

1. Einleitung

Die Osteoporose gilt als die häufigste metabolische Skeletterkrankung. Sie ist gekennzeichnet durch einen Rückgang der Knochenmasse und verbunden mit einer Veränderung der Makro- und Mikrostruktur des Knochens und einer verstärkten Frakturanfälligkeit.

Da der Knochenmasseverlust langsam progredient vonstatten geht, bestehen besonders hohe Anforderungen an die Präzision und Richtigkeit diagnostischer Verfahren der Osteoporose. Als Standard für die Beurteilung der Knochenmasse gilt die Messung mit Dualer Röntgenabsorptiometrie (DXA). Dieses Verfahren bewies in zahlreichen Studien eine gute Präzision und Richtigkeit [1-4], sowie gute diskriminative [5, 6] und prädiktive [7-10] Fähigkeiten für das Vorliegen und Auftreten osteoporotischer Frakturen. Die Untersuchung geht mit einer minimalen Strahlenexposition des Patienten einher [11]. Mit DXA lässt sich ausschließlich die Knochendichte bestimmen, Veränderungen der Knochenarchitektur bleiben hingegen weitgehend unentdeckt [12-14].

In der vorliegenden Arbeit wird ein neueres Verfahren zur Knochenanalyse untersucht: Der Quantitative Ultraschall stellt eine strahlungsfreie Methode zur Beurteilung von Knochengewebe dar. Seine Ergebnisse werden wahrscheinlich sowohl von quantitativen, als auch von qualitativen Veränderungen des Knochens beeinflusst.

Mit den beiden hier geprüften Geräten, DTU-one und UBIS 5000, wird jeweils der Calcaneus untersucht. Dieser eignet sich aufgrund seiner Anatomie und leichten Zugänglichkeit sehr gut für Quantitative Ultraschallmessungen. Um die Untersuchungen mit den beiden Geräten als Diagnostikum der Osteoporose sinnvoll einzusetzen, müssen eine gute Präzision, eine aussagekräftige Korrelation mit dem Standard DXA und ausreichende diskriminative und prädiktive Fähigkeiten hinsichtlich des Vorliegens und Auftretens osteoporotischer Frakturen gewährleistet sein. Diese Anforderungen an die beiden Geräte werden in der vorliegenden Querschnittsstudie an einem postmenopausalen, weiblichen Kollektiv - der Personengruppe mit einem hohen Risiko für die Erkrankung - untersucht. Der

prädiktive Wert des Quantitativen Ultraschalls hinsichtlich des Auftretens osteoporotischer Frakturen kann allerdings erst in Verlaufsuntersuchungen beurteilt werden.

1.1. Definition der Osteoporose

Die WHO definiert die Erkrankung Osteoporose folgendermaßen: „Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und mikroarchitektonische Verschlechterung von Knochengewebe charakterisiert ist, woraus im folgenden eine erhöhte Knochenbrüchigkeit resultiert“[15].

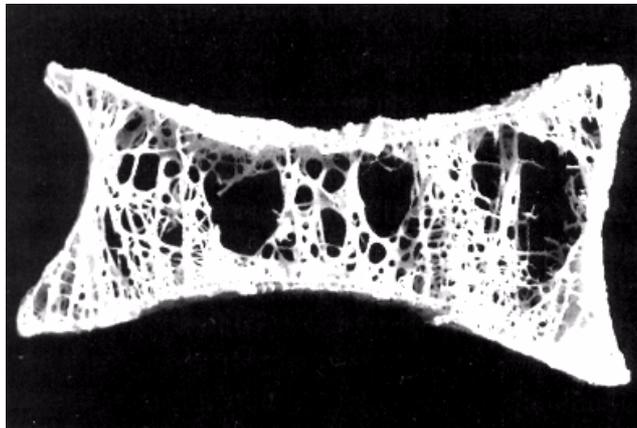


Abb. 1.1.1. Schnitt durch einen osteoporotischen Wirbelkörper nach Entfernung der organischen Knochenbestandteile

1.2. Epidemiologie der Osteoporose

1.2.1. Prävalenz der Osteoporose und T-Wert

Betroffen von Osteoporose sind vorwiegend Frauen. Laut Schätzungen der WHO sind 15% der kaukasischen Frauen in den USA als erkrankt einzuschätzen, über 65 Jahre steigt die Prävalenz sogar auf 65% [16].

Die WHO hat 1994 für die Messung des Knochenmineralgehaltes (BMD) einen Grenzwert festgelegt, bei dessen Unterschreitung die Diagnose Osteoporose gestellt wird [17]. Der Knochenmineralgehalt eines Individuums wird hierbei in Form eines sogenannten T-Wertes (T-score) ausgedrückt. Dieser T-Wert gibt an, um wieviele Standardabweichungen ein Wert vom Durchschnitt junger, gesunder Frauen

abweicht und ist daher strenggenommen nur auf das weibliche Geschlecht anwendbar. Der T-Wert wurde von der WHO für die DXA-Messungen an Wirbelsäule, proximalem Femur und Unterarm definiert. Dieser Wert wurde ursprünglich für epidemiologische Zwecke, nicht jedoch für die Diagnostik von Einzelpersonen aufgestellt.

Heutzutage werden jedoch folgende Grenzwerte auch hierfür genutzt (SD= Standardabweichung):

T-Wert < -2,5 SD:	Osteoporose
T-Wert -2,5 bis -1 SD:	Osteopenie
T-Wert >-1 SD:	Normalwert

In mehreren europäischen Studien wurden bis zu 30% der postmenopausalen Frauen (mittleres Alter 68,3 J. bzw. 65 J.) bei Knochendichtemessungen mit DXA (Oberschenkelhals und Wirbelsäule) anhand des T-scores als osteoporotisch eingestuft [18-20]. Bei der Altersklasse 85 und älter stieg die Prävalenz auf 57% [18].

Die Komplikation der Erkrankung Osteoporose ist die Fraktur.

Pro Standardabweichung Abnahme des T-scores steigt das relative Risiko für eine vertebrale Fraktur um den Faktor 1,7-2,1 [21], für eine nicht-vertebrale Fraktur (ausser Femur) um 1,5 und für proximale Femurfrakturen um 2,1 [18].

Hauptsächlich betroffen von osteoporotischen Frakturen sind die Wirbelkörper, proximales Femur, distaler Unterarm, Oberarm und Rippen [22, 23]. Aber auch andere Frakturen (z.B. Mittelhand, Handgelenk, Becken, Schlüsselbein) können als osteoporosebedingt angesehen werden [24, 25].

Bei älteren Menschen werden die meisten Frakturen mit Osteoporose und Sturz assoziiert [24].

Osteoporose ist ein multifaktorielles Geschehen. Im folgenden sind einige Faktoren aufgeführt, die zusätzlich zu Alter und Verlust der gonadalen Funktion dazu beitragen:

- genetische Prädisposition [26-28]

- physische Inaktivität [29]
- sehr geringes Körpergewicht [29-32]
- inadäquate Kalzium- [33] und Vitamin D-Aufnahme [33, 34]
- Rauchen [35, 36] und Alkoholabusus [37]

1.2.2. Frakturrisiko

Frauen tragen das doppelte Frakturrisiko von Männern [38]. Die Gründe hierfür sind vielfältig. Die sogenannte „peak bone mass“, also die höchste Knochenmasse, die ein Individuum in seinem Leben erreicht, liegt bei Frauen unter der von Männern. Der Knochendichteverlust im Alter, bei Frauen vor allem in den Jahren nach der Menopause, ist sehr viel stärker, gleichzeitig ist die Sturzwahrscheinlichkeit bei Frauen im Vergleich zu Männern erhöht [39]. Dies ist unter anderem auf die bei Frauen geringere Muskelkraft zurückzuführen [40]. Hinzu kommt noch die höhere Lebenserwartung von Frauen gegenüber Männern. Diese Faktoren sind ursächlich, dass insgesamt 75% aller osteoporotischer Frakturen Frauen betreffen. Das Risiko, eine weitere Fraktur zu erleiden, steigt für Erwachsene, die bereits eine Fraktur hatten, um 50-100% [41, 42].

Tab. 1.2.2.1. Geschätztes Lebenszeitrisiko eine Fraktur zu entwickeln bei US-kaukasischen Frauen und Männern im Alter von 50 Jahren in % [16]

Ort der Fraktur	Frauen	Männer
Proximales Femur	17,5	6,0
Wirbelkörper	15,6	5,0
Distaler Unterarm	16,0	2,5
Einer der oben genannten	39,7	13,1

Das Auftreten osteoporotischer Frakturen hängt von verschiedenen Parametern ab. Hierbei spielen skelettale genauso wie extraskelettale Faktoren eine Rolle.

Tab. 1.2.2.2. Einflussfaktoren auf osteoporotische Frakturen [16]

Skelettale Faktoren	Knochenmasse
	Knochenarchitektur
	Knochenumbau
	Knochenmaterialeigenschaften (Elastizität)
Extraskelettale Faktoren	Stürze: Häufigkeit, Typ und Schwere
	neuromuskuläre Koordination
	Weichteilgewebepolster

1.2.3. Prävalenz und Inzidenz osteoporotischer Frakturen

Die Inzidenz von Frakturen hat zwei Gipfel: in jungen Jahren ist sie bei Männern höher als bei Frauen. Im Alter steigt die Inzidenz beim weiblichen Geschlecht und erreicht für viele Frakturen das zweifache des männlichen Wertes [23, 43]. Die meisten dieser Frakturen sind auf ein geringfügiges Trauma (z.B. Fall aus dem Stand) zurückzuführen.

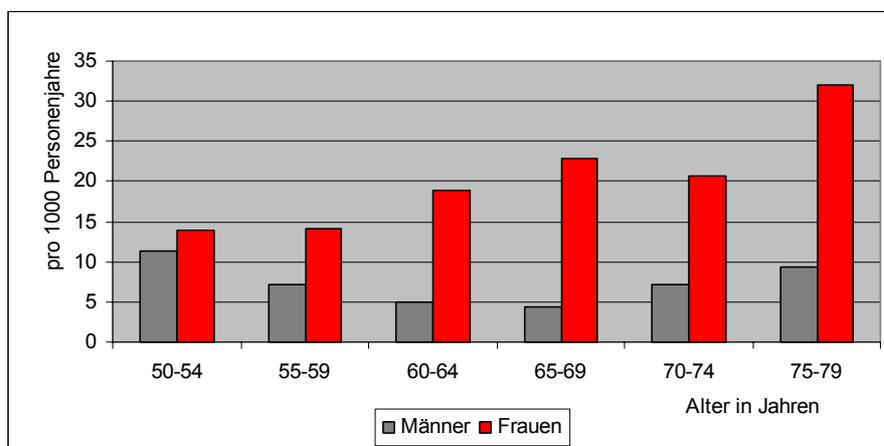


Abb. 1.2.3.1 Alters- und geschlechtsabhängige Frakturinzidenz für Extremitätenfrakturen in Europa (nach [23])

Inzidenz und Prävalenz von Frakturen variieren sehr stark zwischen geographischen Regionen. Auch in Europa tritt dieser Unterschied deutlich zutage. Die höchste Inzidenz für Frakturen des proximalen Femurs in Europa zeigte sich in Skandinavien, die höchste für Radiusfrakturen in Osteuropa, die höchste Inzidenz für Humerusfrakturen lag in Südeuropa vor [23]. Die Inzidenz dieser Frakturen in Westeuropa (einschließlich Deutschland) lag wesentlich darunter.

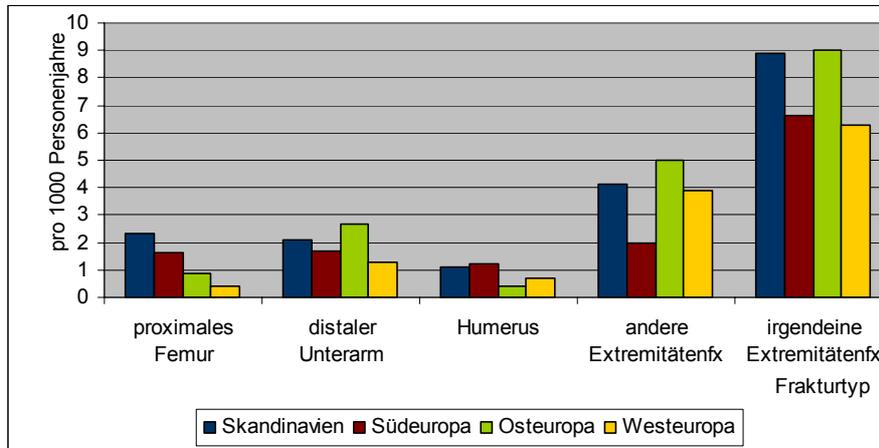


Abb. 1.2.3.2. Inzidenzen verschiedener Extremitätenfrakturen in Europa (nach [23]); Fx=Fraktur

Für vertebrale Frakturen zeigte sich in der EVOS Studie für Deutschland eine Prävalenz für Frauen zwischen 50 und 79 Jahren von 10,5 bis 18,7%, je nach Frakturdefinition [44]. Die altersstandardisierte vertebrale Frakturinzidenz beträgt in Europa 10.7/1000 Frauenjahre und 5.7/1000 Männerjahre [45].

Durch die weltweiten demographischen Veränderungen nimmt die Inzidenz der altersassoziierten Frakturen stark zu. Dies sollen die folgenden Zahlen verdeutlichen: 1990 gab es in Europa 68 Millionen Menschen, die 65 Jahre oder älter waren. In diesem Jahr wurde weltweit eine Anzahl von 1,66 Mio. proximaler Femurfrakturen verzeichnet [46]. Für das Jahr 2050 wird die Anzahl der über 65-jährigen für Europa auf 133 Millionen geschätzt, weltweit wird sogar mit einer Zahl von mehr als 1,5 Mrd. gerechnet [46]. Zusätzlich zu den demographischen Veränderungen steigt die Inzidenz für Hüftfrakturen in Europa zwischen 1,4 und 2,6% jährlich (weltweit zwischen 0,5 und 3,3%) [47] [48-51].

Die alternde Population und die steigende Frakturinzidenz könnten eine Anzahl von 8,2 Mio. proximaler Femurfrakturen im Jahr 2050 weltweit bedingen. Die meisten davon werden voraussichtlich in Asien auftreten, doch auch für Europa schätzt die Europäische Union eine Inzidenz von 972.000 proximaler Femurfrakturen für das Jahr 2050 (im Jahr 2000 noch 414.000) [52].

1.3. Diagnostik der Osteoporose

In den vergangenen Jahren wurden diverse Verfahren entwickelt, um den Knochenabbau zu quantifizieren. In der vorliegenden Studie werden zwei neuere Geräte zur Knochenanalyse durch Quantitativen Ultraschall am Calcaneus mit der herkömmlichen DXA-Messung verglichen. Es werden nur die Verfahren aufgeführt, die auch in dieser Studie verwendet werden.

1.3.1. DXA (Duale Röntgenabsorptiometrie)

Die Duale Röntgenabsorptiometrie beruht auf dem Effekt, dass die Intensität der Röntgenstrahlung beim Durchtritt durch ein Objekt abgeschwächt wird. Der Grad dieser Abschwächung kann durch einen Detektor ermittelt werden. Die Abschwächung ist abhängig von der Ordnungszahl der Atome des durchdrungenen Gewebes und von der Photonenenergie der Strahlung [53]. Diese Abschwächung ist im Knochengewebe stärker als im Weichteilgewebe. Bei der Messung durch DXA werden Röntgenstrahlen mit zwei Energieniveaus benutzt (ca. 70 und 140 keV). Die Differenz der Abschwächung zwischen Knochen- und Weichteilgewebe ist bei dem niederenergetischen Strahl wesentlich größer als bei dem höherenergetischen Strahl. Anhand der relativen Abschwächung der beiden Energieniveaus kann ein Abschwächungsprofil der knöchernen Anteile berechnet werden. Die Knochenkontur wird durch einen Konturfindungsalgorithmus bestimmt. Anschließend wird computergesteuert jedes Pixel hinsichtlich der Weichteilgewebewerte korrigiert. Durch Summation der Pixelwerte innerhalb der Knochenkontur und durch Berechnung des Mittelwertes bezogen auf die Gesamtknochenfläche wird die Flächenmineraldichte (Flächenbelegung in g/cm^2) berechnet [53, 54]. Obwohl sie allgemein als Bone Mineral Density (BMD, Knochenmineraldichte) bezeichnet wird, entspricht dieser Messwert nicht der physikalischen Dichte, die als Masse pro Volumen (g/cm^3) definiert wird.

1.3.2. QUS (Quantitativer Ultraschall)

Eine Methode, die in den letzten Jahren vermehrt Beachtung gefunden hat, ist die Knochenanalyse per Ultraschall.

Bereits 1970 konnte eine Studie zur Korrelation zwischen Ultraschallgeschwindigkeit und dem Elastizitätsmodulus (in N/m^2) von Knochengewebe veröffentlicht werden [55], es folgten In-vitro-Studien [56-58] und In-vivo-Studien [59] zum Thema Schallgeschwindigkeit und -abschwächung in spongiösem Knochen in den darauffolgenden Jahren.

Die Festigkeit eines Objektes ist abhängig von der Form des Objektes, der Menge des verwendeten Materials, dessen Materialeigenschaften und der internen Struktur (Anordnung) des Materials.

Die Architektur des spongiösen Knochens ist durch die dreidimensionale Anordnung der Trabekel bedingt. Diese lässt sich über verschiedene Parameter quantifizieren: Porosität (Knochengewebe bezogen auf das Volumen), Konnektivität (Ausmaß der Verbindungen der Trabekel) und die Orientierung der Bälkchen [60].

Ultraschall ist eine mechanische Welle, deren Form, Intensität und Geschwindigkeit durch das durchdrungene Medium verändert werden.

Bei den gängigen Quantitativen Ultraschallgeräten werden zwei Parameter bestimmt:

- (1) die Schallgeschwindigkeit durch Gewebe (Speed of Sound, SOS) in m/s
- (2) die frequenzabhängige Schallabschwächung beim Durchtritt durch Gewebe (Broadband Ultrasound Attenuation, BUA) in dB/MHz

Zu 1) Mit zwei Schallköpfen (einem Ultraschallsender und einem –empfänger), deren Abstand fixiert ist, wird die Transitzeit durch die in ein Wasserbad eingestellte Ferse im Vergleich zum Leerwert gemessen. Anhand der festgelegten Distanz bezogen auf das für den Durchtritt benötigte Zeitintervall wird die Geschwindigkeit in m/s berechnet. Dabei hängt die Geschwindigkeit in folgender Weise mit den Materialeigenschaften des durchdrungenen Gewebes zusammen:

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

v = Geschwindigkeit

E = Young's modulus in Mpa (N/m^2), Einheit der mechanischen Resistenz auf Deformation

ρ = Dichte (Masse pro Volumen in g/cm^3)

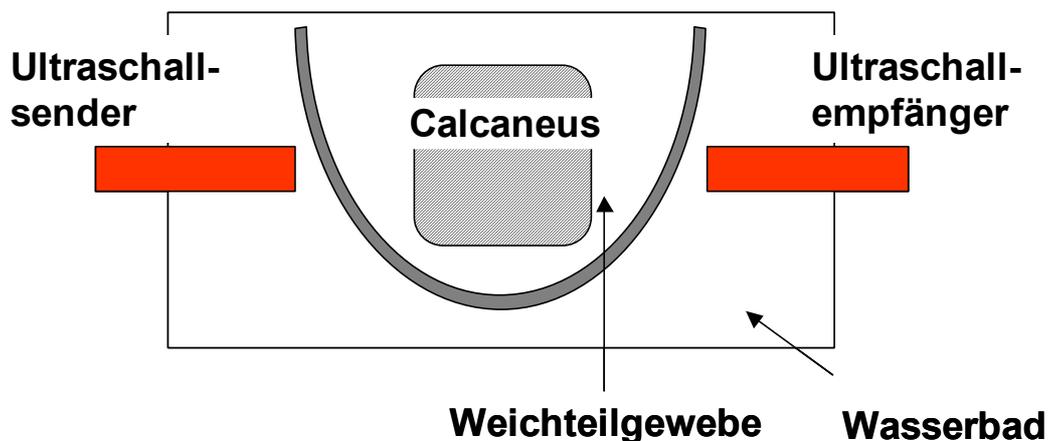


Abb. 1.3.2.1. Schematische Darstellung des Prinzips des Quantitativen Ultraschalls

Zu 2) Unter Schallabschwächung (attenuation) versteht man den Energieverlust einer Schallwelle beim Durchtritt durch Materie. Beim Durchtritt durch Knochen entsteht dieser Energieverlust vor allem durch Absorption und Streuung.

Bei der Absorption wird die Schallenergie bei der Interaktion mit Molekülen durch Reibung in Wärmeenergie umgewandelt.

Das Ausmaß der Streuung ist abhängig vom Verhältnis der Wellenlänge zu der Größe des streuenden Partikels und dessen Schallimpedanz. Die Partikel nehmen Teile der Ultraschallenergie auf und geben diese in alle Richtungen ab.

In kortikalem Knochen erfolgt die Schallabschwächung vor allem durch Absorption, in spongiösem durch Streuung [61].

In dem Frequenzbereich zwischen 100 kHz und 1000 kHz ist die Gesamtabschwächung ungefähr linear proportional zur Frequenz [61]. Daher werden bei der QUS-Messung Frequenzen in diesem Bereich verwendet. BUA ist der Wert der Steigung, wenn man die Abschwächung in einem Diagramm gegen die

Frequenz aufträgt. Die Veränderung der Schallabschwächung wird gemessen, indem man das Amplitudenspektrum eines Referenzmaterials (in diesem Fall Wasser) mit dem für das zu messende Objekt vergleicht.

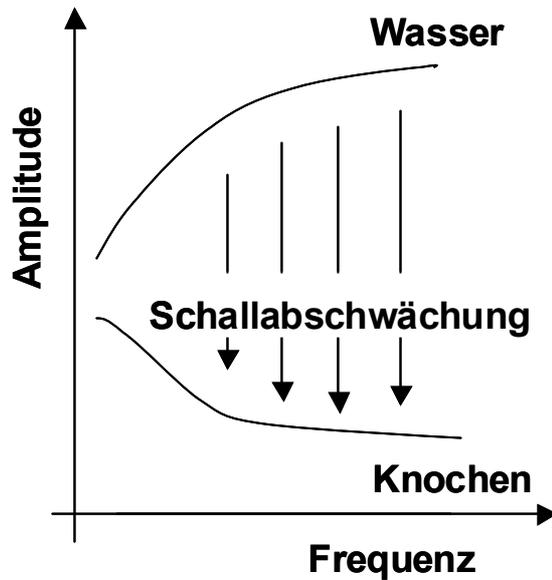


Abb. 1.3.2.2. Vereinfachte Darstellung der Schallabschwächung (Amplitude vs. Frequenz)

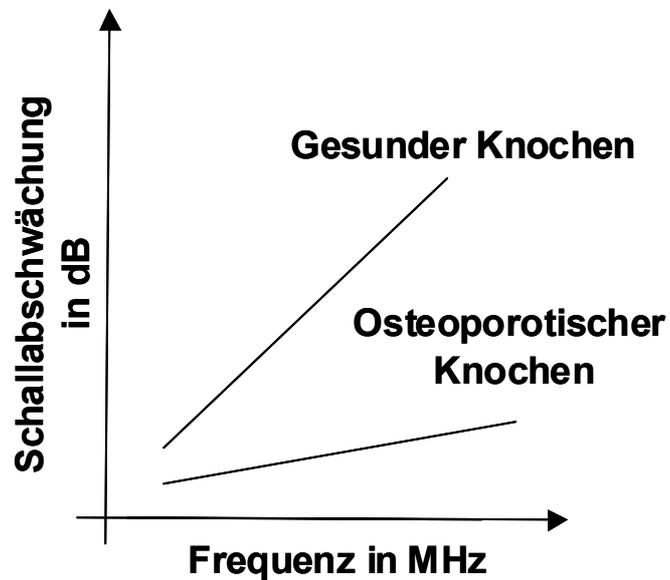


Abb. 1.3.2.3. BUA als Wert der Steigung bei Auftragung Schallabschwächung vs. Frequenz

Verschiedene In-vitro-Studien zeigten dabei gute Korrelationen zwischen BUA und der physikalischen Dichte in g/cm^3 ($r= 0,71-0,85$) [62-64] und SOS und der physikalischen Dichte ($r= 0,75$) [62].

Der Vergleich von Quantitativem Ultraschall und dem Knochenmineralgehalt am Calcaneus gemessen mit DXA zeigte ebenfalls gute Korrelationswerte für SOS zwischen 0,61 und 0,74 und für BUA zwischen 0,67 und 0,79 [65-68].

Jedoch fand sich für BUA [69, 70] und SOS [70] ein von BMD unabhängiger prädiktiver Wert hinsichtlich des Auftretens von Hüftfrakturen. Zusätzlich zeigten BUA [62] und SOS eine von BMD [14] und der physikalischen Dichte [71] unabhängige Korrelation mit Young's modulus.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass außer dem Knochenmineralgehalt und der physikalischen Dichte zusätzliche Faktoren Einfluss auf die Quantitativen Ultraschallmessungen haben.

Verschiedene Studien gaben Anhalt dafür, dass QUS abhängig von der Knochenarchitektur ist. BUA zeigte starke Abhängigkeit von der Ausrichtung der Trabekel, von dem intertrabekulären Abstand und der Konnektivität, die Schallgeschwindigkeit durch Knochen zeigte u.a. eine Korrelation mit dem intertrabekulären Abstand [12, 13].

Mit dem Quantitativen Ultraschall liegt ein Verfahren vor, das möglicherweise Zusatzinformationen über die Knochendichte hinaus liefern kann.

1.4. Arbeitsziele

Die Quantitative Ultraschallmessung ist heute an fast allen Knochen möglich. In dieser Studie werden zwei neuere Geräte zur Ultraschallmessung am Calcaneus verwendet, UBIS 5000 und DTU-one. Schon verschiedene frühere Studien beschäftigten sich mit dem Vergleich von Quantitativem Ultraschall mit DXA und den diskriminativen Fähigkeiten von QUS bezüglich osteoporotischer Frakturen. In mehrerer dieser Studien wurde jedoch ein sehr viel älteres Kollektiv untersucht [69, 72, 73] oder die Abhängigkeit von QUS und Hüft- oder nicht-vertebralen Frakturen aufgezeigt [69, 72-74]. Bei der vorliegenden Studie kam es darauf an,

postmenopausale Frauen in einer Querschnittsstudie mit den beiden oben genannten Geräten zu untersuchen und die Ergebnisse hinsichtlich der Übereinstimmung mit DXA und der diskriminativen Fähigkeiten bezüglich osteoporotischer Wirbelfrakturen zu prüfen.

Folgende Ziele der vorliegenden Arbeit werden definiert:

1. Ermittlung der Kurz- und Langzeitpräzision von DTU-one und UBIS 5000
2. Bestimmung der intra- und interapparativen Korrelation der Parameter BUA und SOS von UBIS 5000 und DTU-one
3. Darstellung der Korrelation zwischen Quantitativem Ultraschall am Calcaneus und DXA-Messungen an Wirbelsäule und proximalem Femur
4. Prüfung der Parameter BUA und SOS hinsichtlich ihres diskriminativen Wertes zur Unterscheidung von Probandinnen mit und ohne osteoporotische Wirbelfraktur
5. Ermittlung der Korrelation zwischen BUA und SOS und klinischen und anamnestischen Daten