

Aus dem Zentrum für Muskel- und Knochenforschung
Prof. Dr. med. Dieter Felsenberg
Klinik für Radiologische Diagnostik
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. K.-J. Wolf)
Campus Benjamin Franklin
Charité-Universitätsmedizin Berlin

Knochenanalyse durch Quantitativen Ultraschall am Calcaneus:
Ein Vergleich zweier neuer Geräte mit der etablierten Knochendichtemessung durch
Duale Röntgenabsorptiometrie und deren diskriminativer Wert hinsichtlich
osteoporotischer Wirbelfrakturen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Charité-Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

Vorgelegt von Irene Klingenberg
aus Tübingen

Referent: Prof. Dr. med. D. Felsenberg

Korreferent: Prof. Dr. med. J. Ricke

Gedruckt mit Genehmigung der Charité-Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 25.02.2005

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	3
1.1. Definition der Osteoporose	4
1.2. Epidemiologie der Osteoporose	4
1.2.1. Prävalenz der Osteoporose und T-Wert	4
1.2.2. Frakturrisiko	6
1.2.3. Prävalenz und Inzidenz osteoporotischer Frakturen	7
1.3. Diagnostik der Osteoporose.....	9
1.3.1. DXA (Duale Röntgenabsorptiometrie).....	9
1.3.2. QUS (Quantitativer Ultraschall).....	9
1.4. Arbeitsziele	13
2. Population und Methoden.....	15
2.1. Kollektiv und Recruitment	15
2.1.1. Auswahl der Probandinnen.....	15
2.1.2. Vorgehensweise des Recruitments.....	15
2.1.3. Ausschlusskriterien	16
2.2. Untersuchungsablauf	16
2.2.1. Ultraschalluntersuchungen	16
2.2.2. Knochendichtemessung (DXA).....	20
2.2.3. Röntgenaufnahmen	22
2.2.4. Fragebögen.....	25
2.2.5. Anthropometrische und klinisch anamnestische Daten.....	26
2.3. Statistik	26
3. Ergebnisse.....	27
3.1. Präzision der Ultraschallgeräte	27
3.1.1. In-vivo-Kurzzeitpräzision	27
3.1.2. In-vitro-Langzeitpräzision	28
3.2. Probandinnen.....	28
3.3. Intra- und interapparative Korrelation der Ultraschallwerte	30
3.4. Vergleich der Ultraschallergebnisse mit den DXA-Daten	33
3.5. QUS als Diskriminator für das Vorliegen osteoporotischer Wirbelfrakturen ...	35
3.6. Auswertung der anthropometrischen und klinisch anamnestischen Daten	40
4. Diskussion	43
4.1. Präzision	44
4.1.1. In-vivo-Kurzzeitpräzision	44
4.1.2. In-vitro-Langzeitpräzision	45
4.2. Vergleich der Ultraschallergebnisse.....	46
4.2.1. Intra- und interapparative Korrelation von BUA und SOS	46
4.2.2. Terzilenbildung und Kappa-scores.....	48
4.3. Vergleich der Ultraschallergebnisse mit DXA-Daten	50
4.3.1. Korrelation von BUA und SOS mit DXA	50
4.3.2. Terzilenbildung und Kappa-scores QUS/DXA.....	52
4.4. Vergleich der Ultraschalldaten mit den Röntgenaufnahmen	53
4.4.1. Frakturdiskrimination.....	53
4.4.2. Hormonersatztherapie	56
4.5. Auswertung der anthropometrischen und klinisch anamnestischen Daten	56

4.5.1. Lebensalter/Jahre seit Menopause und QUS	56
4.5.2. Anthropometrische Daten und QUS.....	58
4.5.3. Herzfrequenz und QUS.....	59
4.6. Diskussion der Einflüsse auf die Messergebnisse	60
4.6.1. Weichteile und Fersendicke	60
4.6.2. Messtemperatur	61
4.6.3. Eintauchzeit des Fußes	62
4.6.4. Präzision der Quantitativen Ultraschallgeräte	63
4.6.5. DXA-Messungen.....	63
4.7. Schlussfolgerung	65
5. Zusammenfassung	67
6. Literaturverzeichnis	69
7. Lebenslauf	80
8. Danksagung	81

5. Zusammenfassung

Osteoporose ist die häufigste systemische Skeletterkrankung weltweit. Die WHO definiert sie anhand der Knochendichtemessung per DXA. Diese misst die Flächenmineraldichte in g/cm^2 . Diverse Studien zeigten jedoch, dass die Erkrankung Osteoporose nicht nur auf einem Rückgang der Knochendichte, sondern auch auf einer Veränderung der Mikroarchitektur beruht. BUA und SOS als Parameter des Quantitativen Ultraschalls werden im Gegensatz zu BMD möglicherweise durch qualitative Veränderungen des Knochens beeinflusst. Ziel der Studie war es, an einem postmenopausalen Kollektiv von 481 weiblichen Probandinnen ($67,16 \pm 7,08$ Jahre) zwei neue calcaneale Ultraschallgeräte (UBIS 5000 und DTU-one) auf ihre Korrelation untereinander und mit DXA zu untersuchen, sowie ihren diskriminativen Wert hinsichtlich des Vorliegens osteoporotischer Wirbelfrakturen zu erfassen. Die In-vivo-Kurzzeitpräzision zeigt gute Werte für die beiden Parameter BUA und SOS (in CV SD% DTU-one: BUA:1,534, SOS:0,098; UBIS: BUA:0,578, SOS:0,177). Das Gerät UBIS zeigt zudem eine sehr gute In-vitro-Langzeitpräzision des Wertes BUA ($0,17-0,2$ CV SD%), das Gerät DTU weist gute Ergebnisse für SOS ($0,687$ CV SD%) auf. BUA des DTU ist nicht ausreichend ($4,44$ CV SD%). DTU und UBIS korrelieren moderat bis stark miteinander ($R=0,664$ bis $0,814$), eine Vergleichbarkeit der Daten im klinischen Alltag ist jedoch nicht gegeben (Median: BUA in dB/MHz : $63,45 \pm 5,14$ (UBIS) vs. $46,58 \pm 8,23$ (DTU); SOS in m/s : $1497,48 \pm 27,45$ (UBIS) vs. $1545,29 \pm 10,6$ (DTU)). Auch bei der Einteilung der Messergebnisse in ein oberes, mittleres und unteres Drittel (Terzile) zeigt sich zwischen den beiden QUS-Geräten lediglich eine schwache bis mittlere Übereinstimmung ($K=0,355-0,595$). BUA und SOS korrelieren schwach bis moderat mit den DXA-Werten, wobei die Korrelation mit dem proximalen Femur (UBIS BUA $R=0,424-0,504$; UBIS SOS $R=0,394-0,494$; DTU BUA $R=0,368-0,435$; DTU SOS $R=0,420-0,480$) durchweg höhere Ergebnisse als mit der Wirbelsäule (UBIS BUA $R=0,293-0,342$; UBIS SOS $R=0,287-0,362$; DTU BUA $R=0,242-0,313$; DTU SOS $R=0,247-0,322$) ergibt.

Die Übereinstimmung der Einordnung der Messergebnisse in ein oberes, mittleres und unteres Drittel durch QUS und total hip DXA ist schwach bis sehr schwach ($K=0,193-0,234$).

SOS beider Geräte und BUA des UBIS 5000 diskriminieren signifikant zwischen der Gruppe mit und ohne osteoporotischer Wirbelfraktur (UBIS BUA: $p=0,015$; UBIS SOS: $p=0,002$; DTU SOS $p=0,001$). Lediglich BUA des DTU-one ($p=0,253$) diskriminiert nicht zwischen den beiden Probandinnengruppen. Aufgrund der geringen Unterscheidung der Mittelwerte zwischen Probandinnen mit und ohne osteoporotische Wirbelfraktur (jeweils ohne vs. mit osteoporotischer Wirbelfraktur: UBIS BUA $63,64 \pm 5,16$ dB/MHz vs. $62,04 \pm 4,85$ dB/MHz; UBIS SOS $1498,79 \pm 27,60$ m/s vs. $1488,16 \pm 25,11$ m/s; DTU SOS $1546,79 \pm 10,56$ dB/MHz vs. $1542,37 \pm 9,96$ dB/MHz) und der Überlappung der Bereiche der Standardabweichungen, ergibt sich derzeit keine Möglichkeit der Einordnung von Einzelpersonen in Wirbelfraktur-Risikobereiche. Die individuelle Aussage der QUS-Messungen mit DTU-one und UBIS 5000 ist daher stark eingeschränkt. BUA und SOS beider Geräte korrelieren mit dem Lebensalter ($R=-0,331$ bis $-0,377$), ebenso korrelieren die BUA-Daten mit den anthropometrischen Werten Körpergröße ($0,136-0,162$) und Gewicht ($0,304-0,338$). UBIS BUA, UBIS SOS und DTU SOS korrelieren auf geringem Niveau mit der Herzfrequenz ($R=-0,99$ bis $-0,119$). Eine Korrelation hinsichtlich der Jahre seit Menopause ($R=-0,250$ bis $-0,307$) kann nur vor Korrektur auf Lebensalter ermittelt werden.

Fazit: Die Knochenanalyse durch QUS mit DTU-one und UBIS 5000 kann nicht als Ersatz für die Flächendichtemessung per DXA in der Diagnostik der Osteoporose dienen. Die beiden Verfahren messen unterschiedliche Knochenentitäten, und die Resultate sind nicht übertragbar. Auch sind die Ergebnisse zwischen DTU-one und UBIS 5000 nicht übertragbar. BUA von UBIS 5000 und SOS beider Geräte diskriminieren jedoch signifikant hinsichtlich des Vorliegens osteoporotischer Wirbelfrakturen und könnten so als Voruntersuchung vor DXA genutzt werden oder einen eigenständigen Risikofaktor bilden.

7. Lebenslauf

Irene Britta Klingenberg

Persönliche Information

Geburtsdatum: 09.02.1976

Geburtsort: Tübingen

Schulbildung

- 1982-1986 Besuch zweier Grundschulen in Baden-Württemberg und Bayern
- 1986-1993 Kurpfalz-Gymnasium Schriesheim
- 1993-1995 Werner-Heisenberg-Gymnasium Weinheim
- 1995 Abitur

Universitäten

- 1995 Beginn des Medizinstudiums an der Martin-Luther-Universität in Halle/Saale
- 1997 Wechsel an die Christian-Albrechts-Universität Kiel
- Februar 1999 Wechsel an die Freie Universität Berlin

Examina

- September 1997: Physikum
- September 1998: 1. Staatsexamen
- März 2001: 2. Staatsexamen
- Mai 2002: 3. Staatsexamen

Nach Abschluss des Studiums

- 07/03 – 10/03 Praktikum bei Booz Allen Hamilton, Unternehmensberatung
- Seit dem 01.01.03 Ärztin der Abteilung für Gastroenterologie und gastroenterologische Onkologie des Krankenhaus München Bogenhausen

8. Danksagung

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Prof. Dr. Dieter Felsenberg.

Dank auch an meine Betreuerin Frau Dr. Friederike Thomasius für ihre Korrektur der Arbeit.

Sehr verbunden fühle ich mich Frau Birthe Feilcke für die professionelle Rekrutierung der Probandinnen und die freundliche Aufnahme in ihrem Team.

Stellvertretend für das gesamte Labor des Zentrum für Muskel- und Knochenforschung bedanke ich mich sehr herzlich bei Frau Martina Kratzsch für die Messungen am Lunar Expert und die Weiterverarbeitung der Daten, sowie für die insgesamt sehr gute Zusammenarbeit.

Vielen Dank auch an Herrn Dr. Tilo Blenk für die Auswertung der Röntgenbilder und an Arndt Boshof für die Betreuung von Hardwareproblemen im Rahmen der Studie.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meinen Eltern Karin und Dieter Klingenberg, sowie bei Daniel Schmidt, Andrea Kopitzko und Karolin Knubben für ihre Freundschaft und Unterstützung.