

Klaus Brandt  
Dr. med.

## **Validität der quantitativen Ultrasonographie (QUS) am Kalkaneus im Vergleich zur Dual-Energie-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) in der Diagnose der Osteoporose und für die Prognose osteoporotischer Frakturen - Eine epidemiologische Studie im Südwesten Deutschlands**

Geboren am 31.8.1965 in Bad Pyrmont  
Reifeprüfung am 29.5.1985 in Halle / Westfalen  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1988 bis WS 1995/1996  
Physikum am 27.8.1990 an der Universität zu Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg  
Staatsexamen am 31.10.1995 an der Universität zu Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. R. Ziegler

Neben einem Verlust von Knochenmasse sollen insbesondere mikrostrukturelle Veränderungen für die Pathogenese osteoporotischer Frakturen verantwortlich sein. In diesem Kontext beschäftigt sich die Dissertation mit dem diagnostischen und prädiktiven Wert der quantitativen Ultrasonographie (QUS) im Vergleich zu der osteodensitometrischen Standardmethode der Dual-Energie-Röntgen-Absorptiometrie (DXA). Im Rahmen der europäischen Studie zur vertebrealen Osteoporose wurden hierzu Messungen an 281 Frauen und 293 Männern einer alters- und geschlechtsspezifisch stratifizierten Zufallsstichprobe 50 – 79 jähriger Probanden der Gemeinde Eppelheim bei Heidelberg durchgeführt. Bei 58 % der Frauen und 63 % der Männer war eine prospektiven Nachbeobachtung von durchschnittlich 43 Monaten möglich.

Als wesentliche, invers korrelierende Determinante der untersuchten Meßgrößen ließ sich das Lebensalter identifizieren, wobei für Männer eine paradoxe Zunahme der vertebrealen Knochendichte mit dem Lebensalter zu verzeichnen ist. Daneben erweisen sich prävalente osteoporotische Insuffizienzfrakturen bei Frauen, nicht aber bei Männern, als starke und negative Einflußgrößen der DXA und QUS. Gleichzeitig ist die Zahl gestillter Kinder negativ mit der vertebrealen Knochendichte verbunden. Bei Männern ist ein unabhängiger und negativer Einfluß des Rauchens von Zigaretten auf die Knochendichte von Lendenwirbelsäule und Oberschenkelhals und auf die vertebrale Knochendichte mit der Häufigkeit des Alkoholkonsums festzustellen. Demgegenüber ist das Körpergewicht der Probanden, und bei Frauen auch ein Diabetes mellitus (Typ II) sowie die Dauer einer hormonellen Ersatztherapie und der endogenen Östrogenexposition, positiv mit den Meßgrößen der DXA assoziiert. Außerdem zeigen sich eine schwere körperliche Arbeit vor dem 25. Lebensjahr und eine aktuelle sportliche Betätigung von mehr als einer Stunde pro Woche bei Frauen als unabhängige und positive Determinanten der femoralen Knochendichte am Oberschenkelhals.

Im Vergleich zur a-priori Wahrscheinlichkeit osteoporotischer Wirbelfrakturen, die bei acht Prozent der Frauen und fünf Prozent der Männer zu diagnostizieren waren, ist der aus der Anwendung osteodensitometrischer Verfahren resultierende diagnostische und prognostische Gewinn gering. Mit einer Sensitivität und Spezifität von mehr als 80 % erwies sich die vertebrale Knochendichte als bester Parameter, wobei die beobachteten Grenzwerte, 0,8 g/cm<sup>2</sup> bei Frauen und 0,9 g/cm<sup>2</sup> bei Männern, gut mit dem derzeit empfohlenen Kriterium zur Diagnose der Osteoporose – eine Knochendichte von mehr als zweieinhalb Standardabweichungen unterhalb eines Referenzwertes junger kaukasischer Erwachsener – in Relation zu publizierten geschlechtsspezifischen Normwerten (US-amerikanisches Referenzkollektiv für Frauen und europäisches Referenzkollektiv für Männer) übereinstimmen. Aus diesen ist bei Frauen eine Prävalenz der osteodensitometrisch definierten vertebrealen Osteoporose von 22 % und bei Männern eine von 19 % abzuleiten. Infolge der geringen

Frakturprävalenz sind die prädiktiven Werte eines positiven Tests bei beiden Geschlechtern jedoch gering, so daß sich weder die QUS noch die DXA für ein *Screening* der Allgemeinbevölkerung hinsichtlich primär- und sekundärpräventiver Maßnahmen empfehlen. Nochmals geringer ist die Differenzierungsfähigkeit der untersuchten Methoden hinsichtlich Probanden mit osteoporotischen Wirbelfrakturen und der Anamnese osteoporotischer Insuffizienzfrakturen oberhalb des 50. Lebensjahres, was den Einfluß extraskelletärer Faktoren auf das Sturzrisiko reflektieren dürfte. Hier war eine maximale Sensitivität von 70 – 74 % nur unter der gleichzeitigen Berücksichtigung der Knochendichte von Lendenwirbelsäule und Oberschenkelhals zu erzielen. Dabei ist die im Vergleich statistisch nicht signifikant geringere Diskriminationsfähigkeit der QUS weniger auf die Methode, sondern auf die Aussagekraft des Meßortes Kalkaneus zurückzuführen, da die größte Übereinstimmung zwischen den Parametern der QUS und der DXA am Kalkaneus zu beobachten ist. Außerdem führen serielle und parallele Kombinationen von DXA und QUS zu keiner verbesserten Differenzierungsfähigkeit der Methoden.

Die erarbeiteten deskriptiven Daten zur Prävalenz der Osteoporose stützen die gegenwärtigen Empfehlungen zur Diagnose einer Osteoporose, die sowohl an der vertebrealen als auch an der femoralen Knochendichte auszurichten ist, weil hierdurch fast alle Probanden mit radiologisch gesicherten Frakturen der Wirbelkörper und ein Großteil der Männer und Frauen mit prävalenten Insuffizienzfrakturen erfaßt werden. Die im Hinblick auf eine optimale Erfassung von Probanden mit osteoporotischen Wirbelfrakturen höheren Trennwerte bei Männern betonen zudem die Erfordernis geschlechtsspezifischer Referenzwerte, wohingegen die für osteoporotische Frakturen bekannten Verteilungsmuster am besten zutage treten, wenn Referenzwerte der femoralen Knochendichte am Oberschenkelhals zugrunde gelegt werden.

Und obwohl die durchgeführten longitudinalen Analysen in ihrer Aussage durch sehr kleine Fallzahlen inzidenter Frakturereignisse limitiert und deshalb nur als explorative Pilotstudie zu werten sind, erlaubt die *Broadband Ultrasound Attenuation* (BUA) als Parameter der QUS bei Frauen, ebenso wie die Messung der Knochendichte von Lendenwirbelsäule und Intertrochanter als auch die der gesamtfemorale Knochendichte eine statistisch grenzwertig signifikante Prädiktion osteoporotischer Insuffizienzfrakturen, für die sich das Frakturrisiko mit der Abnahme um eine Standardabweichung nahezu verdoppelt. Dagegen ist ein statistisch signifikant und prädiktiver Effekt nur für die femorale Knochendichte an Wards Dreieck festzustellen, der pro Abnahme um eine Standardabweichung mit einem mehr als zweifach erhöhten Frakturrisiko einhergeht. Dabei führt die serielle Verknüpfung konkreter Trennwerte der BUA mit einer erniedrigten vertebrealen Knochendichte bei Frauen zur besten Vorhersage inzidenter Frakturen, wobei der abgeleitete Trennwert ( $0,97 \text{ g/cm}^2$ ) dem derzeit empfohlenen Kriterium zur Diagnose einer Osteopenie, bezogen auf die Daten des US-amerikanischen Referenzkollektivs, entspricht. Bei Männern ließ sich eine annähernd gute Vorhersage nur durch eine deutlich erniedrigte Knochendichte am Oberschenkelhals in guter Übereinstimmung mit dem US-amerikanischen Referenzwert zur Definition einer Osteoporose bei Frauen treffen ( $0,645 \text{ g/cm}^2$ ). Letztlich müssen die gemachten Beobachtungen in größeren Studienkollektiven mit höheren Fallzahlen prospektiv validiert werden.