. Dieses wird digitalisiert, gespeichert und die errechneten Daten an einen Rechner zur Auswertung weiter geleitet. Aus den erfassten Daten werden die Schallleitungsgeschwindigkeit (Speed of Sound, SOS) in Meter pro Sekunde sowie die Frequenzdämpfung (Broadband Ultrasound Attenuation, BUA) in Dezibel pro Megahertz berechnet. Aus diesen beiden Werten errechnet das Achilles+ System einen klinischen Messwert, den Steifigkeitsindex (Stiffness index). (Achilles+ Bedienungsanleitung)

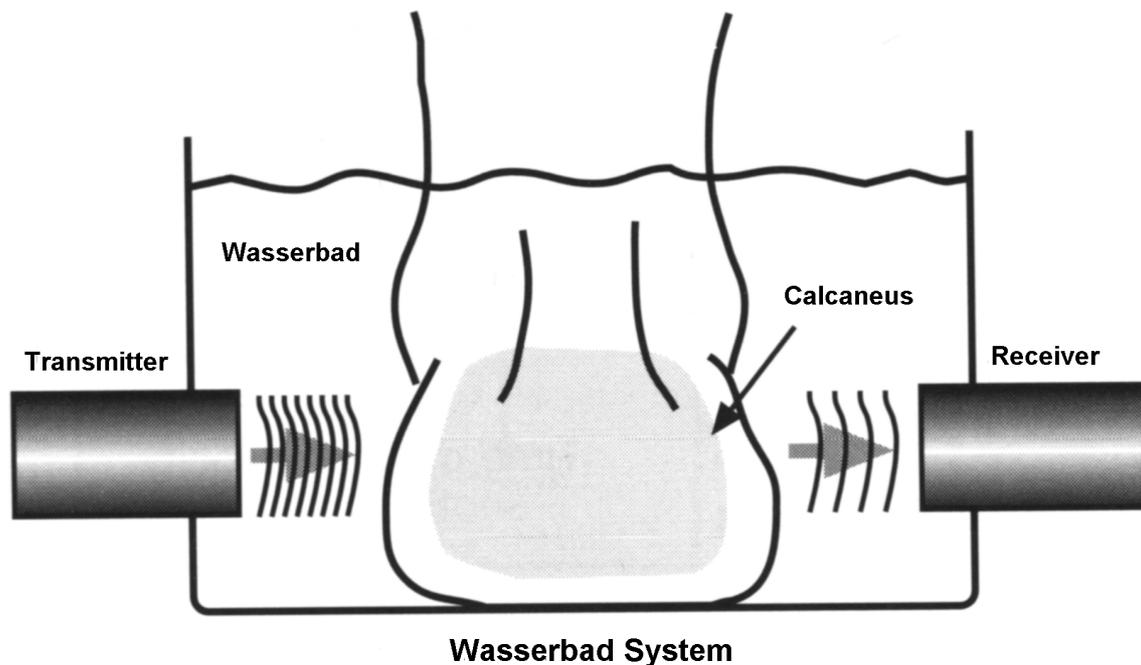


Abb. 2: Die Technik der Quantitativen Ultrasonometrie am Os calcaneus

3.3.3 Schallleitungsgeschwindigkeit (SOS)

Die Schallleitungsgeschwindigkeit stellt die Transitzeit der Ultraschallwelle durch den Knochen dar. Sie ist abhängig von der Dichte und dem Aufbau der trabekulären Struktur des Knochens.

Zur Messung der Schallleitungsgeschwindigkeit müssen zwei Werte ermittelt werden. Zum einen wird vom Gerät die Zeitspanne bestimmt, welche die Schallwelle zur Durchquerung der Ferse in der Messposition benötigt. Dieser Wert wird mit der

Laufzeit im leeren Wasserbad verglichen. Die Laufzeit ist die Zeitspanne zwischen Aussenden einer Schallwelle durch den Transmitter und Empfang dieses Signals durch den Receiver. Diese Zeit wird vom Gerät mit einer kristallgesteuerten Hochfrequenzuhr gemessen.

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

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

Die Messgenauigkeit der SOS an der Ferse beträgt in vivo etwa 4 m/s. Ein typischer Wert der SOS in Trabekelknochen beträgt ~1520 m/Sek. (Hadji 1998; Bedienungsanleitung)

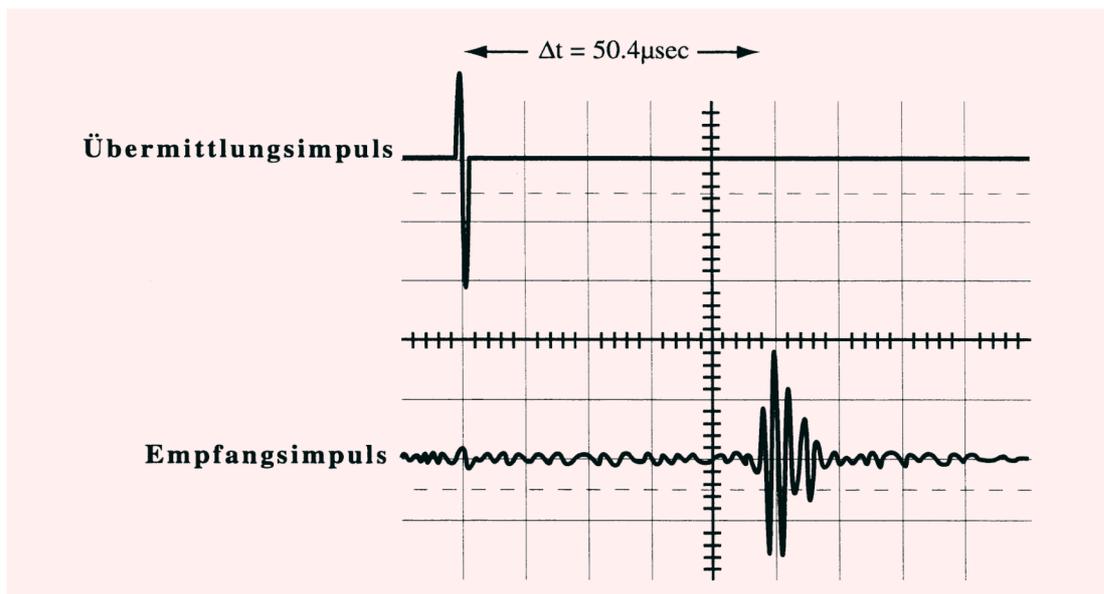


Abb. 3: Messung der Durchlaufzeit zwischen den Transducern

3.3.4 Breitband-Ultraschall-Abschwächung (BUA)

Die Breitband-Ultraschall-Abschwächung misst die Dämpfung der Ultraschallfrequenzspektren nach Passieren des Knochens. Dabei wirken die Dichte und die Knochenstruktur (Elastizität) als Filter für einzelne Spektren.

Zur Messung der Breitband-Ultraschall-Abschwächung wird eine Breitband-Ultraschall-Pulsquelle durch den Knochen gesendet und bei verschiedenen Frequenzen die Intensitätsabnahme der Pulsquelle gemessen.

Durch Anlegen einer Spannungsspitze an den Transducer wird eine Schallwelle mit einem breiten Frequenzspektrum erzeugt. Mit diesem breiten Frequenzspektrum kann die Schalldämpfung bei den unterschiedlichen Frequenzanteilen ermittelt werden. Durch Subtraktion der Werte dieses Spektrums von einem schwach dämpfenden Referenzmedium wie Wasser wird der Nettodämpfungswert für jede Frequenz ermittelt. Anschließend wird eine Regressionslinie durch die auf der Netto-Dämpfungskurve befindlichen Punkte gezogen, um die Dämpfungsneigung zu ermitteln (dB/MHz). Die Neigung der Regressionslinie entspricht dem BUA-Wert.

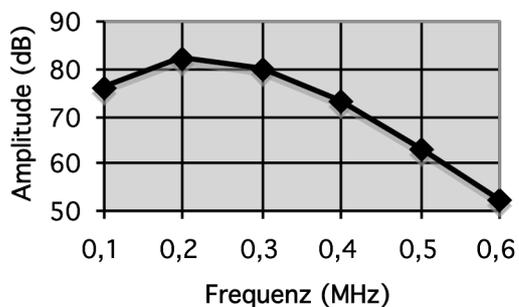


Abb. 4: Frequenzspektrum des Ultraschallsignals nach dem Passieren der Ferse

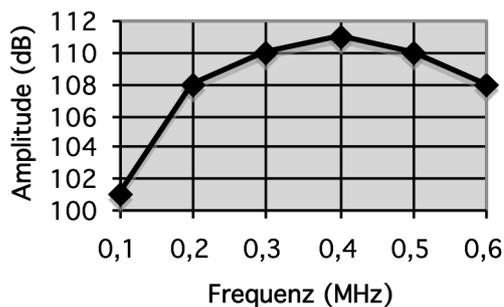


Abb. 5: Frequenzspektrum des Ultraschallsignals nach dem Passieren von Wasser

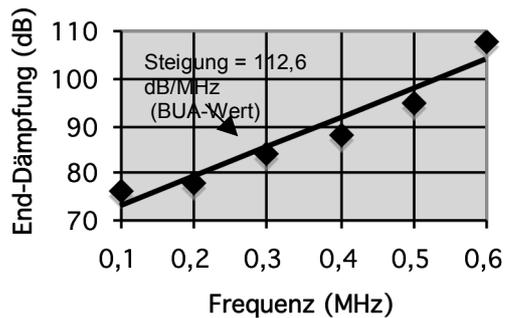


Abb. 6: Gesamtdämpfung in Knochen (Os calcis) abhängig von der Frequenz

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

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

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

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

wobei

- X_R = Realteil der DFT
- X_i = Imaginärteil der DFT
- $x[n]$ = Kurvenwert in der Zeitreihe
- t = mit $x[n]$ verknüpfte Zeit
- n = Kurven-Arrayelementzahl
- N = Gesamtzahl der Kurvenpunkte
- F = untersuchte Frequenzkomponente
- Ω = $2 \pi f / N$

- ω = Kreisfrequenz
- j = imaginäre Konstante $[(-1)^{1/2}]$
- e = umgekehrter natürlicher Logarithmus von 1

Die Amplitude jeder spezifischen Frequenzkomponente ist gegeben durch folgende Gleichung:

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

Die BUA wird mit einem Präzisionsfehler von etwa 2 dB/MHz in vivo gemessen. Ein typischer Wert für die BUA im Trabekelknochen beträgt 110 dB/MHz. (Hadji 1998; Bedienungsanleitung)

3.3.5 Steifigkeits-Index (SI)

Der Steifigkeitsindex (stiffness index, SI) wird durch eine rechnerische Kombination aus BUA und SOS gebildet. Durch diese Kombination reduziert sich der Präzisionsfehler der einzelnen Parameter. Mögliche Fehlerquellen, zum Beispiel durch die Abhängigkeit der SOS und der BUA von der Wassertemperatur und des Weichteilmantels des Fußes, können damit reduziert werden. Bei starkem Weichteilmantel oder erhöhter Temperatur erfolgt ein übermäßiger Anstieg der Messergebnisse von BUA, während SOS im Verhältnis abfällt. Die lineare Kombination von BUA und SOS gleicht zusätzlich Messabweichungen aus, wenn sich die Temperatur von Ferse und Wasser angleichen. (Hadji 1998)

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

$$SI = (0,67 \times BUA + 0,28 \times SOS) - 420 \text{ (Wüster 1995)}$$

3.3.6 Praktische Durchführung der Messung

Der Patient wird vor dem Gerät platziert und der zu messende Fuß unbekleidet mittels Desinfektionsmittel von eventuellen Fettrückständen oder Hautcremes gereinigt. Anschließend wird der Fuß in definierter Position in das Gerät gesetzt und mittels der Positionierungshilfen leicht fixiert. Nun wird das mit einem firmeneigenen Detergenz versetzte Wasser bei konstanter Temperatur von 35°C in die Messkammer gepumpt und gewährleistet die Kopplung der Transducer mit dem Fersenbein des Patienten. Außerdem ermöglicht es eine Messung bei konstanter Temperatur. Durch das Detergenz wird eine gleichmäßige Benetzung der Haut ermöglicht und Reinigungsfunktionen erfüllt. Dann sendet der Transducer ein Ultraschallsignal von 500kHz aus. Dieses durchdringt die im Wasserbad befindliche Ferse der Testperson und wird von einem zweiten Transducer (Bandbreite 0,1 MHz – 0,6 MHz) auf der gegenüberliegenden Seite empfangen. Das entstandene Signal wird von der Messelektronik digitalisiert und gespeichert. Nach Abschluss der Messung werden die erhobenen Daten an den angeschlossenen Rechner weitergeleitet und automatisch ausgewertet. Dieser berechnet aus den empfangenen Rohdaten die Schallleitungsgeschwindigkeit („Speed of sound“, SOS) in m/s, die Frequenzdämpfung (Breitband-Ultraschall-Abschwächung, BUA) in dB/MHz sowie den Steifigkeitsindex (SI) und zeigt diese auf dem Bildschirm an. Das Wasser wird automatisch in den Ablauftank gepumpt und nach entsprechender Oberflächenreinigung steht das Gerät für die nächste Messung zur Verfügung. Zur Qualitätssicherung erfolgt täglich die vom Gerät vorgegebene interne Qualitätskontrolle. Diese wurde an dem von uns verwendeten Gerät vorschriftsmäßig und regelmäßig durchgeführt.

3.3.7 Messwertinterpretation, T- und Z-Werte

Der errechnete Stiffness-Index (Steifigkeitsindex) der QUS-Messung mit dem Achilles+ System wird als T- und Z-Wert dargestellt. Diese werden zur Einschätzung des Frakturrisikos erhoben.

Der T-Wert stellt die Abweichung des Messwertes vom Mittelwert eines Referenzkollektivs junger gesunder Personen um das 30. Lebensjahr dar. Die Abweichung wird in Einheiten der Standardabweichung angegeben. Der Wert „%-Junge Erwachsene“ stellt den Steifigkeitsindex als Prozentwert des Mittelwerts für Frauen im Alter von 20 bis 35 Jahren dar.

Der Z-Wert entspricht der Abweichung des gemessenen Wertes vom Mittelwert eines alters- und geschlechtsangepassten gesunden Referenzkollektivs. Die Abweichung wird auch hier in Einheiten der Standardabweichung angegeben. Der Wert „%altersangepasst“ stellt den Steifigkeitsindex als Prozentsatz des Mittelwertes für eine Referenzgruppe gleichen Alters und Geschlechts dar. (Hadji 1998; Bedienungsanleitung)

3.4 Duale Röntgenabsorptiometrie (DXA)

3.4.1 Physikalische Grundlagen und Technik der DXA

Die DXA-Messung wird mit energiereicher Strahlung in Form von Röntgen-Strahlen durchgeführt. Dabei werden 2 Energiestrahlen unterschiedlicher Intensität durch den Körper gesendet. Während die Strahlen das Körpergewebe durchdringen, werden sie durch Absorption und Streuung der Quanten aus dem Primärstrahl geschwächt. Der abgeschwächte Strahl wird auf der gegenüberliegenden Seite der Röntgenröhre von einem Detektor aufgenommen. Die Größe der Schwächung ist abhängig von der Masse an Knochen, Weichteilgewebe und deren Dichte. Die verwendete Energie beträgt 30-140 keV. In diesem niedrigerenergetischen Bereich absorbiert Knochen die Energie, während umliegendes Weichteilgewebe dem Compton-Effekt unterliegt und dadurch die Strahlen streut. (Prevhal 2006)

Die Stärke der Strahlintensitätsschwächung ist an einem Punkt x entlang des Strahls abhängig von der gewebespezifischen Schwächung μ .

$$\frac{dI}{dx} = -\mu(x)dX$$

Dadurch ergibt sich am Detektor die gemessene verbleibende Strahlintensität I durch Integration über die Länge des Strahls L .

$$I = I_0 e^{-\int \mu(x) dx}$$

Durch Kenntnis der röhrenseitigen Intensität des Strahls I_0 kann man den Exponenten wie folgt darstellen.

$$\int_L \mu(x) dx = -\ln \frac{I}{I_0}$$

Der Schwächungskoeffizient ist also der relative Verlust von Strahlungsintensität nach Durchlaufen einer definierten Längeneinheit eines bestimmten Materials. Die Schwächung steht zu der Materialdichte ρ in einem linearen Zusammenhang, so dass man sie als materialspezifischen Schwächungswert darstellen kann.

$$\mu_s = \frac{\mu}{\rho}$$

Da die Dichte allgemein als Masse pro Volumen definiert ist mit der Einheit g/cm^3 , ergibt sich nach der oben genannten Formel für den spezifischen Schwächungswert die Einheit cm^2/g .

Durch Einsetzen der Formel in die Gleichung

$$-\ln \frac{I}{I_0} = \int_L \mu(x) dx$$

ergibt sich ein logarithmischer Transmissionsfaktor

$$-\ln \frac{I}{I_0} = \int \mu_s(x) \rho dx$$

und daraus die Abhängigkeit von ρdx in g/cm^2 .

Anhand der gemessenen Absorption des Knochens und der den Detektor erreichenden Menge an Strahlung kann der Gehalt an calciumhaltigen Kristallen pro Volumen Materie im Knochen berechnet und Rückschluss auf den Calcium-Gehalt in g/cm^2 gezogen werden. Bei dieser planaren Untersuchungstechnik wird eine in vivo

dreidimensionale Struktur zweidimensional abgebildet und ein Integralwert zwischen kortikalem und spongiosen Knochen gemessen, also keine physikalische Dichte. Zur Bestimmung der Knochendichte muss weiter separiert werden, da der gemessene Strahl sowohl Knochen als auch Weichteilgewebe durchdrungen hat. Durch den zweiten Strahl kann dieser Weichteilmantel bestimmt und eliminiert werden. Das Zweispektrenverfahren nutzt die unterschiedlichen Abhängigkeiten der Schwächungskoeffizienten verschiedener Materialien von der Energie der Röntgenquanten.

Es werden zwei Röntgenaufnahmen unterschiedlicher Energie durchgeführt. Danach wird ein Subtraktionsbild angefertigt. Das höherenergetische Bild wird mit einem geeigneten Faktor k multipliziert und von dem niederenergetischen Bild subtrahiert. Der Faktor k wird so gewählt, dass sich im Differenzbild der Weichteilanteil eliminiert und somit nur noch der gewünschte reine Knochen darstellt. (Prevhal 2006)

Eine DXA-Messung kann an der Wirbelsäule, am Schenkelhals, als Ganzkörperuntersuchung oder in Spezialregionen stattfinden, wobei als Standardmessung die Messung an der Wirbelsäule und am Schenkelhals gilt. Bei der Messung muss beachtet werden, dass sie in nicht frakturierten Arealen durchgeführt wird, da Kallusbildung und Stauchung des Knochens durch eine Fraktur zu falsch hohen Messwerten führt. Die übliche Messung an der Wirbelsäule kann auch zu falsch hohen Werten führen, wenn degenerative Veränderungen oder eine Aortenverkalkung vorhanden sind. Andererseits ist die Messung am Schenkelhals oder die Seitmessung der Wirbelsäule durch geringere Präzision durch einen höheren Fettanteil gekennzeichnet.

Die Präzision ist dabei definiert als Messunschärfe oder Streuung einzelner Messwerte um einen Mittelwert. Demgegenüber steht die Genauigkeit, welche als Abweichung des Messmittelwerts vom wahren Wert beschrieben ist. (Kann 2001; Wüster 1998)

3.4.2 Darstellung und Funktionsweise des verwendeten Gerätetyps

Bei dem hier verwendeten Gerät handelt es sich um das Osteodensitometer Lunar Prodigy der Firma GE/LUNAR. Dieses Gerät ermittelt anhand von Röntgenstrahlung die Knochendichte (BMD „bone mineral density“) in mg/cm^2 . Die Messung wird am

liegenden Patienten durchgeführt. Unter der Patientenliege befindet sich die Röntgenröhre und über dem Patienten der Scan-Arm mit dem Röntgen-Detektor. Durch die Röntgenröhre wird ein Röntgenstrahl durch das zu untersuchende Gebiet gesendet, welcher auf der anderen Seite von dem Detektor registriert, in ein elektrisches Signal umgewandelt und an den angeschlossenen Rechner übermittelt wird. Dieser verarbeitet das empfangene Signal und stellt ein auf dem Monitor sichtbares Röntgenbild und die entsprechenden Ergebnisse dar.

Bei der Messung der Wirbelsäule werden die Lendenwirbel 1 bis 4 in dem Strahlengang der Röntgenröhre positioniert, da diese Wirbel am besten separat darstellbar sind. Die Thorakalwirbel werden von den Rippen überlagert und L5 kann nicht vom knöchernen Becken getrennt gemessen werden.

An der Hüfte werden mehrere Regionen gemessen: der gesamte proximale Femur, der Femurhals, der große Trochanter, der intertrochanterische Bereich und das Warddreieck. Allerdings ist die Gesamtregion (total hip) der Hauptmessort zur Vorhersage des Frakturrisikos, während alle anderen Areale die Interpretation von Verlaufskontrollen unterstützen. (Prevhal 2006)



Abb. 7: Lunar Prodigy GE Healthcare

3.4.3 Praktische Durchführung der Messung

3.4.3.1 Wirbelsäule

Vor der Messung muss die Patientin alle Metallgegenstände wie Gürtelschnallen, die im Messgebiet liegen, ablegen, damit diese nicht in die Messung mit einbezogen werden und zu falsch hohen Ergebnissen führen. Die Patientin wird in Rückenlage auf der Liege positioniert, dass sie sich gerade und genau in der Mitte der Liege befindet. Der Scan-Arm wird nun in die Startposition gebracht, wobei der Energiestrahл 5 cm unterhalb des Bauchnabels ausgerichtet wird und genau über L5 platziert ist. Danach werden ihre Knie mit einer Lagerungshilfe unterstützt. Der Schaumstoffblock wird so unter die Unterschenkel geschoben, dass sowohl die Knie als auch die Hüfte einen Winkel von 60-90° bilden. Diese Lagerung wirkt der Lendenlordose entgegen und führt zu einer gleichmäßigen Projektion. In dieser Position befinden sich die Röntgenquelle unter dem Patienten und der Detektor über der Liege, so dass es sich um eine Posterior-Anterior-Aufnahme handelt. Bei der Messung wird der unterste noch von Rippen überlagerte Wirbel als T12 angenommen und die darunter liegenden Wirbel als L1-4 identifiziert. Durch die Röntgenröhre wird nun ein Energiestrahл durch den Körper gesendet, welcher vom Detektor registriert wird. Dieser wandelt den Strahl in ein elektrisches Signal um und leitet es an den Computer weiter, wo die Information verarbeitet wird und als Röntgenbild auf dem Monitor sichtbar ist. Das Projektionsbild wird kontinuierlich während des Messvorgangs auf dem Monitor erstellt. Falls dieses eine Fehlpositionierung des Patienten zeigt, kann der Scan-Vorgang abgebrochen und nach Repositionierung des Patienten wiederholt werden. Die Knochendichtewerte werden einmal als Gesamtwert und als Einzelwert für jeden Wirbel gedruckt, wodurch defekte Wirbel von der Berechnung ausgeschlossen werden können (Bedienungsanleitung; Bartl 2001). Nach Beendigung der Messung wird der Schaumstoffwürfel unter den Beinen der Patientin entfernt und danach der Scan-Arm wieder in seine Ruheposition gebracht.

3.4.3.2 Femur

Die Patientin liegt bei dieser Messung gerade in der Mitte der Liege und überkreuzt die Arme in Brusthöhe, damit diese nicht in der Messregion liegen und die Ergebnisse verfälschen. Ihre Beine sind ausgestreckt. Die Füße werden mit einer Lagerungshilfe fixiert, so dass die Hüfte in 20-25° Innenrotation positioniert ist. Wenn beide Patellae einwärts gedreht sind und zueinander zeigen, befindet sich die

Patientin in der korrekten Position. Nun wird der Scan-Arm in die Messposition gebracht. Der Energiestrahle wird über der Mitte der linken Hüfte 7-8 cm unterhalb des Trochanter major positioniert. Analog der Wirbelsäulenmessung wird ein Röntgenstrahl durch die Messregion gesendet und von einem Detektor registriert. Die gemessenen Daten werden von der Software des Gerätes automatisch gespeichert und ausgewertet. Danach wird die gesamte Messung an der rechten Hüfte wiederholt. Nach Beendigung des Messvorganges wird der Scan-Arm wieder in seine Ruhposition gebracht und die Patientin kann sich von der Liege erheben. Nach Reinigung des Gerätes steht es für neue Untersuchungen wieder zur Verfügung. (Bedienungsanleitung; Preval 2006; Ziller 2007)

3.4.4 Messwertinterpretation

Die Knochendichte ist das Surrogat für die interessierende Höhe des Frakturrisikos. Das Frakturrisiko hängt von mehreren Faktoren wie Alter, Prävalenz von Frakturen oder Stürzen ab.

Bei der DXA-Messung werden zur Interpretation der Ergebnisse die so genannten T- und Z-Werte angegeben.

Der T-Wert ist die Abweichung des Messwertes vom Mittelwert eines Referenzkollektivs von jungen geschlechtsgleichen gesunden Personen im Alter von ca. 30 Jahren zurzeit der "peak bone mass". Für die Gruppe der 20-29jährigen weißen Frauen entspricht das einer standardisierten BMD von 956 mg/cm² mit einer Standardabweichung von 123 mg/cm² und einer jährlichen Verlustrate von 7 mg/cm² zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. (Preval 2006)

Der Z-Wert stellt die Abweichung des Messwertes vom Mittelwert eines Referenzkollektivs von alters- und geschlechtsangepassten gesunden Personen dar.

$$Z = \frac{Me - Mi}{S}$$

Me = Messwert

Mi = Mittelwert des altersgleichen Referenzkollektivs

S = Standardabweichung des altersgleichen Referenzkollektivs

Der T-Wert liefert die gleiche Information wie die früher verwendete „Frakturschwelle“, welche definiert ist als die Grenze, unter der 95 Prozent aller Frakturierten bei einer Meßmethode liegen. Der T-Wert definiert also den Zustand des aktuellen Frakturrisikos und ermöglicht eine Diagnose. Allerdings ist die Wertung des T-Wertes dadurch limitiert, dass bei seiner Anwendung im höheren Alter mehr als die Hälfte der gemessenen Personen scheinbar krank seien. (Wüster 1998)

Beim Z-Wert wird der physiologische Knochenmassenverlust im höheren Alter berücksichtigt. Mit diesem Wert lässt sich prospektiv das Frakturrisiko ermitteln und auf dieser Grundlage therapeutische oder prophylaktische Maßnahmen durchführen. Als Grenzwert für eine Entscheidung zur Frakturprophylaxe wird ein Z-Wert von -1 SD angegeben, bei dessen Unterschreitung abhängig von vorliegenden Risikofaktoren eine Prophylaxe empfohlen wird. (Wüster 1998)

3.4.5 Studiendesign und Statistik

In die Querschnittsstudie wurden alle Frauen eingeschlossen, die nach Aufklärung und Information in die Studienteilnahme eingewilligt hatten.

Die Datenanalyse erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS, Version 11.0 für Windows.

Die Untersuchung des Gesamtkollektivs wurde nach Menopausenstatus (prämenopausal vs. postmenopausal) getrennt durchgeführt. Je nach Variablenverteilung (normal verteilt vs. nicht normal verteilt) kamen zur statistischen Bestimmung auf Gruppenunterschiede der t-Test nach Student, der U-Test nach Mann-Whitney oder der Chi²-Test zur Anwendung. Um den Einfluss von Störgrößen zu eliminieren, wurde eine matched-pair-Analyse durchgeführt, wobei folgende Parameter, welche den Knochenstoffwechsel beeinflussen, als Match-Kriterien dienten: Alter ($\pm 9,0$), Gewicht ($\pm 16,0$), Größe ($\pm 13,0$), BMI ($\pm 3,0$), HRT (1:1), Rauchen (1:1). Anschließend wurden die Odds Ratios der DXA- und QUS-Messung für Mammakarzinompatientinnen bestimmt, um einen Zusammenhang zwischen höheren Messergebnissen und dem Auftreten von Brustkrebs darzustellen. Weiterhin führten wir eine multiple lineare Regressionsanalyse durch, um die kombinierten Auswirkungen von Tumoreigenschaften, klinischen Daten sowie Ultraschall- und Knochendichteparametern auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit an Brustkrebs zu untersuchen.

Die statistische Betreuung erfolgte durch Herrn Dr. Olaf Hars, Berlin.

4 Ergebnisse

4.1 Fragestellung

Primäre Fragestellung:

Gibt es Unterschiede in den QUS- und DXA-Messwerten zwischen Mammakarzinompatientinnen und gesunden Kontrollen?

Untersuchung einer Querschnittstudie

Sekundäre Fragestellung:

1. Gibt es die Möglichkeit anhand der erhobenen Messwerte der QUS- und DXA-Messung eine Risikokonstellation für die Erkrankung an einem Mammakarzinom zu erkennen?
2. Gibt es einen Unterschied zwischen den Ergebnissen der QUS- und DXA-Messungen in Bezug auf verschiedene Tumorstadien?
3. Gibt es einen Unterschied zwischen den Ergebnissen der QUS- und DXA-Messungen in Bezug auf verschiedene Lymphknotenstadien?
4. Gibt es einen Unterschied zwischen den Ergebnissen der QUS- und DXA-Messungen in Bezug auf verschiedene Tumorgradings?
5. Gibt es einen Unterschied zwischen den Ergebnissen der QUS- und DXA-Messungen in Bezug auf verschiedene Rezeptorstadien?
6. Gibt es einen Unterschied zwischen den Ergebnissen der QUS- und DXA-Messungen bezüglich der endogenen Östrogen-Expositionszeit?

4.2 Darstellung der Studienpopulation

Insgesamt nahmen 1422 Frauen an der Studie teil. Davon wurden 1184 im Durchschnittsalter von 62,5 (\pm 7) Jahre als postmenopausal und 238 im Alter von 41,8 (\pm 6,4) Jahren als prämenopausal eingestuft. Eine Frau galt bei regelmäßigem Zyklus als prämenopausal. Als postmenopausal wurden Frauen eingestuft, deren letzte Periodenblutung länger als ein Jahr zurücklag oder die hysterektomiert waren unter Bestimmung der Werte für Follikelstimulierendes Hormon FSH (postmenopausal > 25 IU/L) und der Östradiolkonzentration im Serum (postmenopausal < 10 pg/ml).

Unter den postmenopausalen Frauen befanden sich 419 an Mammakarzinom erkrankte Patientinnen und 765 gesunde Kontrollen, während unter den prämenopausalen Frauen 122 Mammakarzinome diagnostiziert wurden und 116 gesunde Kontrollen zur Verfügung standen.

Tabelle 1 zeigt die Darstellung des ungematchten Kollektivs. Einbezogen wurden Knochenstoffwechsel beeinflussende Patientendaten und die Ergebnisse der DXA- und QUS-Messungen.

Tabelle 8: Beschreibung des ungematchten Kollektivs

	Prämenopausal						Test
	Kontrollen			Mammakarzinom			Kon vs Ca
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	tv p
Alter [Jahren]	116	41,5	7,7	122	42,3	6,4	n.s.
Größe [cm]	116	165,8	7,1	122	166,5	5,4	n.s.
Gewicht [kg]	116	65,8	12,8	120	68,4	12,9	n.s.
BMI [kg/m ²]	116	24	4,6	120	24,7	4,8	n.s.
Endog. E2-Expo. [J]	100	26,6	7,3	107	27,8	5,7	n.s.
HRT [%]	110	15,5		116	5,2		6,53 - 0,011
Raucher [%]	110	44,5		108	51,9		n.s.
Geburten ja [%]	99	80,8		119	84,9		n.s.
Gestillt ja [%]	99	69,7		119	69,7		n.s.
BUA [dB/MHz]	116	110,2	13	122	118,6	12,6	-5,03 - <0,001
SOS [m/s]	116	1545,5	30,2	122	1560,2	34	-3,042
SI (y) [%]	116	86,4	15,3	122	95,9	15,4	-4,61 - <0,001
SI (agerel. [%])	116	98,1	18	122	109,4	17,6	-4,79 - <0,001
QUS T-Score	116	-1,05	1,17	122	-0,32	0,19	-4,58 - <0,001
QUS Z-Score	116	-0,13	1,2	122	0,63	1,19	-4,73 - <0,001
Femoral Neck [g/cm ²]	115	0,94	0,12	121	0,99	0,13	-2,854
T-Score FN	115	-0,33	1,01	121	0,08	1,05	-3,003
Z-Score FN	115	-0,09	0,93	121	0,28	0,93	-2,736
Total Hip [g/cm ²]	113	0,98	0,13	121	1	0,12	n.s.
Total Hip T-Score	113	-0,18	1,09	121	0,02	1,03	n.s.
Total Hip Z-Score	113	-0,04	1	121	0,11	0,92	n.s.
L1_L4 [g/cm ²]	116	1,19	0,16	116	1,19	0,14	n.s.
L1-L4 T-Score	116	0,13	1,32	116	0,08	1,16	n.s.
L1-L4 Z-Score	116	0,21	1,2	116	0,08	1,13	n.s.

	Postmenopausal						Test
	Kontrollen			Mammakarzinom			Kon vs CA
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	tv p
Alter [Jahren]	765	62,7	7,7	419	61,2	10,8	-2,756
Größe [cm]	765	162,8	6,6	419	163,1	5,9	n.s.
Gewicht [kg]	765	71,5	12	419	72	12,9	n.s.
BMI [kg/m ²]	765	27	4,4	419	27,1	4,8	n.s.
Endog. E2-Expo. [J]	692	33,7	5,9	385	34,1	6,5	n.s.
HRT [%]	716	44,4		407	39,1		n.s.
Raucher [%]	724	21		390	29,2		9,46 - 0,002
Geburten ja [%]	688	92,3		406	87,7		6,37 - 0,012
Gestillt ja [%]	684	69		405	65,7		n.s.
BUA [dB/MHz]	761	107,5	14,5	419	109,8	14	-2,904
SOS [m/s]	761	1520,9	32,3	419	1533,5	33,9	-6,08 - <0,001
SI (y) [%]	765	77,5	16,9	419	82,5	17,3	-4,94 - <0,001
SI (agerel. [%])	765	101,1	20,6	419	106,7	21,1	-4,32 - <0,001
QUS T-Score	765	-1,73	1,3	419	-1,34	1,33	-4,97 - <0,001
QUS Z-Score	765	0,07	1,21	419	0,4	1,24	-4,29 - <0,001
Femoral Neck [g/cm ²]	753	0,86	0,13	416	0,9	0,13	-3,98 - <0,001
T-Score FN	753	-1	1,13	416	-0,69	1,09	-4,33 - <0,001
Z-Score FN	753	0,09	0,99	416	0,31	0,97	-3,48 - <0,001
Total Hip [g/cm ²]	748	0,91	0,14	415	0,94	0,14	-3,40 - <0,001
Total Hip T-Score	748	-0,75	1,17	415	-0,46	1,18	-3,45 - <0,001
Total Hip Z-Score	748	0,11	1,01	415	0,32	1,03	-2,923
L1-L4 [g/cm ²]	750	1,07	0,19	359	1,11	0,18	-3,92 - <0,001
L1-L4 T-Score	751	-0,98	1,57	359	-0,56	1,51	-4,26 - <0,001
L1-L4 Z-Score	751	0,14	1,45	359	0,33	1,43	-2,046

Aufgrund der Variabilität des Gesamtkollektivs wurde eine Matched Pair Analyse durchgeführt. Anhand der folgenden anamnestischen, den Knochenstoffwechsel beeinflussenden Match-Kriterien wurden zu 402 postmenopausalen und zu 88 prämenopausalen Mammakarzinompatientinnen passende Kontrollen gefunden.

Matchkriterien

Alter	± 9,0
Gewicht	± 16,0
Größe	± 13,0
BMI	± 3,0
HRT	1:1
Rauchen	1:1

Tabelle 9: Beschreibung des gemachten Kollektivs

	Prämenopausal						Test
	Kontrollen			Mamma-Ca			Kon vs Ca
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	tv p
Alter [Jahren]	88	41,4	6,5	88	42	6,2	n.s.
Größe [cm]	88	166	7,3	88	166,5	5,7	n.s.
Gewicht [kg]	88	65,3	11,9	88	66,1	11	n.s.
BMI [kg/m ²]	88	23,7	4	88	23,9	3,9	n.s.
Endog. E2-Expo. [J]	79	27,2	6,3	78	27,7	5,5	n.s.
HRT [%]	86	5,8		86	5,8		n.s.
Raucher [%]	86	48,8		86	48,8		n.s.
Geburten ja [%]	76	85,5		86	84,9		n.s.
Gestillt ja [%]	76	75		86	69,8		n.s.
BUA [dB/MHz]	88	110,1	12,1	88	118,2	13,3	-4,08 - <0,001
SOS [m/s]	88	1545,9	30,1	88	1560,4	36,2	-2,464
SI (y) [%]	88	86,5	14,8	88	95,6	16,3	-3,72 - <0,001
SI (agerel. [%]	88	98,3	17,5	88	108,9	18,6	-3,79 - <0,001
QUS T-Score	88	-1,04	1,14	88	-0,34	1,25	-3,73 - <0,001
QUS Z-Score	88	-0,12	1,17	88	0,59	1,26	-3,74 - <0,001
Femoral Neck [g/cm ²]	88	0,95	0,12	88	0,98	0,12	n.s.
T-Score FN	88	-0,24	0,96	88	-0,02	1,03	n.s.
Z-Score FN	88	-0,01	0,91	88	0,22	0,9	n.s.
Total Hip [g/cm ²]	87	0,99	0,13	88	0,99	0,12	n.s.
Total Hip T-Score	87	-0,11	1,04	88	-0,07	1,02	n.s.
Total Hip Z-Score	87	0,04	0,98	88	0,07	0,9	n.s.
L1-L4 [g/cm ²]	88	1,21	0,15	86	1,18	0,14	n.s.
L1-L4 T-Score	88	0,26	1,22	86	0,03	1,18	n.s.
L1-L4 Z-Score	88	0,34	1,16	86	0,08	1,13	n.s.

	Postmenopausal						Test
	Kontrollen			Mamma-Ca			Kon vs Ca
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	tv p
Alter [Jahren]	402	62,2	8,3	402	61,5	10,2	n.s.
Größe [cm]	402	162,8	6,3	402	163,2	5,9	n.s.
Gewicht [kg]	402	71,2	11,6	402	71,6	12,4	n.s.
BMI [kg/m ²]	402	26,9	4,4	402	26,9	4,6	n.s.
Endog. E2-Expo. [J]	354	33,8	5,5	368	34,3	6,5	n.s.
HRT [%]	390	41,7		390	41,7		n.s.
Raucher [%]	378	28,3		378	28,3		n.s.
Geburten ja [%]	353	90,7		390	87,7		n.s.
Gestillt ja [%]	351	66,1		389	65,6		n.s.
BUA [dB/MHz]	398	106,9	14,7	402	109,9	13,9	-3,16 - <0,001
SOS [m/s]	398	1522,7	33,9	402	1532,9	33,5	-4,28 - <0,001
SI (y) [%]	402	77,6	17,6	402	82,4	17,1	-4,04 - <0,001
SI (agerel. [%])	402	100,8	21,2	402	106,7	21	-3,93 - <0,001
QUS T-Score	402	-1,72	1,36	402	-1,35	1,31	-4,03 - <0,001
QUS Z-Score	402	0,06	1,25	402	0,4	1,23	-3,87 - <0,001
Femoral Neck [g/cm ²]	397	0,87	0,14	399	0,89	0,13	-2,795
T-Score FN	397	-0,96	1,16	399	-0,71	1,08	-3,062
Z-Score FN	397	0,1	1,01	399	0,31	0,97	-3,052
Total Hip [g/cm ²]	393	0,92	0,15	398	0,94	0,14	-2,118
Total Hip T-Score	393	-0,68	1,22	398	-0,48	1,16	-2,063
Total Hip Z-Score	393	0,14	1,05	398	0,32	1,02	-2,172
L1_L4 [g/cm ²]	395	1,08	0,19	344	1,11	0,18	-3,052
L1-L4 T-Score	395	-0,85	1,59	344	-0,57	1,52	-3,052
L1-L4 Z-Score	395	0,23	1,45	344	0,35	1,43	n.s.

In der Gruppe der prämenopausalen Frauen zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich BUA, SOS, SI (y), SI (agerel), QUS T-Score und QUS Z-Score mit durchgehend höheren Werten bei Mammakarzinompatientinnen.

Keine Unterschiede ergaben sich bei der Anzahl der Geburten, Stillzeit und allen gemessenen DXA-Ergebnissen.

Bei den postmenopausalen Frauen zeigten sich signifikante Unterschiede bei der Messung von BUA, SOS, SI (y, agerel.), QUS T-Score, Z-Score und allen DXA-Ergebnissen außer L1-4 Z-Score mit durchgehend höheren Werten bei Mammakarzinompatientinnen.

In Bezug auf Anzahl der Geburten, Stillzeit und den DXA-Messwert L1-4 Z-Score ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Mammakarzinompatientinnen und gesunden Kontrollen.

4.2.1 Verteilung Mammakarzinom nach Alter

Tabelle 10: Häufigkeit Mamma-Ca nach Alter

	prämenopausal		postmenopausal	
	N	%	N	%
20-29	4	4,50%		
30-39	27	30,70%	1	0,20%
40-49	46	52,30%	50	12,40%
50-59	11	12,50%	117	29,10%
60-69			151	37,60%
70-79			55	13,70%
80-89			28	7,00%
Gesamt	88		402	

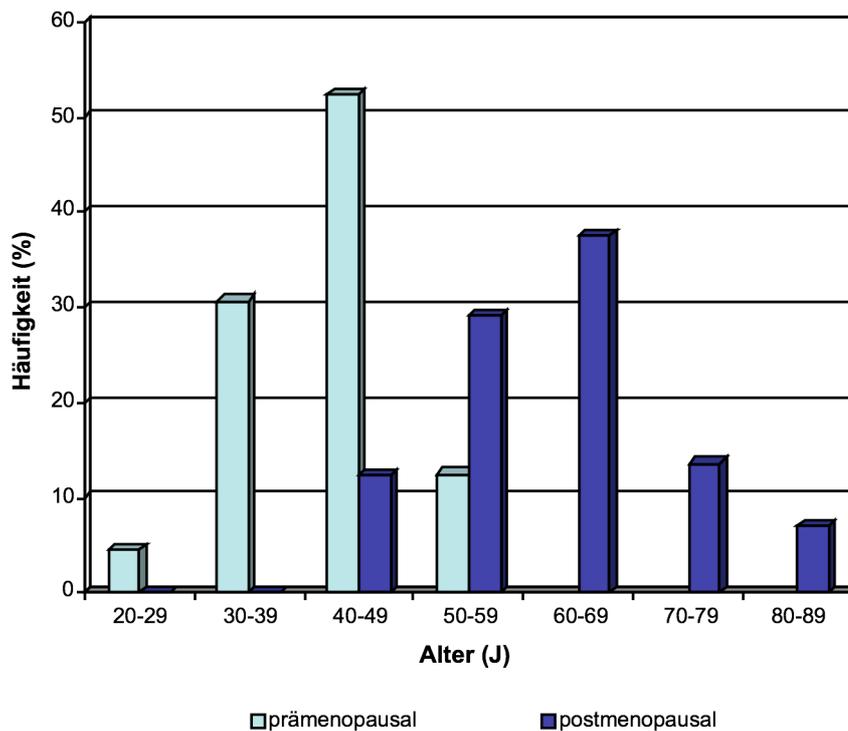


Abb. 8: Verteilung Mammakarzinom nach Alter

Bei den prämenopausalen Mammakarzinompatientinnen liegt der Erkrankungsgipfel mit 52,3% in der Altersgruppe der 40-49jährigen Frauen.

Bei den postmenopausalen Patientinnen gibt es eine breitere Verteilung bezüglich des Erkrankungsalters mit einer Häufung in der Gruppe der 60-69jährigen mit 37,6% aller Erkrankungsfälle und in der Gruppe der 50-59jährigen Frauen mit 29,1% aller

erfassten Karzinome. Diese Häufung entspricht laut der aktuellen Datenlage der Krebsregisterdaten einer Normalverteilung (Krebs in Deutschland 2008).

4.2.2 Knochendichtewerte nach Altersquartilen

Tabelle 4 bis 11 stellen die gemessenen Knochendichtewerte der DXA- und QUS-Messungen verteilt nach Alter, Menopausenstatus und unterteilt nach Erkrankungsstatus dar.

Tabelle 11: Altersverteilung der Knochendichtewerte QUS (prämeno. Kontrollen)

N	Alter [Jahren]	BUA [dB/MHz]	SOS [m/s]	SI (y) [%]	SI (agerel.) [%]	QUS T	QUS Z
5	20-29	106,5	1543,8	83,3	85,6	-1,29	-1,07
24	30-39	108,3	1547,5	85,4	93,6	-1,12	-0,41
51	40-49	111,2	1544,1	87	100,3	-1	0,02
8	50-59	110,9	1553,2	88,8	106,8	-0,87	0,44
88	Gesamt	110,1	1545,9	86,5	98,3	-1,04	-0,12

Tabelle 12: Altersverteilung der Knochendichtewerte DXA (prämeno. Kontrollen)

N	Alter [Jahren]	FN [g/cm ²]	FN T	FN Z	Tot Hip [g/cm ²]	Tot Hip T	Tot Hip Z	L1_L4 [g/cm ²]	L1-L4 T	L1-L4 Z
5	20-29	0,96	-0,2	-0,08	0,96	-0,35	-0,15	1,14	-0,28	0
24	30-39	0,96	-0,2	-0,06	0,98	-0,12	-0,03	1,21	0,27	0,3
51	40-49	0,94	-0,34	-0,09	0,99	-0,12	0,01	1,22	0,31	0,35
8	50-59	1	0,17	0,66	1,02	0,16	0,53	1,2	0,18	0,54
88	Gesamt	0,95	-0,24	-0,01	0,99	-0,11	0,04	1,21	0,26	0,34

Tabelle 13: Altersverteilung der Knochendichtewerte QUS (prämeno. Mamma-Ca)

N	Alter [Jahren]	BUA [dB/MHz]	SOS [m/s]	SI (y) [%]	SI (agerel.) [%]	QUS T	QUS Z
4	20-29	105,6	1550,9	84,4	87,8	-1,2	-0,92
27	30-39	122	1567,6	100,2	110,3	0,02	0,72
46	40-49	118,6	1560,2	95,7	110,8	-0,33	0,71
11	50-59	111,6	1547,3	87,7	105,3	-0,95	0,34
88	Gesamt	118,2	1560,4	95,6	108,9	-0,34	0,59

Tabelle 14: Altersverteilung der Knochendichtewerte DXA (prämeno. Mamma-Ca)

N	Alter [Jahren]	FN [g/cm ²]	FN T	FN Z	Tot Hip [g/cm ²]	Tot Hip T	Tot Hip Z	L1_L4 [g/cm ²]	L1-L4 T	L1-L4 Z
4	20-29	1,05	0,55	0,59	1,01	0,06	0,14	1,24	0,48	0,58
27	30-39	1,01	0,27	0,38	1,02	0,17	0,22	1,22	0,37	0,36
46	40-49	0,97	-0,1	0,14	0,99	-0,12	-0,01	1,17	-0,12	-0,12
11	50-59	0,9	-0,65	0,03	0,94	-0,5	0,01	1,13	-0,44	0,06
88	Gesamt	0,98	-0,02	0,22	0,99	-0,07	0,07	1,18	0,03	0,08

Tabelle 15: Altersverteilung der Knochendichtewerte QUS (postmeno. Kontrollen)

N	Alter [Jahren]	BUA [dB/MHz]	SOS [m/s]	SI (y) [%]	SI (agerel.) [%]	QUS T	QUS Z
17	40-49	113,9	1549,3	89,6	104,9	-0,8	0,32
139	50-59	112,5	1536,8	85,1	105,3	-1,14	0,34
165	60-69	105,3	1518,2	75,2	99,3	-1,9	-0,03
68	70-79	99	1501,7	67,1	94,8	-2,54	-0,29
9	80-89	97,2	1496,5	63,8	96,9	-2,78	-0,16
398	Gesamt	106,9	1522,7	77,6	100,8	-1,72	0,06

Tabelle 16: Altersverteilung der Knochendichtewerte DXA (postmeno. Kontrollen)

N	Alter [Jahren]	FN [g/cm ²]	FN T	FN Z	Tot Hip [g/ cm ²]	Tot Hip T	Tot Hip Z	L1_L4 [g/ cm ²]	L1-L4 T	L1-L4 Z
17	40-49	0,91	-0,55	-0,15	0,97	-0,25	0,03	1,14	-0,35	-0,12
139	50-59	0,93	-0,46	0,22	0,97	-0,21	0,26	1,14	-0,36	0,25
165	60-69	0,84	-1,14	0,03	0,9	-0,86	0,03	1,04	-1,16	0,13
68	70-79	0,79	-1,57	0,01	0,85	-1,24	0,14	1,03	-1,28	0,37
9	80-89	0,83	-1,26	0,49	0,86	-0,69	0,72	1,14	-0,31	1,46
398	Gesamt	0,87	-0,96	0,1	0,92	-0,68	0,14	1,08	-0,85	0,23

Tabelle 17: Altersverteilung der Knochendichtewerte QUS (postmeno Mamma-Ca)

N	Alter [Jahren]	BUA [dB/MHz]	SOS [m/s]	SI (y) [%]	SI (agerel.) [%]	QUS T	QUS Z
50	40-49	112,4	1537,6	85,4	99,7	-1,09	-0,02
117	50-59	113,1	1544,7	87,8	108,3	-0,94	0,52
151	60-69	111,6	1535,8	84,3	111,3	-1,21	0,66
55	70-79	101,5	1511,6	71	100,2	-2,23	0
28	80-89	99,4	1502,1	66,8	101,7	-2,55	0,08
402	Gesamt	109,9	1532,9	82,4	106,7	-1,35	0,4

Tabelle 18: Altersverteilung der Knochendichtewerte DXA (postmeno. Mamma-Ca)

N	Alter [Jahren]	FN [g/cm ²]	FN T	FN Z	Tot Hip [g/ cm ²]	Tot Hip T	Tot Hip Z	L1_L4 [g/ cm ²]	L1-L4 T	L1-L4 Z
50	40-49	0,93	-0,42	-0,18	0,97	-0,19	-0,09	1,16	-0,18	-0,12
117	50-59	0,92	-0,46	0,27	0,97	-0,22	0,29	1,12	-0,5	0,25
151	60-69	0,9	-0,6	0,56	0,96	-0,37	0,53	1,11	-0,59	0,13
55	70-79	0,83	-1,22	0,28	0,88	-1,03	0,28	1,04	-1,14	0,37
28	80-89	0,76	-1,86	0,06	0,8	-1,69	0,16	1,1	-0,7	1,46
402	Gesamt	0,89	-0,71	0,31	0,94	-0,48	0,33	1,11	-0,57	0,23

Bei prämenopausalen Mammakarzinompatientinnen liegen die Ultraschallparameter und die Knochendichtewerte alle höher als bei Kontrollen mit Ausnahme der Gruppe

der 50-59jährigen. Hier liegen BUA und SI (y) höher. Alle anderen Werte sind niedriger als bei den Kontrollpatientinnen.

Bei den postmenopausalen Mammakarzinompatientinnen liegen die Werte für BUA, SOS, SI (y), SI(agerel), QUS T-Score und QUS Z-Score ab der Altersgruppe 50-59 durchgehend höher als bei den Kontrollen. In der Gruppe der 40-49jährigen liegen durchgehend niedrigere Werte vor.

Bei den DXA-Messwerten sind in den Gruppen 60-69 und 70-79 Jahren durchgehend höhere Werte bei den Mammakarzinompatientinnen zu verzeichnen, in den anderen Gruppen differieren die Ergebnisse bezüglich der Messwerte. Nur in der Gruppe der 80-89jährigen liegt für Mammakarzinompatientinnen eine deutliche niedrigere Messreihe vor.

Insgesamt stellen sich über alle Altersgruppen verteilt die Messergebnisse bei den Mammakarzinompatientinnen im Vergleich zu den Kontrollpatientinnen unterschiedlich dar. Jedoch überwiegen in den meisten Gruppen höhere Messergebnisse bei Mammakarzinompatientinnen als bei Kontrollen.

4.3 Sekundäre Fragestellung

Die sekundäre Frage, die beantwortet werden soll, ist, ob man anhand der durchgeführten QUS- und DXA-Messungen ein mögliches Risiko für das Auftreten eines Mammakarzinoms erkennen kann. Dafür wurden die Messergebnisse der einzelnen Parameter der QUS- und DXA-Messung von Mammakarzinompatientinnen in Quartile eingeteilt und daraus das Odds Ratio ermittelt.

Tabelle 19: Odds Ratios für prämenopausales Mamma-Ca: BUA

Quartile		Anzahl Mamma-Ca	OR (95% CI)
1	<105	15	Referenzgruppe
2	105 to 113	16	1,0 (1,0 - 1,0) ^{§2}
3	113 to 122	24	2,2 (0,9 - 5,3) [§]
4	>122	33	5,4 (2,1 - 13,3)

Tabelle 20: Odds Ratios für postmenopausales Mamma-Ca: BUA

Quartile		Anzahl Mamma-Ca	OR (95% CI)
1	<98	81	Referenzgruppe
2	98 to 108	94	1,3 (0,8 - 1,9) [§]
3	108 to 118	118	2,1 (1,4 - 3,0)
4	>118	109	1,8 (1,2 - 2,6)

Tabelle 21: Odds Ratios für prämenopausales Mamma-Ca: SOS

Quartile		Anzahl Mamma-Ca	OR (95% CI)
1	<1528	19	Referenzgruppe
2	1528 to 1548	21	1,3 (0,4 - 3,4) [§]
3	1551 to 1571	17	0,8 (1,8 - 0,3) [§]
4	>1571	31	3,1 (1,3 - 7,3)

Tabelle 22: Odds Ratios für postmenopausales Mamma-Ca: SOS

Quartile		Anzahl Mamma-Ca	OR (95% CI)
1	<1505	78	Referenzgruppe
2	1505 to 1525	100	1,6 (1,0 - 2,4)
3	1525 to 1550	102	1,6 (1,0 - 2,4)
4	>1550	122	2,4 (1,6 - 3,5)

² § n.s. -> ggf. wurde auch der Konfidenzwert von 1 unterschritten

Tabelle 23: Odds Ratios für prämenopausale Mamma-Ca: T-Score Stiffness-Index QUS

Quartile	Anzahl Mamma-Ca	OR (95% CI)
1 <-1,5	16	Referenzgruppe
2 -1,4 to -0,9	16	³
3 -0,9 to 0,1	26	2,5 (1,0 - 5,8)
4 >0,1	30	3,8 (1,5 - 9,1)

Tabelle 24: Odds Ratios für postmenopausale Mamma-Ca: T-Score Stiffness-Index QUS

Quartile	Anzahl Mamma-Ca	OR (95% CI)
1 <-2,5	79	Referenzgruppe
2 -2,5 to -1,6	98	1,5 (0,9 - 2,2) ^{§4}
3 -1,6 to -0,7	105	1,7 (1,1 - 2,5)
4 >-0,7	120	2,3 (1,5 - 3,4)

Tabelle 25: Odds Ratios für prämenopausale Mamma-Ca: Z-Score Stiffness-Index QUS

Quartile	Anzahl Mamma-Ca	OR (95% CI)
1 <-0,7	15	Referenzgruppe
2 -0,7 to 0,0	17	1,3 (0,4 - 3,4) [§]
3 0,1 to 1,1	26	2,6 (1,1 - 6)
4 >1,1	30	4,1 (1,7 - 9,7)

Tabelle 26: Odds Ratios für postmenopausale Mamma-Ca: Z-Score Stiffness-Index QUS

Quartile	Anzahl Mamma-Ca	OR (95% CI)
1 <-2,5	81	Referenzgruppe
2 -2,5 to -1,6	92	1,2 (0,8 - 1,7) [§]
3 -1,6 to -0,7	110	1,8 (1,2 - 2,6)
4 >-0,7	119	2,1 (1,4 - 3,0)

Tabelle 27: Odds Ratios für prämenopausales Mamma-Ca: T-Score Femoral-Neck

Quartile	Anzahl Mamma-Ca	OR (95% CI)
1 <-0,8	19	Referenzgruppe
2 -0,8 to -0,3	20	1,4 (0,5 - 3,6) [§]
3 -0,2 to 0,5	23	1,4 (0,5 - 3,4) [§]
4 >0,6	26	2,3 (0,9 - 5,3) [§]

³ keine Daten vorliegend

⁴ § n.s. -> ggf. wurde auch der Konfidenzwert von 1 unterschritten

Tabelle 28: Odds Ratios für postmenopausales Mamma-Ca: T-Score Femoral-Neck

Quartile	Anzahl Mamma-Ca	OR (95% CI)
1 <-1,7	78	Referenzgruppe
2 -1,6 to -1,0	108	1,6 (1,0 - 2,4) ^{§5}
3 -0,9 to -0,1	103	1,5 (1,0 - 2,2) [§]
4 >-0,1	110	1,8 (1,2 - 2,6) [§]

Die prä- und postmenopausale Messung des T-Score Femoral-Neck ist durchgängig nicht signifikant, aber es zeigt sich ein Trend zu höheren Werten bei Mammakarzinompatientinnen.

Tabelle 29: Odds Ratios für prämenopausales Mamma-Ca: Z-Score Femoral-Neck

Quartile	Anzahl Mamma-Ca	OR (95% CI)
1 <-0,7	17	Referenzgruppe
2 -0,5 to 0,1	25	2,0 (0,8 - 4,6) [§]
3 0,1 to 0,7	17	-
4 >0,7	29	2,6 (1,1 - 6,0)

Das Odds Ratio für Z-Score Femoral Neck für prämenopausale Mammakarzinompatientinnen zeigt nur im Quartil Z-Score > 0,7 Signifikanz (OR 2,6 (1,1-6,0)).

Tabelle 30: Odds Ratios für postmenopausales Mamma-Ca: Z-Score Femoral-Neck

Quartile	Anzahl Mamma-Ca	OR (95% CI)
1 <-0,5	87	Referenzgruppe
2 -0,5 to 0,1	90	1,3 (0,8 - 1,9) [§]
3 0,2 to 0,8	117	2,0 (1,3 - 2,9)
4 >0,9	105	1,6 (1,0 - 2,3)

Tabelle 31: Odds Ratios für prämenopausales Mamma-Ca: T-Score Total-Hals

Quartile	Anzahl Mamma-Ca	OR (95% CI)
1 <-0,8	21	Referenz Gruppe
2 -0,8 to -0,2	20	0,8 (2,3 - 0,2) [§]
3 -0,1 to 0,6	25	1,5 (0,5 - 3,7) [§]
4 >0,6	22	1,0 (1,0 - 1,0) [§]

⁵ § n.s. -> ggf. wurde auch der Konfidenzwert von 1 unterschritten

Tabelle 32: Odds Ratios für postmenopausales Mamma-Ca: T-Score Total-Hals

Quartile	Anzahl Mamma-Ca	OR (95% CI)
1 <-1,5	93	Referenz Gruppe
2 -1,4 to -0,7	89	0,9 (1,4 - 0,5) ^{§6}
3 -0,7 to 0,3	115	1,6 (1,0 - 2,4) [§]
4 >0,3	101	1,2 (0,7 - 1,8) [§]

Tabelle 33: Odds Ratios für prämenopausales Mamma-Ca: Z-Score Total-Hals

Quartile	Anzahl Mamma-Ca	OR (95% CI)
1 <-0,7	21	Referenzgruppe
2 -0,6 to 0,1	22	1,1 (0,4 - 2,6) [§]
3 0,1 to 0,6	22	- ⁷
4 >0,6	23	1,1 (0,6 - 1,9) [§]

Tabelle 34: Odds Ratios für postmenopausales Mamma-Ca: Z-Score Total-Hals

Quartile	Anzahl Mamma-Ca	OR (95% CI)
1 <-0,5	88	Referenzgruppe
2 -0,5 to 0,2	99	1,4 (0,9 - 2,0) [§]
3 0,2 to 0,9	107	1,6 (1,0 - 2,3) [§]
4 >0,9	104	1,5 (0,9 - 2,2) [§]

Weder T-Score noch Z-Score Total-Hals zeigen Signifikanz. Es liegt aber ein Trend zu höheren Werten bei Mammakarzinompatientinnen vor.

Tabelle 35: Odds Ratios für prämenopausales Mamma-Ca: T-Score L1-L4

Quartile	Anzahl Mamma-Ca	OR (95% CI)
1 <-0,7	22	Referenzgruppe
2 -0,7 to -0,1	20	0,9 (1,7 - 0,4) [§]
3 0,0 to 0,8	25	1,1 (0,4 - 2,9) [§]
4 >0,8	19	0,8 (1,7 - 0,3) [§]

⁶ §n.s. -> ggf. wurde auch der Konfidenzwert von 1 unterschritten

⁷ keine Werte vorliegend

Tabelle 36: Odds Ratios für postmenopausales Mamma-Ca: T-Score L1-L4

Quartile	Anzahl Mamma-Ca	OR (95% CI)
1 <-1,9	76	Referenzgruppe
2 -1,9 to -0,9	80	1,0 (1,0 - 1,0) ^{§8}
3 -0,9 to 0,2	91	1,4 (0,8 - 2,2) [§]
4 >0,2	97	1,5 (1,0 - 2,2) [§]

Tabelle 37: Odds Ratios für prämenopausales Mamma-Ca: Z-Score L1-L4

Quartile	Anzahl Mamma-Ca	OR (95% CI)
1 <-0,6	23	Referenzgruppe
2 -0,6 to 0,1	23	1,3 (0,5 - 3,3) [§]
3 0,1 to 0,9	21	- ⁹
4 >0,9	19	0,9 (1,6 - 0,4) [§]

Tabelle 38: Odds Ratios für postmenopausales Mamma-Ca: Z-Score L1-L4

Quartile	Anzahl Mamma-Ca	OR (95% CI)
1 <-0,7	83	Referenzgruppe
2 -0,7 to 0,1	88	1,3 (0,8 - 1,9) [§]
3 0,1 to 1,2	74	0,9 (1,5 - 0,5) [§]
4 >1,2	99	1,5 (1,0 - 2,1)

Weder bei prä- noch bei postmenopausalen T-Score und Z-Score L1-4 zeigt sich Signifikanz und nur bei postmenopausalen T-Score L1-4 ist ein Trend zu höheren Werten bei Mammakarzinompatientinnen sichtbar.

Alle vorgestellten Odds Ratios durch DXA-Messung scheinen keine lineare und starke Trennkraft für eine Wahrscheinlichkeitsbeurteilung zur Identifikation des Mammakarzinom-Risikos zu präsentieren.

Dagegen bieten die Odds Ratios der QUS-Messwerte eine bessere Beurteilungsmöglichkeit. Unter den prämenopausalen Patientinnen zeigen sich im Hinblick auf das Signifikanz-Niveau T-Score und Z-Score des Stiffness-Index als beste Beurteilungskriterien für ein höheres Odds Ratio und damit für eine höhere Wahrscheinlichkeit eines Mammakarzinoms. Bei den postmenopausalen Patientinnen zeigt SOS die beste Beurteilungsmöglichkeit anhand der Odds Ratio mit

⁸ §n.s. -> ggf. wurde auch der Konfidenzwert von 1 unterschritten

⁹ keine Werte vorliegend

durchgehend signifikanten Ergebnissen und damit eine größere Chance für das Auftreten eines Mammakarzinoms. Insgesamt zeigt sich bei fehlender Signifikanz trotzdem unter allen Patientinnen ein Trend zu einer Wahrscheinlichkeit für die Kombination aus Mammakarzinomerkrankung und höheren Ultraschallwerten.

4.3.1 Multivariantes Verfahren zur Co-Faktorenermittlung

Folgende Variablen wurden mit dem Status Mammakarzinom mittels Korrelation nach Spearman¹⁰ überprüft:

Alter (Jahren); Größe (cm); Gewicht (kg); BMI (kg/m²); Milchunverträglichkeit; Chemotherapie; HRT (%); Menarchealter (Jahren); Anzahl der Geburten; Stillzeit (Monate); familiäre Belastung; Sport (x-mal pro Woche); Rauchen (%); Geburten (%); gestillt (%); BUA (dB/MHz); SOS (m/s); SI [y] (%); SI [agerel.] (%); QUS T-Score; QUS Z-Score; Femoral Neck (g/cm²); T-Score FN; Z-Score FN; Total Hip (g/cm²); Total Hip T-Score; Total Hip Z-Score; L1-L4 (g/cm²); L1-L4 T-Score; L1-L4 Z-Score

Dabei ergaben sich für folgende Variablen Signifikanzen.

Tabelle 39: Korrelation Mamma-Ca mit anamnestischen und Knochendichtevariablen (prämenopausal)

Variable	Korrelation	Signifikanz	N	Interpretation
BUA [dB/MHz]	0,31	0,0001	176	Je höher der Wert, desto eher Auftreten eines Mamma-Karzinoms
QUS Z-Score	0,28	0,0001	176	Je höher der Wert, desto eher Auftreten eines Mamma-Karzinoms
SI (y) [%]	0,28	0,001	176	Je höher der Wert, desto eher Auftreten eines Mamma-Karzinoms
SI (agerel. [%])	0,29	0,001	176	Je höher der Wert, desto eher Auftreten eines Mamma-Karzinoms
QUS T-Score	0,28	0,001	176	Je höher der Wert, desto eher Auftreten eines Mamma-Karzinoms
Großmutter, Mutter oder Schwester hatten Brustkrebs	0,23	0,003	166	Bei Vorliegen eines Mamma-Karzinoms in weibl. Familie eher Auftreten eines Mamma-Karzinoms bei der Patientin
SOS [m/s]	0,18	0,01	176	Je höher SOS, desto eher Auftreten eines Mamma-Karzinoms

¹⁰ Nach Spearman, weil es sich bei Mammakarzinom um eine dichotome (ja/nein) Variable handelt und die zu untersuchenden Variablen nicht alle hinreichend normalverteilt sind.

Tabelle 40: Korrelation Mamma-Ca mit anamnestischen Variablen und Knochendichtevariablen (postmenopausal)

Variable	Korrelation	Signifikanz	N	Interpretation
Osteoporose festgestellt	-0,19	0,0001	715	Bei Vorliegen einer Osteoporose ist das Auftreten eines Mamma-Karzinoms nur sehr selten
Großmutter, Mutter oder Schwester hatten Brustkrebs	0,21	0,0001	726	Bei Vorliegen eines Mamma-Karzinoms in weibl. Familie eher Auftreten eines Mamma-Karzinoms bei der Patientin
QUS Z-Score	0,14	0,0001	804	Je höher der Wert, desto eher Auftreten eines Mamma-Karzinoms
In Verwandtschaft Osteoporose	-0,14	0,001	610	Bei Vorliegen von Osteoporose in der Verwandtschaft Auftreten eines Mamma-Karzinoms nur sehr selten
SOS [m/s]	0,15	0,001	800	Je höher der Wert, desto eher Auftreten eines Mamma-Karzinoms
SI (y) [%]	0,14	0,001	804	Je höher der Wert, desto eher Auftreten eines Mamma-Karzinoms
SI (agerel.) [%]	0,14	0,001	804	Je höher der Wert, desto eher Auftreten eines Mamma-Karzinoms
QUS T-Score	0,14	0,001	804	Je höher der Wert, desto eher Auftreten eines Mamma-Karzinoms
T-Score FN	0,11	0,001	796	Je höher der Wert, desto eher Auftreten eines Mamma-Karzinoms
Z-Score FN	0,11	0,001	796	Je höher der Wert, desto eher Auftreten eines Mamma-Karzinoms
BUA [dB/MHz]	0,11	0,002	800	Je höher der Wert, desto eher Auftreten eines Mamma-Karzinoms
Femoral Neck [g/cm ²]	0,1	0,005	796	Je höher der Wert, desto eher Auftreten eines Mamma-Karzinoms
L1-L4 T-Score	0,09	0,01	739	Je höher der Wert, desto eher Auftreten eines Mamma-Karzinoms
Total Hip Z-Score	0,08	0,03	791	Je höher der Wert, desto eher Auftreten eines Mamma-Karzinoms
L1-L4 [g/cm ²]	0,08	0,03	739	Je höher der Wert, desto eher Auftreten eines Mamma-Karzinoms
Total Hip [g/cm ²]	0,07	0,04	791	Je höher der Wert, desto eher Auftreten eines Mamma-Karzinoms
Total Hip T-Score	0,07	0,04	791	Je höher der Wert, desto eher Auftreten eines Mamma-Karzinoms

Die Korrelationen unter 0,2 gelten als schwach. Allerdings zeigt sich unter postmenopausalen Frauen bei fast allen Knochendichteparametern eine signifikante Korrelation und bestätigt die Arbeitshypothese eines Zusammenhanges zwischen Mammakarzinom und Knochendichte.

4.3.2 Schrittweise Diskriminanzanalyse

In der durchgeführten Diskriminanzanalyse wurden in mehreren Schritten die Variablen bestimmt, die signifikante Einflüsse auf den Status „Mammakarzinom“ ausüben. Diese Variablen werden in die Analyse mit einbezogen.

Bei den prämenopausalen Patientinnen blieben die Faktoren „BUA“ und „Auftreten von Brustkrebs in der weiblichen Verwandtschaft“ bei vollständiger Fallzahl erhalten.

Unter Berücksichtigung dieser Parameter ergab sich eine korrekte Zuordnung zum Status „Mammakarzinom“ bei 65,4% und zum Status „Kontrollen“ bei 70,6%. Das

bedeutet, dass 29,4% der Kontrollen falsch als Mammakarzinom eingestuft und 34,6% der Mammakarzinompatientinnen übersehen worden wären.

Dieses Ergebnis ist für ein Screening nicht geeignet, da zu viele falsche Ergebnisse vorliegen. Allerdings könnte der BUA-Wert der Ultraschallmessung in Kombination mit einer positiven Familienanamnese bei prämenopausalen Frauen als Entscheidungshilfe für eine engmaschige Kontrolle auf Brustkrebs herangezogen werden.

Unter den postmenopausalen Frauen blieben die Variablen „Auftreten von Brustkrebs in der weiblichen Verwandtschaft“ und „SOS“ als signifikant korrelierende Faktoren erhalten. Die korrekte Zuordnung zum Status „Mammakarzinom“ ergab sich bei 48,5% und zum Status „Kontrollen“ bei 73,3% der Patientinnen. Hier wären 51,5% der Mammakarzinompatientinnen übersehen worden. Allerdings wären nur 26,7% der Kontrollen falsch als Mammakarzinompatientinnen eingestuft worden.

Auch dieses Ergebnis kann nicht als Screening verwendet werden, da zu viele falsche Ergebnisse vorliegen.

4.3.3 Schrittweise multiple Regressionsanalyse

In diese Analyse gingen alle Knochendichteparameter sowie der Osteoporosestatus und eine positive Familienanamnese als unabhängige Variablen ein.

Bei den prämenopausalen Frauen blieben die 4 Faktoren „BUA“, „positive Familienanamnese“, „T-Score L1-L4“ und „Osteoporosestatus“ als signifikante Einflussfaktoren für den Status „Mammakarzinom“ erhalten.

Tabelle 41: Koeffizienten im Regressionsmodell mit Faktoren für prämenopausale Mammakarzinompatientinnen

	Unstand. Koeffizient	Standard. Beta	T	Signifikanz
(Constant)	-1,079		-3,006	0,003
BUA [dB/MHz]	0,013	0,358	4,272	0
Großmutter, Mutter oder Schwester Brustkrebs	0,309	0,276	3,556	0,001
T-Score L1-L4	-0,083	-0,2	-2,373	0,019
Wurde bereits Osteoporose festgestellt	-0,625	-0,18	-2,299	0,023

Das korrigierte Bestimmtheitsmaß R^2 betrug 17,5%. Dies bedeutet, dass etwa 18% der Variabilität im Mammakarzinom-Status durch die aufgeführten Faktoren erklärt werden kann. BUA und positive Familienanamnese haben einen positiven Einfluss und damit eine stärkere Tendenz zum Auftreten eines Mammakarzinoms, während

die Erkrankung an einer Osteoporose einen negativen Einfluss und damit eine geringere Tendenz zum Auftreten eines Mammakarzinoms zeigt.

Unter den postmenopausalen Frauen gingen die Parameter „Osteoporosestatus“, „positive Familienanamnese“ und „SOS“ in die Analyse ein.

Tabelle 42: Koeffizienten im Regressionsmodell mit Faktoren für postmenopausale Mammakarzinompatientinnen

	Unstandard. Koeffizient	Standard. Beta	T	Signifikanz
(Konstante)	-1,709		-1,857	0,064
Osteoporose festgestellt	-0,262	-0,175	-4,279	0
Großmutter, Mutter oder Schwester Brustkrebs	0,236	0,196	4,981	0
SOS [m/s]	0,001	0,098	2,391	0,017

Das korrigierte Bestimmtheitsmaß R^2 betrug 9,1%, was bedeutet, dass 9% der Variabilität im Mammakarzinom-Status durch die genannten Faktoren erklärt werden kann. Der positive Einfluss von SOS und einer positiven Familienanamnese zeigen einen höheren Trend zum Auftreten einer Brustkrebserkrankung, während der negative Einfluss einer Osteoporose eine geringere Wahrscheinlichkeit für ein Mammakarzinom aufzeigt.

Für die Beantwortung der weiterführenden Fragen wurden folgende Tumordaten erfasst.

Zu 2: Gibt es einen Unterschied zwischen den Ergebnissen der QUS- und DXA-Messungen in Bezug auf verschiedene Tumorstadien?

Von den 402 postmenopausalen Mammakarzinom-Patientinnen liegen in 397 (98,8%) und von den 88 prämenopausalen Mammakarzinom-Patientinnen in 86 (97,7%) Fällen Angaben zum Tumorstadium vor.

Tabelle 43: Verteilung Tumorstadien

	prämenopausal		postmenopausal	
	N	%	N	%
T0			3	0,8
T1	66	76,7	267	67,3
T2	16	18,6	83	20,9
T3	3	3,5	10	2,5
T4			17	4,3
Tis	1	1,2	17	4,3
Gesamt	86	100	397	100

Es gibt keine signifikanten Gruppenhäufigkeitsunterschiede zwischen prä- und postmenopausalen Mammakarzinompatientinnen.

In unserem Untersuchungskollektiv gibt es keine signifikante Korrelation zwischen Tumorstatus und den Knochendichteparametern. Die Gruppen sind zudem extrem unterschiedlich besetzt, wodurch eine statistische Aussage erschwert wird.

Zu 3: Gibt es einen Unterschied zwischen den Ergebnissen der QUS- und DXA-Messungen in Bezug auf verschiedene Lymphknoten-Stadien?

Von den 402 postmenopausalen Mammakarzinompatientinnen finden sich in 388 (96,5%) und von den 88 prämenopausalen Mammakarzinompatientinnen in 86 (97,7%) Fällen Angaben zum Lymphknotenstatus.

Missing prämenopausal: N=2; 2,3%

Missing postmenopausal: N=14; 3,5%

Tabelle 44: Verteilung der Lymphknotenstadien

	prämenopausal		postmenopausal	
	N	%	N	%
N0	58	67,4	237	61,1
N1	22	25,6	114	29,4
N2	3	3,5	19	4,9
N3	1	1,2	8	2,1
NX	2	2,3	10	2,6
Gesamt	86	100	388	100

Es zeigten sich im Chi²-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen prä- und postmenopausalen Mammakarzinompatientinnen.

Im ausgewerteten Untersuchungsmaterial liegt keine signifikante Korrelation zwischen Lymphknoten-Status und den Knochendichteparametern vor.

Zu 4: Gibt es einen Unterschied zwischen den Ergebnissen der QUS- und DXA-Messungen in Bezug auf verschiedene Tumorgradings?

Von den 402 postmenopausalen Mammakarzinompatientinnen wurden bei 377 Frauen (93,8%) und von den 88 prämenopausalen Mammakarzinompatientinnen bei 84 (95,5%) Angaben zum Grading gemacht.

Missing prämenopausal: N=4; 9,1%

Missing postmenopausal: N=25; 6,2%

Tabelle 45: Verteilung des Tumorgradings

	prämenopausal		postmenopausal	
	N	%	N	%
G1	8	9,5	38	10,1
G2	58	69	284	75,3
G3	18	21,4	55	14,6
Gesamt	84	100	377	100

Es ergaben sich im Chi²-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen prä- und postmenopausalen Mammakarzinompatientinnen.

Für prämenopausale Mammakarzinompatientinnen zeigten sich signifikante Korrelationen zu zwei Knochendichteparametern:

Tabelle 46: Korrelation von Tumorgrading mit Knochendichteparameter (prämenopausal)

Variable	R	P	N
L1-L4 [g/cm ²]	0,24	0,03	82
L1-L4 T-Score	0,24	0,03	82

Die Ergebnisse lassen erkennen, dass je höher das Tumorgrading (G3) einzuordnen war, desto höher waren die Knochendichtewerte im Lendenwirbel-Bereich bei prämenopausalen Mammakarzinompatientinnen.

Für postmenopausale Mammakarzinompatientinnen ergaben sich keine signifikanten Korrelationen mit den Knochendichteparametern.

Zu 5: Gibt es einen Unterschied zwischen den Ergebnissen der QUS- und DXA-Messungen in Bezug auf verschiedene Rezeptorstadien?

Für den Rezeptorstatus gibt es sowohl für ER als auch für PR wenig Missing-Werte:

Missing prämenopausal: ER (N=1; 1,1%); PR (N=2; 2,3%)

Missing postmenopausal: ER (N=2; 0,5%); PR (N=2; 0,5%)

Tabelle 47: Häufigkeit Rezeptorstatus (ER/PR) nach Menopausenstatus

	prämenopausal				postmenopausal			
	ER		PR		ER		PR	
	N	%	N	%	N	%	N	%
positiv	65	74,7	68	79,1	322	80,5	290	72,5
negativ	22	25,3	18	20,9	78	19,5	110	27,5
Gesamt	87	100	86	100	400	100	400	100

Im Chi²-Test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen für ER und PR.

Tabelle 48: Häufigkeit Rezeptorstatuskombination aus ER/PR nach Menopausenstatus

	prämenopausal		postmenopausal	
	ER-PR-Kombi		ER-PR-Kombi	
	N	%	N	%
ER- & PR-	13	15,1	62	15,5
ER+ & PR+	59	68,6	274	68,5
ER- & PR+	9	10,5	16	4
ER+ & PR-	5	5,8	48	12
Gesamt	86	100	400	100

Der Chi²-Test ($\chi^2=8,24$; $p=0,041$) ergab einen signifikanten Unterschied bei den standardisierten Residuen zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen für die Gruppe „ER- & PR+“.

Es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Rezeptor positiven und Rezeptor negativen Patientinnen hinsichtlich der Knochendichteparameter für prämenopausale Mammakarzinompatientinnen.

Für postmenopausale Mammakarzinompatientinnen ergaben sich Korrelationen hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen ER und Knochendichteparametern:

Tabelle 49: Korrelationen für ER und Knochendichteparameter (postmenopausal)

Messort/-Art	R	P	N
Femoral Neck [g/cm ²]	-0,11	0,03	397
T-Score FN	-0,11	0,03	397
Total Hip [g/cm ²]	-0,12	0,02	396
Total Hip T-Score	-0,12	0,02	396

Dabei zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen ER-positiven Mammakarzinomen und der gemessenen Knochendichte an Schenkelhals. Bei Vorliegen von Östrogenrezeptoren ergab sich eine erniedrigte Knochendichte.

Für PR ergaben sich weder für prä- noch für postmenopausale Mammakarzinompatientinnen signifikante Korrelationen zu den Knochendichteparametern.

Zu 6: Gibt es einen Unterschied zwischen den Ergebnissen der QUS- und DXA-Messungen in Bezug auf die endogene Östrogenexpositionszeit?

Für die endogene E2-Expositionszeit gibt es Missing-Werte.

Missing prämenopausale Kontrollen: N=9; 10,2%

Missing prämenopausale Fälle: N=10; 11,4%

Missing postmenopausale Kontrollen: N=48; 11,9%

Missing postmenopausale Fälle: N=34; 8,5%

Trotz genauer Nachfrage konnten diese Patientinnen keine präzisen Angaben zu Eintritt der Menarche oder Menopause machen, so dass sie nicht in die Auswertung aufgenommen werden konnten.

Tabelle 50: Endogene E2-Exposition

		N	Mean	Median	Min	Max
prämenopausal	Kontrollen	79	27,2	27	5	37
prämenopausal	Mamma-Ca	78	27,7	28	10	37
postmenopausal	Kontrollen	354	33,8	35	12	45
postmenopausal	Mamma-Ca	368	34,3	35	12	49

Es ergaben sich weder zwischen prämenopausalen Fällen und Kontrollen noch zwischen postmenopausalen Fällen und Kontrollen signifikante Unterschiede für die endogene Östrogen-Expositionszeit.

Es wurde eine partielle Korrelation durchgeführt, um den Effekt des Alters herauszurechnen, welcher hochsignifikant mit der endogenen Östrogen-Expositionszeit korreliert. Danach zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der endogenen Östrogen-Expositionszeit und den Knochendichteparametern in den einzelnen Gruppen. Auch bei einer Berechnung der gesamten Fallzahl ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Gruppen ergab sich keine Korrelation.

5 Diskussion

Die Osteoporose zählt zu den 10 wichtigsten Volkskrankheiten und ist stark geschlechtsspezifisch. So erkranken laut der BoneEva-Studie Frauen deutlich häufiger als Männer. Besonders drastisch zeigt sich der Knochenmasseverlust während und nach der Menopause. In dieser Zeit sinkt bei Frauen massiv der Östrogenspiegel, so dass bei Diagnosestellung einer primären Osteoporose auch von einer Östrogenmangelkrankheit gesprochen werden kann. (Yamazaki 1994; Hadji 1998) Darüber hinaus zeigt sich ein positiver Zusammenhang zwischen der Höhe des Östradiolspiegels und einer Frakturgefahr. So steigt das Risiko für Frauen mit niedrigem Serum-Östradiolspiegel Frakturen zu erleiden. (Goss 2003)

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung der Frau mit einem Anteil von 24% aller Krebsneuerkrankungen. Bekannte Risikofaktoren sind familiäre Disposition, frühe Menarche, späte Menopause, Nulliparität oder späte erste Schwangerschaft sowie Adipositas. Diese Faktoren stehen in Zusammenhang mit einer endogenen oder exogenen Östrogenexposition, welche laut verschiedener Studien einen mitogenen Stimulationseffekt auf das Brustdrüsengewebe ausüben soll. (Missmer 2004; Kuller 2000; Kimmig 2002; Speroff 2003)

Ein gemeinsamer Parameter beider Erkrankungen scheint die Östrogenexposition zu sein. Ein Mangel an diesem Hormon kann zu einer Osteoporose führen. (Hadji 2005) Im Gegensatz dazu wird durch ein erhöhtes Angebot an Östrogen an den weiblichen Organismus das Risiko der Mammakarzinomentstehung gefördert. (Nguyen 2000; Kuller 1997)

Seit vielen Jahren ist die Knochendichtemessung mit der Dualen Röntgenabsorptiometrie (DXA) bei der Diagnostik einer Osteoporose etabliert. Seit einiger Zeit steht neben der DXA auch die Quantitative Ultrasonometrie (QUS) in der Osteoporosedagnostik zur Verfügung. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass sie analog der radiologischen Standardmethode einen altersentsprechenden Abfall der Knochendichte anzeigt. (Wüster 1995; Hadji 2000; Glüer 2005) So ist es laut verschiedener Untersuchungen möglich, anhand der Knochendichtemessung mit DXA und QUS eine Osteoporose (erniedrigte Messwerte) und eine Risikoerhöhung für die Erkrankung an einem Mammakarzinom (erhöhte Messwerte) zu identifizieren. (Stewart 2006; v.d. Klift 2003)

5.1 Vergleich der Messwerte der DXA und QUS zwischen Mammakarzinompatientinnen und gesunden Kontrollen

Aufgrund des Einflusses des Östrogens sowohl auf die Stimulation des Brustgewebes also auch auf die Regulation des Knochenstoffwechsels besteht schon seit langem die Theorie, dass durch den gemeinsamen Stoffwechselfaktor ein Zusammenhang zwischen Brustkrebs und Knochendichte besteht. Aus diesem Grund wurde das Verhalten der Knochendichte bei Mammakarzinompatientinnen im Vergleich zu gesunden Frauen bereits in mehreren Studien untersucht, wobei die Autoren zu kontroversen Ergebnissen kamen. Allen Studien gemeinsam ist die Messung der Knochendichte mit der DXA-Methode. (Douchi 2007; Cauley 2007; Stewart 2005; Adami 1990)

2007 verglichen Douchi et al. die Knochendichte gemessen an der Wirbelsäule (L2-4) von 110 postmenopausalen Patientinnen mit ER-positivem Mammakarzinom mit 261 gesunden Frauen. Dabei zeigten sich signifikant höhere Werte der BMD bei Brustkrebspatientinnen ($0,89 \pm 0,12 \text{ g/cm}^2$ vs. $0,84 \pm 0,16 \text{ g/cm}^2$, $P < 0,01$). Der errechnete Z-Score ergab ebenfalls signifikant höhere Werte unter den an einem Mammakarzinom erkrankten Frauen ($110 \pm 13,6\%$ vs. $100 \pm 9,8\%$, $P < 0,001$). Diese Ergebnisse blieben auch nach Adjustierung für Alter, Zeitraum der Menopause und BMI signifikant, so dass Douchi et al. aus den Ergebnissen schlossen, dass Mammakarzinompatientinnen mit einem ER-positiven Tumor höhere Knochendichtewerte aufweisen als gesunde gleichaltrige Frauen. (Douchi 2007) Ebenfalls im Jahr 2007 zeigten Cauley und Kollegen in einer aktuellen Auswertung der MORE und CORE-Studie nach einem follow up von 13698 Frauen-Jahren einen positiven Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Brustkrebs und einer erhöhten Knochendichte. Nach Adjustierung für Alter zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Brustkrebsinzidenz bei erhöhten BMD-Werten. Zusammenfassend bezeichnen Cauley et al. die BMD als schwachen Prädiktor für ein Mammakarzinom. (Cauley 2007)

Im Gegensatz dazu zeigten andere Studien keinen Zusammenhang zwischen der Erkrankung an einem Mammakarzinom und einer erhöhten BMD. So untersuchten Stewart et al. 5119 peri- und postmenopausale Frauen (45-54 Jahre) anhand eines Fragebogens und einer DXA-Messung. Es konnte retrospektiv kein Unterschied in der baseline DXA-Messung an LWS und Schenkelhals zwischen Brustkrebs-

Patientinnen und Kontrollen gefunden werden. Nach einem follow up von 6,9 Jahren zeigte sich kein signifikantes Hazard Ratio für erhöhte BMD und das Risiko für ein Mammakarzinom, woraus die Autoren schlossen, dass es bei peri- und frühen postmenopausalen Frauen keine Verbindung zwischen der BMD und der Brustkrebsinzidenz gibt. (Stewart 2005) Adami untersuchte in einer schwedischen Kohortenstudie retrospektiv 9673 Brustkrebspatientinnen mit einem follow up von 1965 bis 1983 auf das Auftreten von Hüftfrakturen. In dieser Zeit konnten keine erniedrigte Inzidenz von Frakturen unter den Mammakarzinompatientinnen festgestellt werden. (Adami 1990)

Bezüglich der Frage, ob Mammakarzinompatientinnen im Vergleich zu gesunden Frauen höhere Messwerte der QUS aufzeigen, liegen aktuell keine Untersuchungen vor.

Die von uns durchgeführte Studie beinhaltet erstmals sowohl eine Knochendichtemessung mit DXA an LWS und Schenkelhals als auch eine ultrasonographische Messung des Os calcaneus bei Mammakarzinompatientinnen und gesunden Kontrollen. Dabei zeigte sich wie bei den oben aufgeführten Arbeiten ein uneinheitliches Bild. Aufgrund der Variabilität im Gesamtkollektiv führten wir eine matched pair-Analyse durch, wobei wir Knochenstoffwechsel beeinflussende Parameter (Alter, Gewicht, Größe, BMI, HRT, Rauchen) als Match-Kriterien nutzten, um deren Einfluss auf die Daten auszuschließen. Alle Untersuchungen führten wir getrennt nach Menopausenstatus durch, um den möglichen knochenprotektiven Einfluss des Östrogens während der Prämenopause zu berücksichtigen. Die Altersverteilung der Mammakarzinom-Inzidenz unseres Kollektivs entspricht der Verteilung der aktuellen Krebsregisterdaten. (s. Altersverteilung Ergebnisteil; Krebs in Deutschland 2008) Im gematchten Kollektiv zeigten sich signifikant höhere Werte der Knochendichte gemessen mit DXA und QUS des prämenopausalen Kollektivs im Vergleich zu postmenopausalen Patientinnen und gesunden Frauen. Bei der Differenzierung nach T-Score und Z-Score der jeweiligen Parameter (QUS T-Score, Z-Score; Femoral Neck T-Score, Z-Score; Total Hip T-Score, Z-Score; L1-4 T-Score, Z-Score) und nach SI (SI [y], SI [a]) zeigten die T-Scores und SI (y) signifikante Unterschiede mit schlechteren Werten bei den postmenopausalen Frauen sowohl im Vergleich der prä- und postmenopausalen Kontrollen als auch der prä- und postmenopausalen Mammakarzinompatientinnen. Die jeweiligen Z-Scores und SI (a) konnten diesen Zusammenhang nicht darstellen. Hier zeigt sich kein Unterschied bei

der Differenzierung nach Menopausenstatus. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit dem physiologischen Verhalten des Knochenstoffwechsels während der Prämenopause unter dem knochenprotektiven Einfluss des Östrogens und der Postmenopause mit Abfall der Knochendichte unter dem natürlichen Östrogenmangel.

Im prämenopausalen Kollektiv zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Mammakarzinompatientinnen und Kontrollen bei den QUS-Werten BUA, SOS, SI (y), SI (a), T-Score und Z-Score mit durchgehend höheren Messwerten bei erkrankten Frauen, während sich dieser Unterschied bei den gemessenen DXA-Werten durchgehend nicht darstellte.

Im postmenopausalen Kollektiv zeigten sich signifikante Unterschiede bei allen gemessenen QUS-Werten (BUA, SOS, SI (a), SI (y), T-Score, Z-Score) und auch bei den DXA-Werten Femoral Neck, Femoral Neck T-Score, Femoral Neck Z-Score, Total Hip, Total Hip T-Score, Total Hip Z-Score, L1-4 und L1-4 T-Score mit durchgehend höheren Messwerten bei Vorliegen eines Mammakarzinoms. Lediglich das Ergebnis L1-4 Z-Score stellte keinen signifikanten Unterschied zwischen Brustkrebspatientinnen und Kontrollen dar.

5.2 Einfluss der Messwerte von DXA und QUS auf das Mammakarzinomrisiko

In diversen Studien wurde untersucht, ob eine erhöhte Knochendichte im Zusammenhang mit dem Auftreten von Brustkrebs steht. Dabei kamen die Autoren zu unterschiedlichen Ergebnissen. So zeigten Buist et al. in einer Studie mit 8203 postmenopausalen Frauen im durchschnittlichen Alter von 69,8 Jahren nach einem follow-up von 4 Jahren einen positiven Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Brustkrebs und der Höhe der Knochendichte. Im Verhältnis zu der unteren Quartile der BMD stieg das relative Risiko für Brustkrebs in den folgenden Quartilen auf 1,9 (1,1-3,2) in der zweiten, 1,5 (0,8-2,6) in der dritten und 1,5 (0,8-2,7) in der vierten Quartile an. (Buist 2001) Weiterhin beschäftigten sich van der Klift et al. mit der Knochendichte und dem Risiko des Mammakarzinoms in der Rotterdam-Studie. Diese in den Niederlanden durchgeführte Kohortenstudie schloss 3107 Frauen im Alter von 55 Jahren oder älter ein und führte eine DXA-Messung an Oberschenkelhals und LWS durch. Nach einem Beobachtungszeitraum von 6,5 Jahren wurden die Ergebnisse der BMD in Drittel geteilt, wobei das mittlere Drittel als

Referenzgruppe galt und das Hazard Ratio (HR) für das Auftreten von Brustkrebs berechnet. Im oberen Drittel der BMD betrug das HR 2,1 (1,1-3,7), während es sich im unteren Drittel mit HR 1,5 (0,8-2,9) nicht signifikant von der Referenzgruppe unterschied. Damit unterstützen sie die Theorie über einen Zusammenhang zwischen der Knochendichte und dem Risiko für das Auftreten von Brustkrebs. (v.d. Klift 2003) Eine weitere Studie, welche diese Theorie untermauert, wurde von Zmuda und Kollegen durchgeführt. Sie beobachteten 8905 Frauen (Altersdurchschnitt 70,6 Jahre) über 6,5 Jahre und teilten die gemessene Knochendichte in Quartile ein. Nach multivariater Analyse zeigte sich in der höchsten Quartile ein 2,7fach (1,4-5,3) höheres Risiko für Brustkrebs als in der niedrigsten Quartile der BMD. (Zmuda 2001) Zu gegensätzlichen Ergebnissen kamen Trémollières et al. Sie untersuchten 2137 junge peri- und postmenopausale Frauen in einer prospektiven Studie mit einem follow up von 13,1 Jahren. Nach multivariater Analyse ergab sich kein Zusammenhang zwischen der BMD in den ersten Jahren der Menopause und einem Risiko für die Entstehung von Brustkrebs. (Trémollières 2008)

Zu der Untersuchung des Sachverhaltes mit Hilfe der quantitativen Ultrasonometrie gibt es nur wenig Literatur. So untersuchten Hadji et al. in einer Fall-Kontroll-Studie mit 2492 Frauen (Durchschnittsalter 54,4 Jahre) die Ultraschallwerte für SOS, BUA und SI am Os calcaneus bei Mammakarzinompatientinnen und gesunden Kontrollen. Nach Durchführung einer matched pair-Analyse und multipler linearer Regressionsanalyse wurden die Patientinnen und ihre Kontrollen in Quartilen bezüglich der Ultraschallwerte unterteilt und die Odds Ratios für das Risiko eines Mammakarzinoms berechnet. Dabei zeigte sich, dass das relative Risiko für das Auftreten von Brustkrebs in der zweiten, dritten und vierten Quartile verglichen mit der niedrigsten 2,5 (1,4-4,3), 3,1 (1,8-5,3) und 4,7 (2,7-8,2) für SOS und 1,9 (1,1-3,2), 2,3 (1,3-3,9) und 2,9 (1,7-5,0) für den T-Score betrug. Mit diesen Ergebnissen unterstützen sie die These eines Zusammenhanges zwischen Mammakarzinom und erhöhter Knochendichte und konnten diesen Zusammenhang im Gegensatz zu der seit langem etablierten DXA-Methode nun auch mit der Ultrasonometrie darstellen. (Hadji 2007)

In unserer Studie wurden für die Risikoberechnung bezüglich des Auftretens eines Mammakarzinoms die Messwerte in Quartilen eingeteilt, wobei das 1. Quartil der Referenzgruppe entsprach. Dabei zeigte sich bei den prämenopausalen Probandinnen nur für SI T-Score durchgehend ein signifikanter Anstieg der

Mammakarzinomfälle in den einzelnen Quartilen. Für SI Z-Score zeigten sich nur in der 3. und 4. Quartile signifikant mehr Brustkrebsfälle, während sich bei allen anderen QUS-Parametern und allen DXA-Werten keine Signifikanz darstellte.

Bei den postmenopausalen Frauen zeigte sich durchgehend ein signifikanter Anstieg der Brustkrebserkrankung nur in allen Quartilen des SOS-Parameters. Das Risiko für ein Mammakarzinom war bei den Messwerten BUA, SI T-Score und Z-Score sowie FN Z-Score nur in der 3. und 4. Quartile erhöht, während alle anderen Werte (FN T-Score, TH T-Score und Z-Score, L1-4 T-Score und Z-Score) keine signifikante Trennung für das Risiko eines Mammakarzinoms aufzeigen konnten.

Zusammenfassend konnten die Odds Ratios der DXA-Messung sowohl bei prämenopausalen als auch bei postmenopausalen Frauen keine gute Wahrscheinlichkeitsbeurteilung zur Identifikation eines Mammakarzinoms darstellen.

Bei den QUS-Parametern zeigten die Odds Ratios eine bessere Beurteilungsmöglichkeit. Unabhängig vom Menopausenstatus zeigte sich ein Trend zu einer stärkeren Wahrscheinlichkeit zwischen der Kombination aus erhöhter Knochendichte und dem Risiko einer Brustkrebserkrankung.

Warum nur SOS eine klare Trennkraft zeigte und alle anderen QUS-Werte trotz des deutlichen Trends keine Signifikanz darstellten, bleibt unklar. Möglicherweise war die Fallzahl unserer Untersuchung zu klein, um auch unter den anderen Werten eine klare Trennkraft aufzuzeigen. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Messwerten lassen sich durch einen östrogenabhängigen Effekt nicht erklären.

5.3 Einfluss tumorspezifischer Parameter auf die DXA- und QUS-Messwerte

In einer Studie von Zmuda et al. (Zmuda 2001), die sich auch mit der Frage nach einem Einfluss tumorspezifischer Parameter auf die Knochendichte bei Mammakarzinompatientinnen beschäftigte, zeigte sich, dass Patientinnen mit erhöhter Knochendichte auch eher fortgeschrittenere Tumore entwickelten. So hatten Frauen mit hoher Knochendichte ein relatives Risiko von 5,6 (1,2-7,4) einen TNM-Stadium II-Tumor zu entwickeln im Vergleich zu dem relativen Risiko von 2,2 (1,0-4,8) für die Entstehung eines In-situ-Karzinoms oder eines TNM-Stadium I-Tumors. In dieser Studie wurde allerdings nicht weiter zwischen den einzelnen Werten der TNM-Klassifikation und den weiteren prognostisch wichtigen Parametern wie Östrogenrezeptor-Status unterteilt.

Aufgrund der Überlegung, dass Patientinnen mit erhöhter Knochendichte möglicherweise auch eher dazu neigen, prognostisch ungünstigere Tumoren zu entwickeln, untersuchten wir, ob einzelne tumorspezifische Komponenten eine Korrelation mit einer erhöhten Knochendichte aufweisen. Bei diesen Ergebnissen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Grading bei prämenopausalen Mammakarzinompatientinnen und dem T-Score L1-4. Je höher das Tumor-Grading und damit je schlechter die histologische Differenzierung war, desto höhere Werte ergaben auch die Knochendichtemessungen an der Lendenwirbelsäule. Warum dieser Zusammenhang nur für den Parameter T-Score L1-4 bei prämenopausalen Frauen galt, während alle anderen Werte nicht korrelierten, bleibt unklar. Auch unter den postmenopausalen Patientinnen bestand keine Korrelation zwischen dem histologischen Tumor-Grading und den gemessenen Knochendichtewerten. Ähnliches gilt auch für die Kombination aus Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinomen bei postmenopausalen Frauen und den Knochendichteparametern T-Score Femoral Neck und T-Score Total Hip. In der Auswertung zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen den beteiligten Faktoren mit der Aussage, dass bei Östrogenrezeptor exprimierenden Mammakarzinomen die Knochendichte gemessen am Schenkelhals erniedrigt war. Alle anderen Knochendichteparameter zeigten diesen Zusammenhang weder bei prämenopausalen noch bei postmenopausalen Mammakarzinompatientinnen. Auch dieses Ergebnis lässt sich nicht anhand der vorliegenden Daten und durch einen Östrogeneffekt erklären.

Bei allen weiteren erfassten tumorspezifischen Angaben wie Tumorstadium und Lymphknotenstatus ergab sich kein Zusammenhang zu veränderten Knochendichtewerten.

5.4 Einfluss anamnestischer Daten auf die DXA- und QUS-Messwerte

Aufgrund des dynamischen Verhaltens des Knochenstoffwechsels und seiner Abhängigkeit vom Östrogenangebot des Organismus untersuchten wir verschiedene anamnestische Parameter wie Alter, Östrogenexpositionszeit anhand Menarche und Eintritt der Menopause und Einnahme einer Hormonersatztherapie auf ihren Einfluss auf die Knochendichte. Bei all diesen Parametern zeigte sich kein Zusammenhang mit dem Auftreten von Brustkrebs. In Bezug auf das Alter konnte ein physiologisch

entsprechender Abfall mit zunehmendem Alter über alle Gruppen, entsprechend bereits vorliegender Studien (Seibel 2001), gezeigt werden. Auch bei der Betrachtung der Östrogenexpositionszeit zeigte sich keine Korrelation, wobei eine partielle Korrelation durchgeführt wurde, um den Effekt des Alters herauszurechnen, der hochsignifikant mit der endogenen Östrogenexpositionszeit korreliert. Der Zusammenhang einer HRT mit der Knochendichte konnte nicht ausgewertet werden. Es zeigte sich ein sehr inhomogenes Feld bezüglich der verwendeten Präparate und der Einnahmedauer, welche in unserem Kollektiv im Mittel unter 12 Monaten lag.

5.5 Einfluss der Mammakarzinom-Risikofaktoren auf die DXA- und QUS-Messwerte

Es gibt eine Reihe von anerkannten Risikofaktoren, die im Zusammenhang mit einem erhöhten Auftreten von Mammakarzinomen stehen. Dazu zählen genetische Komponenten, Karzinombelastung in der Eigenanamnese und der Familienanamnese, Nullipara oder späte Erstgebärende, BMI (> 35), frühe Menarche und späte Menopause, das Alter und eine Hormonersatztherapie länger als 5 Jahre. Aus diesem Grund haben wir diese Risikofaktoren und die Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoporose in unserer Erhebung mit erfragt. Es zeigten sich bei unseren Daten signifikante positive Korrelationen der Knochendichteparameter gemessen mittels DXA und QUS, wie bereits weiter oben beschrieben. Weiterhin zeigte sich eine positive Korrelation mit der familiären Brustkrebsbelastung. Diese gilt seit vielen Jahren als Risikofaktor für Brustkrebs (Colditz 1993) und wurde unter anderem schon 1996 von Tintera et al. untersucht. (Tintera 1996) Unsere Ergebnisse bestätigen, wie erwartet, diesen Zusammenhang.

Einen negativen Zusammenhang zeigte die Vorerkrankung an einer Osteoporose. Je häufiger diese in der Eigenanamnese oder auch der Familienanamnese auftrat, desto geringer war das Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit der momentanen Studienlage. So beschrieben Kuller et al. in der Study of Osteoporotic Fractures (SOF), dass Patientinnen mit Osteoporose und einer vertebrealen Fraktur ein 62%ig niedrigeres Risiko hatten (RR 0,4; KI 0,2-0,8) als Frauen ohne eine Fraktur. (Kuller 1997)

Keine Korrelation zeigte sich für die Risikofaktoren Hormonersatztherapie, die endogene Östrogenexpositionszeit und den Body Mass Index (BMI).

In Bezug zur HRT, welche ab einer Einnahmezeit von 5 Jahren als Risikofaktor diskutiert wird, konnten wir keine Analyse vornehmen. In unserem Kollektiv lag die durchschnittliche Einnahmedauer mit 12 Monaten weit unter dem risikobehafteten Zeitraum von 5 Jahren und auch die Vielfalt der verwendeten Präparate und Dosierungen erschwerte eine homogene Auswertung.

Die endogene Östrogenexpositionszeit wurde in vielen Studien als Risikofaktor für die Entwicklung eines Mammakarzinoms belegt. So gelten sowohl eine frühe Menarche und späte Menopause und damit eine lange Lebenszeitexposition von Östrogen, als auch eine hohe Östrogenkonzentration im Blut als Promotoren der Differenzierung und des Wachstums von Brustkrebszellen. (Toniolo 1995; Kuller 1997; Schindler 2005; Emons 2005) In unserer Auswertung zeigte die endogene Östrogenexpositionszeit keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von Brustkrebs. Weder in der Unterteilung nach Menopausenstatus noch über alle Gruppen hinweg ergab sich eine Korrelation.

Auch der BMI zeigte in unserer Erhebung im Gegensatz zu einigen Studien keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Risiko der Mammakarzinomentstehung. So beschrieben Chu et al. in der Cancer and Steroid Hormone Study mit 4323 Frauen (Alter 20-54 Jahre) ein bis zu dreifach höheres Risiko für postmenopausale Frauen mit einem BMI > 32,3 im Vergleich zu Frauen mit einem BMI ≤ 20. Diese Korrelation galt auch für prämenopausale Frauen, allerdings mit einer geringeren Risikoerhöhung. (Chu 1991) Ähnliche Ergebnisse beschrieben Huang et al. in einer Auswertung der Nurses' Health Study, wobei für postmenopausale Frauen mit Hüftumfang in der höchsten Quintile ein relatives Risiko für ein Mammakarzinom von 1,88 bestand im Gegensatz zu Frauen in der niedrigsten Quintile. (Huang 1999) Diese Ergebnisse konnten wir in unserer Auswertung nicht bestätigen.

5.6 Schlussfolgerung

Die hier vorliegende Studie mit der Untersuchung der Knochendichte bei Mammakarzinompatientinnen und gesunden Frauen mit DXA und QUS stellte die Frage, ob es möglich ist, anhand der Knochendichte Frauen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Brustkrebs zu entdecken und diese einem intensiveren Screening zuzuführen. Anhand der Messung mit der quantitativen Ultrasonometrie steht dafür eine schnelle, röntgenstrahlungsfreie und kostengünstige Methode zur Verfügung, die im klinischen Alltag gut zu praktizieren ist. Mit den Ergebnissen dieser

Studie kann die QUS als Screening-Untersuchung für ein Mammakarzinom nicht empfohlen werden, da die Datendichte noch zu gering ist und in unserer Analyse unter den prämenopausalen Patientinnen zwar 65% mit BUA erkannt wurden, aber nur 70% der gesunden Frauen richtig eingestuft wurden. Ähnliches gilt für postmenopausale Frauen. Hier wurden 50% der Patientinnen mit SOS erkannt und 75% der gesunden Frauen richtig eingestuft. Damit werden noch zu viele falsche Ergebnisse geliefert. Es wäre wünschenswert Studien mit größeren Fallzahlen und Longitudinalstudien durchzuführen, um den Zusammenhang zwischen der Knochendichte, vor allem der Messwerte der QUS und dem Risiko für das Auftreten eines Mammakarzinoms genauer zu untersuchen. Für Frauen mit erhöhten Messwerten der BMD und QUS-Daten scheint die Notwendigkeit eines intensiveren Brustkrebs-Screenings anhand der vorliegenden Daten wahrscheinlich, allerdings reichen die Ergebnisse nicht für eine allgemeine Empfehlung aus.

6 Zusammenfassung

6.1 Hintergrund

Das Mammakarzinom und die Osteoporose sind zwei bedeutende Erkrankungen, die aufgrund ihrer Häufigkeit eine immer größere Rolle spielen. In mehreren Studien wurde ein inverser Zusammenhang zwischen diesen Krankheiten gezeigt. Dabei wird der Östrogenstoffwechsel als ein verbindendes Element vermutet, da Östrogene sowohl in der Brust als auch im Knochenstoffwechsel eine wichtige Rolle spielen. Der postmenopausale Östrogenverlust ist ein Risikofaktor für die Osteoporose, während die kumulative Östrogenexpositionszeit als Risikoparameter für das Auftreten eines Mammakarzinoms gilt. Die DXA als etablierte Methode in der Osteoporosediagnostik wird seit einigen Jahren durch die QUS ergänzt. Mithilfe dieser beiden Methoden soll in dieser Arbeit analysiert werden, ob sich die inverse Beziehung zwischen den beiden Krankheiten in Form unterschiedlicher Messwerte darstellt. Zusätzlich wurden Tumoreigenschaften (TNM-Status, Grading, Rezeptorstatus) untersucht, um einen möglichen Zusammenhang zwischen Mammakarzinom, Östrogenen und den Ergebnissen der Knochendichtemessung sowie der Quantitativen Ultrasonometrie zu zeigen.

6.2 Material und Methoden

Die Daten wurden im Rahmen einer Querschnittstudie mit insgesamt 1422 Probandinnen erhoben. Darunter befanden sich 1184 postmenopausale Frauen (mittleres Alter 62,5 J [\pm 7J]) und 238 prämenopausale Frauen (mittleres Alter 41,8 J [\pm 6,4J]). Teilnehmerinnen mit Knochenstoffwechsel beeinflussenden Erkrankungen, Knochenstoffwechsel beeinflussenden Medikamenten oder einer osteoporotischen Fraktur wurden ausgeschlossen. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit aktueller Erstdiagnose eines Mammakarzinoms unter Erhebung aller Tumorparameter sowie gesunde Kontroll-Patientinnen. Untersucht wurden BUA, SOS und SI der QUS-Messung des Os calcaneus und die DXA-Parameter femoral neck, total hip und L1-4. Es erfolgt eine vergleichende matched pair-Analyse nach Aufteilung in Mammakarzinompatientinnen und gesunde Kontrollen mit den Match-Kriterien Menopausenstatus, Alter, Gewicht, Größe, BMI, HRT und Rauchen. Anschließend wurde mithilfe der Berechnung der Odds Ratios und einer linearen multiplen Regressionsanalyse der Zusammenhang zwischen den Messwerten und dem Auftreten eines Mammakarzinoms ermittelt.

6.3 Ergebnisse

Nach matched pair-Analyse zeigte sich, dass prämenopausale Mammakarzinompatientinnen signifikant höhere Werte bezüglich BUA, SOS, SI, QUS T-Score und QUS Z-Score aufwiesen als gesunde Frauen. Die Ergebnisse der DXA konnten keine signifikanten Unterschiede zeigen. Unter den postmenopausalen Mammakarzinompatientinnen zeigten sich signifikant höhere Werte bei der Messung von BUA, SOS, SI, QUS T-Score, Z-Score und allen DXA-Ergebnissen außer L1-4 Z-Score im Vergleich zu gesunden Patientinnen. Für die Berechnung der Odds Ratio bezüglich der Erkrankung an einem Mammakarzinom wurden die Messwerte aufsteigend in Quartile eingeteilt. Dabei konnte unter den prämenopausalen Mammakarzinompatientinnen eine Erhöhung der Krankheitsfälle für den Parameter SI (T- und Z-Score) mit ansteigenden Messergebnissen ermittelt werden. SI T-Score: 2,5 (1,0-5,8), 3,8 (1,5-9,1); SI Z-Score: 1,3 (0,4-3,4), 2,6 (1,1-6,0), 4,1 (1,7-9,7). Bei postmenopausalen Frauen ließ sich dieser Zusammenhang am besten mit SOS darstellen: 1,6 (1,0-2,4), 1,6 (1,0-2,4), 2,4 (1,6-3,5). Insgesamt zeigte sich trotz fehlender Signifikanz unter allen erhobenen Ultraschallparametern ein Trend zu höheren Werten bei Mammakarzinomerkrankung. Die schrittweise multiple Regressionsanalyse ergab bei prämenopausalen Brustkrebspatientinnen höhere BUA-Werte ($p < 0,0001$), eine positive Familienanamnese ($p < 0,001$) und eine geringere Rate an Osteoporose ($p < 0,023$). Unter postmenopausalen Frauen mit Mammakarzinom zeigten sich höhere SOS-Werte ($p < 0,017$), eine positive Familienanamnese ($p < 0,0001$) und eine geringe Rate an Osteoporose ($p < 0,0001$).

6.4 Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie untersuchte die Möglichkeit mit QUS und DXA Frauen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Brustkrebs zu entdecken. Bei Mammakarzinompatientinnen konnten höhere Messwerte der QUS gezeigt werden als bei gesunden Vergleichspatientinnen. Dieser Zusammenhang wurde in der Risikoberechnung mittels Odds Ratios und multipler linearer Regressionsanalyse bestätigt. Hier stieg das Brustkrebsrisiko in den Gruppen mit erhöhten Messwerten der Quantitativen Ultraschallsonometrie. Dieses Ergebnis konnte mit der Dualen Röntgenabsorptiometrie nicht dargestellt werden. Die erhobenen anamnestischen Parameter wie Tumoreigenschaften ergaben keinen Zusammenhang mit den Ergebnissen der Messungen.

Mit der quantitativen Ultrasonometrie steht eine schnelle, röntgenstrahlfreie und kostengünstige Untersuchungsmethode zur Verfügung. Die Ergebnisse dieser Studie können die QUS als Screeninguntersuchung für ein Mammakarzinom nicht empfehlen, da anhand der QUS 65% der prämenopausalen mit BUA erkannt und 70% der gesunden Frauen richtig eingestuft wurden. Ähnliches gilt für postmenopausale Frauen. Hier wurden 50% der Patientinnen mit SOS erkannt und 75% der gesunden Frauen richtig eingestuft. Für Frauen mit erhöhten Messwerten der BMD und QUS-Daten scheint die Notwendigkeit eines intensiveren Brustkrebsscreenings anhand der vorliegenden Daten wahrscheinlich, die Ergebnisse reichen für eine allgemeine Empfehlung nicht aus. Es müssen weitere Studien mit größeren Fallzahlen durchgeführt werden, um diesen Sachverhalt zu belegen.

7 Anhang

7.1 Anamnesefragebogen

		Patienten- Nummer
Patienten-Initialen	_ _ .	Geburtsjahr _ _ _ _
Jetzige Körpergröße	_ _ _ cm	Im Pass eingetragene Größe _ _ _ _ cm
Jetziges Körpergewicht	_ _ _ , _ kg	
Bestand einmal Übergewicht, oder Untergewicht	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	wenn ja, wie viel: ± _ _ kg
Bitte entsprechende Antwort ankreuzen:		
1.	Leiden Sie unter Rückenschmerzen z. B. beim Heben, Tragen, lange Stehen, Laufen oder Sitzen?.....Seit wann?.....	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
2.	Wurde bei Ihnen bereits eine Osteoporose festgestellt?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
3.	Wurde bei Ihnen bereits eine Osteoporoseuntersuchung vorgenommen? per Röntgengerät <input type="checkbox"/> per Ultraschall <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
4.	Haben Sie sich bei einem geringfügigen Unfall einen Knochen gebrochen? Schenkelhalsbruch <input type="checkbox"/> Wirbelkörperbruch <input type="checkbox"/> Sonstige	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
5.	Hat jemand in Ihrer näheren Verwandtschaft Osteoporose? Wer	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
	Schenkelhalsbruch <input type="checkbox"/> Wirbelkörperbruch <input type="checkbox"/> Krummer Rücken <input type="checkbox"/>	
6.	a) Haben oder hatten Sie eine Schilddrüsenüberfunktion? Über welchen Zeitraum wann	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
	b) Haben oder hatten Sie eine Schilddrüsenunterfunktion? Über welchen Zeitraum wann	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
	c) Nehmen oder nahmen Sie Schilddrüsenmedikamente ein? Welche	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
	Über welchen Zeitraum wann	
7.	Nehmen oder nahmen Sie häufiger Cortison-Präparate ein, z.B. wegen einer Allergie oder Asthma? (z.B. Prednison, Cortison, Dexamethason) Über welchen Zeitraum wann	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
	Welches Medikament Dosierung	
8.	Besteht bei Ihnen eine Milchunverträglichkeit?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
9.	Waren oder sind Sie an einer der folgenden Erkrankungen betroffen? (Entzündliche Darmerkrankungen oder Gelenkrheumatismus, Sprue)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
10.	Wurde eine Chemotherapie bei Ihnen durchgeführt? Warum und welche	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
	Über welchen Zeitraum wann	

11.	<p>Nehmen oder nahmen Sie weibliche Geschlechtshormone? (Anti-Baby-Pille ausgenommen)</p> <p>Hormontabletten <input type="checkbox"/> welche</p> <p>Hormonpflaster <input type="checkbox"/> welche</p> <p>Andere Tabletten <input type="checkbox"/> welche</p> <p>Über welchen Zeitraum wann</p>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
12.	<p>Erste Blutung mit Jahren, letzte Blutung mit Jahren</p> <p>Bestehen oder bestanden Unregelmäßigkeiten des Zyklus? Über welchen Zeitraum wann</p> <p>Hat es einmal über einen längeren Zeitraum keine Regelblutung gegeben? Über welchen Zeitraum wann</p> <p>Ist eine Gebärmutter- oder Eierstockentfernung vorgenommen worden? Gebärmutter <input type="checkbox"/> Eierstock rechts <input type="checkbox"/> Eierstock links <input type="checkbox"/></p> <p>Anzahl der Geburten Stillzeit insgesamt ca. Monate</p> <p>Hatten Sie selber Brustkrebs? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p>Hat oder hatte Ihre Großmutter, Mutter oder Schwester Brustkrebs? Wer Wann</p> <p>Hat oder hatte Ihre Großmutter, Mutter oder Schwester Dickdarmkrebs? Wer Wann</p> <p>Ist es bei Ihnen oder in Ihrer Familie (Eltern oder Geschwister) bereits zu einer Thrombose gekommen? Wer Wann</p> <p>Haben Sie zurzeit noch Hitzewallungen? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p>Ist bei Ihnen eine Fettstoffwechselstörung bekannt? Welche.....</p> <p>Ist in Ihrer Familie ein Fall von M. Alzheimer bekannt? Wer?.....</p>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
13.	<p>Medikamente, die momentan regelmäßig eingenommen werden:</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>	
14.	<p>Betreiben Sie regelmäßig Sport?</p> <p><input type="checkbox"/> ja mal pro Woche <input type="checkbox"/> nein</p>	
15.	<p>Jetziger Beruf bzw. jetzige häusliche Tätigkeit:</p> <p><input type="checkbox"/> vorwiegend sitzende Tätigkeit</p> <p><input type="checkbox"/> zeitweilig mit körperlicher Betätigung verbunden</p> <p><input type="checkbox"/> vorwiegend körperliche Tätigkeit</p>	
16.	<p>Tabak-Konsum</p> <p><input type="checkbox"/> bis 5 <input type="checkbox"/> 5-10 <input type="checkbox"/> über 10 Zigaretten o.ä. pro Tag</p> <p>Seit 19.....bzw. über ca.....Jahre <input type="checkbox"/> Exraucherin seit 19.....</p>	<input type="checkbox"/> nein, nie

7.2 **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Knochenstoffwechsel der Frau aus Hadji: Osteoporoserisiko nach adjuvanter Therapie des Mamma-Ca, Gynäkologe 2003	8
Abb. 2: Die Technik der Quantitativen Ultrasonometrie am Os calcaneus	44
Abb. 3: Messung der Durchlaufzeit zwischen den Transducern	45
Abb. 4: Frequenzspektrum des Ultraschallsignals nach dem Passieren der Ferse	46
Abb. 5: Frequenzspektrum des Ultraschallsignals nach dem Passieren von Wasser	46
Abb. 6: Gesamtdämpfung in Knochen (Os calcis) abhängig von der Frequenz	47
Abb. 7: Lunar Prodigy GE Healthcare	53
Abb. 8: Verteilung Mammakarzinom nach Alter	63

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: WHO-Definition der Osteoporose	1
Tabelle 2: Knochenumbauphasen	5
Tabelle 3: Modifizierte WHO-Klassifikation der Mammakarzinome	26
Tabelle 4: pTNM-Klassifikation des Mammakarzinoms	27
Tabelle 5: Kriterien des Gradings für das Mammakarzinom (modifiziert nach Elston und Ellis)	28
Tabelle 6: Immunreaktiver Score (IRS) nach Remmele und Stegler	29
Tabelle 7: Risikoeinteilung	31
Tabelle 8: Beschreibung des ungematchten Kollektivs	59
Tabelle 9: Beschreibung des gemachten Kollektivs	61
Tabelle 10: Häufigkeit Mamma-Ca nach Alter	63
Tabelle 11: Altersverteilung der Knochendichtewerte QUS (prämeno. Kontrollen)	64
Tabelle 12: Altersverteilung der Knochendichtewerte DXA (prämeno. Kontrollen)	64
Tabelle 13: Altersverteilung der Knochendichtewerte QUS (prämeno. Mamma-Ca)	64
Tabelle 14: Altersverteilung der Knochendichtewerte DXA (prämeno. Mamma-Ca)	64
Tabelle 15: Altersverteilung der Knochendichtewerte QUS (postmeno. Kontrollen)	65
Tabelle 16: Altersverteilung der Knochendichtewerte DXA (postmeno. Kontrollen)	65
Tabelle 17: Altersverteilung der Knochendichtewerte QUS (postmeno Mamma-Ca)	65
Tabelle 18: Altersverteilung der Knochendichtewerte DXA (postmeno. Mamma-Ca)	65
Tabelle 19: Odds Ratios für prämenopausales Mamma-Ca: BUA	67
Tabelle 20: Odds Ratios für postmenopausales Mamma-Ca: BUA	67
Tabelle 21: Odds Ratios für prämenopausales Mamma-Ca: SOS	67
Tabelle 22: Odds Ratios für postmenopausales Mamma-Ca: SOS	67
Tabelle 23: Odds Ratios für prämenopausale Mamma-Ca: T-Score Stiffness-Index QUS	68
Tabelle 24: Odds Ratios für postmenopausale Mamma-Ca: T-Score Stiffness-Index QUS	68
Tabelle 25: Odds Ratios für prämenopausale Mamma-Ca: Z-Score Stiffness-Index QUS	68
Tabelle 26: Odds Ratios für postmenopausale Mamma-Ca: Z-Score Stiffness-Index QUS	68
Tabelle 27: Odds Ratios für prämenopausales Mamma-Ca: T-Score Femoral-Neck	68
Tabelle 28: Odds Ratios für postmenopausales Mamma-Ca: T-Score Femoral-Neck	69
Tabelle 29: Odds Ratios für prämenopausales Mamma-Ca: Z-Score Femoral-Neck	69
Tabelle 30: Odds Ratios für postmenopausales Mamma-Ca: Z-Score Femoral-Neck	69
Tabelle 31: Odds Ratios für prämenopausales Mamma-Ca: T-Score Total-Hals	69
Tabelle 32: Odds Ratios für postmenopausales Mamma-Ca: T-Score Total-Hals	70
Tabelle 33: Odds Ratios für prämenopausales Mamma-Ca: Z-Score Total-Hals	70
Tabelle 34: Odds Ratios für postmenopausales Mamma-Ca: Z-Score Total-Hals	70
Tabelle 35: Odds Ratios für prämenopausales Mamma-Ca: T-Score L1-L4	70
Tabelle 36: Odds Ratios für postmenopausales Mamma-Ca: T-Score L1-L4	71
Tabelle 37: Odds Ratios für prämenopausales Mamma-Ca: Z-Score L1-L4	71
Tabelle 38: Odds Ratios für postmenopausales Mamma-Ca: Z-Score L1-L4	71
Tabelle 39: Korrelation Mamma-Ca mit anamnestischen und	

Knochendichtevariablen (prämenopausal)	72
Tabelle 40: Korrelation Mamma-Ca mit anamnestischen Variablen und Knochendichtevariablen (postmenopausal)	73
Tabelle 41: Koeffizienten im Regressionsmodel mit Faktoren für prämenopausale Mammakarzinompatientinnen	74
Tabelle 42: Koeffizienten im Regressionsmodel mit Faktoren für postmenopausale Mammakarzinompatientinnen	75
Tabelle 43: Verteilung Tumorstadien	76
Tabelle 44: Verteilung der Lymphknotenstadien	76
Tabelle 45: Verteilung des Tumorgradings	77
Tabelle 46: Korrelation von Tumorgrading mit Knochendichteparameter (prämenopausal)	77
Tabelle 47: Häufigkeit Rezeptorstatus (ER/PR) nach Menopausenstatus	78
Tabelle 48: Häufigkeit Rezeptorstatuskombination aus ER/PR nach Menopausenstatus	78
Tabelle 49: Korrelationen für ER und Knochendichteparameter (postmenopausal)	79
Tabelle 50: Endogene E2-Exposition	79

7.4 Literaturverzeichnis

Achilles+ Ultrasound Densitometer Product Information, LUNAR GmbH.

Adami HO, Zack M, Kressner U, Persson I, Berglund A, Naessén T, Bergkvist L (1990) „Hip fractures in women with breast cancer“ Am J Epidemiol, 132(5): 877-83.

Adjuvante Antikörpertherapie mit Trastuzumab, Leitlinien, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2006.

Adjuvante Chemotherapie beim Mammakarzinom, Leitlinien, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2006.

Adjuvante endokrine Therapie, Leitlinien, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2006.

AGO (2007). "Leitlinie der Organkommission "Mamma" der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.v." Zuckschwerdt-Verlag München, Wien, New York.
<http://www.ago-online.de>

Alexandersen P, de Terlizzi F, Tanko LB, Yu Æ, Bagger Z, Christiansen C (2005) „Comparison of quantitative ultrasound of the phalanges with conventional bone densitometry in healthy postmenopausal women“ Osteoporos Int 16: 1071–1078.

Baltzer J, Meerpohl HG, Bahnsen J (1999) „Praxis der gynäkologischen Onkologie – Konzepte für das differenzierte Vorgehen in Diagnostik, Therapie und Nachsorge“ Thieme Verlag Stuttgart, S. 283.

Barkmann R, Glüer C (2006) „Quantitativer Ultraschall“ Radiologe 46: 861-869.

Bartl R „Osteoporose-Prävention, Diagnostik, Therapie“ Thieme Verlag, 2001.

Bauerfeind I, Nestle-Krämling C, Untch M (2002) „Operative Therapie des Mammakarzinoms-Brusterhaltung und Rekonstruktion“ Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms-State of the Art-, M. Untch, Zuckerschwerdt Verlag München, 181-182.

Benninghoff „Anatomie Band 1: Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen“ Urban&Schwarzenberg 1994.

Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid, IR, Boonen S, Cauley, JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR (2007) „Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of postmenopausal Osteoporosis“ New England Journal of Medicine;356:1809-22.

Brem R (1998) „Computer-aided diagnosis system in mammography“ Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms – State of the Art, Untch et al., Zuckschwerdt Verlag München, S. 17-18.

Buist DS, LaCroix AZ, Barlow WE, White E, Cauley JA, Bauer DC, Weiss NS (2001) „Bone mineral density and endogenous hormones and risk of breast cancer in postmenopausal women (United States)“ Cancer Causes Control 12 (3): 213-222.

Burstein HJ, Plyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM (2004) „Ductal Carcinoma in Situ of the Breast“ N Engl J Med; 350: 1430-41.

Cauley JA, Song J, Dowsett SA, Mershon JL, Cummings SR (2007) „Risk factors for breast cancer in older women: the relative contribution of bone mineral density and other established risk factors“ Breast Cancer Res Treat.; 102(2): 181-8.

Chu SY, Lee NC, Wingo PA, Senie RT, Greenberg RS, Peterson HB (1991) „The Relationship between Body Mass and Breast Cancer among Women enrolled in the Cancer and Steroid Hormone Study“ J Clin Epidemiol Vol. 44, No. 11, 1197-1206.

Colditz GA, Willet WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner BA (1993) „Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study“ JAMA 270(13): 1548.

Cummings SR (2002) „Serum Estradiol Level & Risk of Breast Cancer during Treatment with Raloxifene“ JAMA, Vol. 287, No. 2.

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2004) „Konsensusempfehlungen zur Hormontherapie im Klimakterium und in der Postmenopause“ AWMF-Leitlinien, Frauenarzt 45 620 ff.

Deuß U (2006) „Strontiumranelat“ Evidenzbasierte Therapie der Osteoporose, W. J. Fassbender, 1. Auflage, Uni-Med Verlag AG, 88-94.

Douchi T, Yonehara Y, Kosha S, Iwamoto I, Rai Y, Sagara Y, Umekita Y (2007) „Bone mineral density in breast cancer patients with positive estrogen receptor tumor status“ Maturitas 57(3): 324.

Duda V, Schulz-Wendtland R (2005) „Mammadiagnostik – Komplementärer Einsatz aller Verfahren“ Springer Verlag.

DVO-Leitlinie (2003) Osteoporose bei postmenopausalen Frauen.

DVO-Leitlinien (2006) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr.

<http://dv-osteologie.org>

DVO-Leitlinie (2009) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose 2009.

www.dv-osteologie.org

Eiermann W, Baumeister R, de Waal JC, Fügen T, Gabka C, Höß C, Lebeau A, Lindner H, Raab G, von Rottkay P, Untch M, Würschmidt F (2001) „Interdisziplinäres Vorgehen in der Primärtherapie des Mammakarzinoms“ Manual Tumorzentrum München, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, 8. Auflage 2001, München, S.55.

Elling D (2006) „Hormontherapie des Mammakarzinoms und des DCIS, medikamentöse Therapie des Mammakarzinoms“ Uni-Med Verlag, S. 88-103.

Emons G (2005) „Sind Östrogene Karzinogene?“ Frauenarzt 47 Nr. 5.

Friedenreich CM, Courneya KS, Bryant HE (2002) „Case-Control Study of Anthropometric Measures and Breast Cancer Risk“ Int. J. Cancer: 99, 445-452.

Fromm S (2003) „Multiple lineare Regressionsanalyse - Eine Einführung für Sozialwissenschaftler mit SPSS für Windows“ Schulze G. und Baur N.: Bamberger Beiträge zur empirischen Sozialforschung. Nr. 10.

Gaisser A (2005) „Internationale Konferenz St. Gallen, 26-29-01-05: Primary Therapie of early breast Cancer“ Onkologe 11:446–456.

Gesundheitsbericht für Deutschland 1998, Robert-Koch-Institut.

Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert-Koch-Institut, Mai 2005

Glüer MG, Minne HW, Glüer CC, Lazarescu AD, Pfeifer M, Perchel FH, Fitzner R, Pollähne W, Schlotthauer T, Pospeschill M (2005) „Prospective identification of postmenopausal osteoporotic women at high vertebral fracture risk by radiography, bone densitometry, quantitative ultrasound and laboratory findings: results from the PIOS study“ J Clin Densitom. 8(4): 386-95.

Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Kainberger F, Kässmann H, Piswanger-Sölkner JC, Seifert M, Ploner F, Menzel C, Dubsy P, Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Steger G, Greil R, Marth C, Kubista E, Samonigg H, Wohlmuth P, Mittlböck M, Jakesz R; Austrian Breast and Colorectal Cancer stud Group (ABCSCG) (2008) „Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSCG-12 bone-mineral density substudy.“ *Lancet Oncol.* 9(9): 840-9.

Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, Castiglione M, Tu D, Shepherd LE, Pritchard KI, Livingston RB, Davidson NE, Norton L, Perez EA, Abrams JS, Therasse P, Palmer MJ, Pater JL (2003) „A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after 5 years of Tamoxifen therapy for early-stage breast cancer“ *N Engl J Med* 349; 19.

Grampp S (1999) „Die klinische Anwendung der Densitometrie“ *Radiologe* 39:222–227.

Hadji P (2005) „Endogene und exogene Östrogene – Einfluss auf die Veränderungen des Knochenstoffwechsels in der Postmenopause“ *Gynäkologe*; 38: 1065-1073.

Hadji P (2006) „Hormontherapie im Rahmen der Prävention der postmenopausalen Osteoporose“ *Evidenzbasierte Therapie der Osteoporose*, W. J. Fassbender, 1. Auflage, Uni-Med Verlag AG, 74-85.

Hadji P, Albert U-S, Bock K, Emons G, Gottschalk M, Hars O, Schulz K-D (1998) „Knochendichtemessung mittels Ultraschall am Os calcaneus bei Patientinnen mit manifester Osteoporose“ *Journal für Menopause*, S. 23-29.

Hadji P, Bock K, Jackisch C, Wagner U (2003) „Osteoporoserisiko nach adjuvanter Therapie des Mammakarzinoms“ *Der Gynäkologe*36: 671-681.

Hadji P, Bohnet HG, Hars O, Emons G, Duda KD (1998) „Quantitative Ultraschallsonographie (QUS) am Os calcaneus bei postmenopausalen Frauen“ *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 58 197-203.

Hadji P, Gottschalk M, Kalder M, Ziller V, Jackisch C, Wagner U (2007) „Bone mass and the risk of breast cancer. The influence of cumulative exposure to oestrogen and reproductive correlates. Results of the Marburg breast cancer and Osteoporosis trial (MABOT)“ *Maturitas* 56 (3): 312-21.

Hadji P, Hars O, Görke K, Emons G, Schulz KD (2000) „Quantitative ultrasound of the os calcis in postmenopausal women with spine and hip fracture“ *J clin Densitom.* 3(3): 233-9.

Hadji P, Wüster C, Emons G, Schulz KD (1998) „Prävention der Osteoporose - eine Herausforderung für die gynäkologische Praxis“ *Frauenarzt* 39: 1864-1877.

Hadji P, Ziller V (2006) „Diagnosekriterien der Osteoporose unter Berücksichtigung aktueller Leitlinien, Evidenzbasierte Therapie der Osteoporose“ W. J. Fassbender, 1. Auflage, Uni-Med Verlag AG, S. 32-39.

Harbeck N, Eiermann W, Engel J, Funke I, Lebeau A, Permanetter W, Untch M (2001) „Prognosefaktoren beim primären Mammakarzinom“ *Manual Mammakarzinome*, Tumorzentrum München.

Häussler B, Gothe H, Göl D, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D (2007) „Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany - the BoneEVA Study“ *Osteoporos Int* 18:77–84.

Heer M (2004) „Schwereelosigkeit/ Immobilität: Einfluss auf die Knochenphysiologie“ *J Miner Stoffwechs*; 11 (2):17-19.

Herold G (2004) „Innere Medizin“ S. 645-647.

Heywang-Köbrunner SH, Schreer I (1996) „Bildgebende Mammadiagnostik– Untersuchungstechnik, Befundmuster und Differentieladiagnostik in Mammographie, Sonographie und Kernspintomographie“ Thieme-Verlag.

<http://www.medicalsolutionsinc.com/product>

Huang Z, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Manson JAE, Rosner B, Speizer FE, Hankinson SE (1999) „Waist Circumference, Waist:Hip Ratio and Risk of Breast Cancer in the Nurses' Health Study“ Am J Epidemiol Vol. 150, No 12.

Interdisziplinäre Leitlinien für die Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms der Frau, Deutsche Krebsgesellschaft, 2004.

Issever AS, Link TM (2006) „Neue Techniken in der Osteoporosediagnostik“ Radiologe, 46: 870-880, Springer Verlag.

Jap D (2001) „Genetik der Osteoporose“ Journal für Menopause; 8 (3), 19-25.

Kann PH (2001) „Osteodensitometrie und Ultraschalluntersuchungen des Knochens – Methoden, Indikationen und Aussagekraft“ Der Orthopäde 30: 437-443.

Kimmig R, Wimberger P, Seehaus D, Hillemanns P, Hepp H (2002) „Hormonelle Substitution und Mammakarzinom“ Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms- State of the Art, M. Untch, Zuckerschwerdt Verlag München, 22-30.

Klinke R, Silbernagl S „Lehrbuch der Physiologie“ 3. Auflage, Thieme Verlag 2001.

Konsensuskonferenz Amsterdam 1996.

Krieg MA (2006) „Prediction of hip fracture risk by Quantitative Ultrasound in more than 7000 Swiss women 70 years of age: Comparison of three technologically different bone ultrasound devices in the SEMOF study“ J Bone Miner Res; 21:1457–1463.

Kruse HP (2002) „Evidenzbasierte Medizin und Ökonomie der medikamentösen Osteoporosetherapie“ Osteologie Band 11, Heft 2.

Kuller LH, Cauley JA, Lucas L, Cummings S, Browner WS (1997) „Sex steroid hormones, bone mineral density and risk of breast cancer“ Environmental Health Perspectives Vol 105 (3).

Kuller LH, Matthews KA, Meilahn EN (2000) „Estrogens and women's health: interrelation of coronary heart disease, breast cancer and osteoporosis“ Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 74 297-309.

Kudlacek S (1998) „Diagnostik der Osteoporose“ Journal für Mineralstoffwechsel 5 (4), 21-26.

Kühn T, Tio J, Himsl I, Bauerfeind I (2007) „Sentinel-Lymphknotenentfernung beim Mammakarzinom – neue Indikationen“ Gynäkologe 40:440–447.

Langenbeck U (2005) „Erb- und Umweltfaktoren in der Entstehung der Osteoporose: Wege zu Prädiktion und Prävention“ Dtsch Ärztebl 102(10): A 664-672.

Lebeau A, Nathrath W, Permanetter W (2001) „Pathomorphologie des Mammakarzinoms“ Manual Tumorzentrum München, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, 8. Auflage, München.

Manual II zur Stufe 3 Leitlinien Konsensuskonferenz Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland, Wissenschaftszentrum Bonn, 2002.

Marshman E, Streuli CH (2002) „Insulin-like growth factor and insulin-like growth factor binding proteins in mammary gland function“ Breast Cancer Res 4: 231-239.

Mc Clung MR (2001) „Wirkung von Risedronat auf das Risiko von Hüftfrakturen bei älteren Frauen“ N Engl J Med; 344: 333-40.

Meier C (2006) „Diagnostik und Therapie der Osteoporose Teil 2: Präventive und therapeutische Maßnahmen“ Schweiz Med Forum; 6: 735-744.

Missmer SA, Eliassen AH, Barbieri RL, Hankinson SE (2004) „Endogenous Estrogen, Androgen and Progesterone Concentrations and Breast Cancer risk among postmenopausal women“ Journal of National Cancer Institute, Vol 96, No. 24.

Mutschler E „Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie“ Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1996.

Nguyen TV, Center JR, Eisman JA (2000) „Association between breast cancer and bone mineral density: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study“ Maturitas 36 27-34.

Onko-chirurgische Behandlung von Mammakarzinomen, Leitlinien, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2006.

Ortmann O, König K (2005) „Hormontherapie im Klimakterium und in der Postmenopause“ Dtsch Arztebl; 102(3).

Piccart MJ, Cardoso F, Awada A, di Leo A, Gelber RD (2002) „Kontroversen in der adjuvanten systemischen Therapie des rezeptornegativen Mammakarzinoms“ Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms-State of the Art-, M. Untch, Zuckerschwerdt Verlag München, 377-385.

Prevhal S (2006) „Absorptiometrie“ Radiologe,46: 847-860.

Pschyrembel, 2002

RKI (2008) „Krebs in Deutschland 2003-2004 Häufigkeiten und Trends“ 6. überarbeitete Auflage. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister Deutschland e.V. Berlin.

San Antonio Breast Cancer Symposium 2004 (2005) „Sanftere Brustkrebs-Chirurgie“ Gyn-Depesche.

Schindler (2005) „Ovarfunktion und gynäkologische Karzinome“ Frauenarzt 46 Nr. 10.

Schott AM, Hans D, Duboef F, Dargent-Molina P, Hajri T, Bréat G, Meunier PJ (2005) „Quantitative ultrasound parameters as well as bone mineral density are better predictors of trochanteric than cervical hip fractures in elderly women. Results from the EPIDOS study“ Bone 37 858–863.

Seibel MJ (2001) „Evaluation des osteoporotischen Frakturrisikos“ Dt Ärztebl; 98: A: 1681-1689, Heft 25.

Speroff L (2003) „The Million Women Study and breast cancer“ Editorial, Maturitas 46 1-6.

Stewart A, Kumar V, Reid DM (2006) „Long-term fracture prediction by DXA and QUS: a 10-year prospective study“ J of Bone and Mineral Res Vol 21(3).

Stewart A., Kumar V, Torgerson DJ, Fraser WD, Gilbert FJ, Reid DM (2005) „Axial BMD, change in BMD and bone turnover do not predict breast cancer incidence in early postmenopausal women“ Osteoporos Int. 16(12): 1627-32.

St. Gallen Konsensuskonferenz 2003

St. Gallen Konsensuskonferenz 2005

Svane G (1998) „Stereotaxic biopsy of the breast“ Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms – State of the Art, Untch et al., Zuckschwerdt Verlag München, S. 60-66.

Toniolo PG, Levitz M, Zeleniuch-Jacquotte A, Banerjee S, Koenig KL, Shore RE, Strax P, Pasternack BS (1995) „A prospective Study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women“ J Natl Cancer Inst 87: 190-107.

Trémollières FA, Pouillès JM, Laparra J, Ribot C (2008) „Bone mineral density at menopause does not predict breast cancer incidence“ *Osteoporos Int.*

Tutera AM, Sellers TA, Potter JD, Drinkard CR, Wiesner GL, Folsom AR (1996) „Association between family history of cancer and breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status“ *Genet. Epidemiol.* 13(2): 207-21.

v.d. Klift M, de Laet C, Coebergh J, Hofman A, Pols H (2003) „Bone mineral density and risk of breast cancer: the Rotterdam Study“ *Bone* 32 211-216.

von Holst T (2005) „Hormonersatztherapie und Mammakarzinom Ist das Ende der Verunsicherung erreicht?“ *Journal Onkologie Zeitschrift online Ausgabe 08-05.*

Willburger RE, Knorth H (2003) „Osteoporose der Wirbelsäule: Therapieoption und Präventionsstrategien“ *Dtsch Ärztebl* 100: A 1120-1131, Heft 17.

Würschmidt F, Molls M (2002) „Strahlentherapie nach Mastektomie und rekonstruktiven Verfahren“ *Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms-State of the Art*, M. Untch, Zuckerschwerdt Verlag München, S. 239.

Wüster C, Engels K, Renner E, Hesch RD, Hadji P, Pourfard JY (1998) „Messwertinterpretation in der Osteodensitometrie – von Frakturschwelle und Prozenten hin zu T- und Z-Werten“ *Deutsches Ärzteblatt* 95, Heft 41.

Wüster C, Pereira-Lima J, Beck C, Götz M, Pätzold W, Brandt K, Scheidt-Nave C, Ziegler R (1995) „Quantitative Ultraschall-Densitometrie (QUS) zur Osteoporose-Risiko-Beurteilung: Referenzdaten für verschiedene Messstellen – Grenzen und Einsatzmöglichkeiten“ *Der Frauenarzt* (36), 1304-1313.

Yamazaki K, Kushida K, Ohmura A, Sano M, Inoue T (1994) „Ultrasound bone density of the os calcis in Japanese women“ *Osteoporos Int.* 4 (4): 220-5.

Zhang Y, Kiel DP, Kreger BE, Cupples LA, Ellison RC, Dorgan JF, Schatzkin A, Levy D, Felson DT (1997) „Bone mass and the risk of breast cancer among postmenopausal women“ N Engl J Med Vol 336 (9).

Ziller V, Ziller M, Hadji P (2007) „Leitliniengerechte Diagnostik und Therapie der postmenopausalen Osteoporose“ Gynäkologie, Geburtsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie, Akademos Wissenschaftsverlag, S. 4-14.

Zmuda JM, Cauley JA, Ljung BM, Bauer DC, Cummings SR, Kuller LH (2001) „Bone mass and breast cancer risk in older women: Difference by stage at diagnosis“ Journal of the National Cancer Institute, Vol 93 (12).

7.5 **Abkürzungsverzeichnis**

BAP	knochenspezifische Phosphatase
BET	brusterhaltende Therapie
BMD	Bone Mineral Density (Knochendichte)
BMI	Body Mass Index
BRCA	Breast cancer gene
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BUA	Broadband Ultrasound Attenuation (Breitbandultraschallabschwächung)
$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	Hydroxylapatit
CI	Konfidenzintervall
CMF	Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluoruracil
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DCIS	duktales Carcinoma in situ
DFT	diskrete Fourier-Transformation
DPD	Desoxypyridinolin
DVO	Dachverband Osteologie
DXA	Duale Röntgen- (X-ray) Absorptiometrie
E2	Östradiol
ER	Östrogenrezeptor
eV	Elektronenvolt
FN	femoral neck (Schenkelhals)
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin releasing Hormon
Gy	Gray (Einheit der Energiedosis)
HPF	high power field (Vergrößerung im Mikroskop)
HR-pQCT	high resolution (hochauflösend) pQCT
HRT	Hormone Replacement Therapy (Hormonerstztherapie)
IGF	Insulin like growth factor
IL	Interleukin
IRS	Immunreaktiver Score
KHK	Koronare Herzkrankheit
L1-4, L 5	Lendenwirbel 1-4, Lendenwirbel 5

LCIS	lobuläres Carcinoma in situ
LH	Luteinisierendes Hormon
LWS	Lendenwirbelsäule
MHz	Megahertz
NPY	Neuropeptid Y
n.s.	nicht signifikant
OC	Osteocalcin
OR	Odds Ratio
PICP	carboxyterminales Propeptid des Typ I Prokollagen
PINP	aminoternales Propeptid des Typ I Prokollagen
pQCT	periphere Quantitative Computertomographie
PR	Progesteronrezeptor
PYD	Pyridinolin
QCT	Quantitative Computertomographie
QUS	Quantitative Ultrasonometrie
Rem	Rad equivalent man (alte Einheit für die Äquivalentdosis infolge ionisierender Strahlung)
rhPTH	terminales Fragment des humanen Parathormons (Teriparatid)
RKI	Robert-Koch Institut
SD	Standard Deviation (Standartabweichung)
SERM	selektiver Östrogenrezeptor Modulator
SI	stiffness index (Steifigkeitsindex)
SOS	Speed of Sound (Schallleitungsgeschwindigkeit)
T 12	Thorakalwirbel 12
T-Score	Abweichung von der mittleren geschlechtsangeglichenen Norm 30-jähriger in SD
TGF	Transforming growth factor
TH	total hip
TNF	Tumor Nekrose Faktor
TRAP	Tartrat-resistente saure Phosphatase
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
WHI	World Health Initiative
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
γ -GT	gamma-Glutamyl-Transferase

Z-Score

Abweichung von der mittleren alters- und geschlechtsangeglichener Norm in SD

7.6 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren:

Adamkiewicz, Albert, Aumüller, Basler, Baum, Baumann, Becker, Boudriot, Cetin, Christiansen, Czubaiko, Eilers, Feuser, Gerdes, Gotzen, Grimm, Griss, Grundmann, Hadji, Hassan, Hertl, Hoffmann, Jungclas, Kalder, Kanngiesser, Kill, Klose, Koolmann, Krieg, Kroll, Lang, Lenz, Lill, Lohoff, Maisch, Mandrek, Mann, Moll, Müller, Mutters, Örtel, Rominger, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schrader, Seitz, Sekundo, Steiniger, Stiletto, Richter, Radsak, Renz, Remschmidt, Weihe, Weiler, Vogelmeier, Wagner, Werner, Westermann, Wulf, Wündisch

Am St. Bernward Krankenhaus Hildesheim: Hochberger, Kutta

Am Spital Zollikerberg Zürich: Kunz

7.7 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. P. Hadji, geschäftsführender Oberarzt und Leiter des Schwerpunktes gyn. Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Osteologie der Klinik für Gynäkologie, gyn. Endokrinologie und Onkologie der Philipps-Universität Marburg danke ich für die Idee und Überlassung dieser Arbeit, seine überragende Motivation und unermüdlichen Optimismus. Mit seiner hervorragenden Betreuung hat er einen großen Beitrag zum Gelingen dieser Dissertation geleistet.

Dr. Olaf Hars, Biometrisches Institut Hars, Berlin für die kompetente Unterstützung bei der Datenverarbeitung und der Auswertung. Außerdem für seine Geduld und zuverlässige sowie äußerst schnelle Hilfe bei allen anfallenden Fragen.

Dem gesamten Team des Schwerpunktes gyn. Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Osteologie der Klinik für Gynäkologie, gyn. Endokrinologie und Onkologie der Philipps-Universität Marburg für die Herzlichkeit und Freude an der Forschung, die tolle Unterstützung bei der Datenerfassung und die großartige Arbeit mit den Patientinnen. Speziell danke ich May und Volker Ziller, die jederzeit ein offenes Ohr für Fragen und Probleme hatten.

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

Meinen Eltern, die mit ihrer Liebe und Unterstützung immer hinter mir stehen.

Meinem Bruder Christian, der mir mit unendlicher Geduld bei allen technischen Fragen zur Seite stand.

7.8 Eidesstattliche Erklärung

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

**Vergleich der Ergebnisse der Knochendichte gemessen mittels Dualer Röntgen-Absorptiometrie (DXA) sowie Quantitativer Ultrasonometrie (QUS) bei Frauen mit primärem Mammakarzinom und gesunden gleichaltrigen Frauen -
Ergebnisse einer Marburger Querschnittsstudie**

an der Klinik für Gynäkologie, gyn. Endokrinologie und Onkologie der Philipps-Universität Marburg in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg 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.

Claudia Jäger

Nordhausen, den 23.7.09