

Wolfgang Paetzold  
Dr. med.

### **Wertigkeit der Knochendichtemessung mittels Quantitativer Ultraschalldensitometrie (QUS) am Kalkaneus bei Osteoporose, Osteopenie und anderen metabolischen Osteopathien.**

Geboren am 15.04.1964 in Göttingen  
Reifeprüfung am 19.05.1983 in Heidelberg  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1988 bis WS 1995  
Physikum am 29.08.1990 in Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg  
Staatsexamen am 14.11.1995 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Chr. Wüster

Zwei Verfahren zur Messung der Knochendichte - Quantitativer Ultraschall (QUS) als neue Methode, und Dual X-ray absorptiometry (DXA) als etablierte Methode - wurden getestet. Sie wurden hinsichtlich ihrer Fähigkeit verglichen, zwischen Patienten mit und ohne Osteoporose zu unterscheiden, indem als Gold-Standard Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule verwendet wurden. Für die vorliegende Studie wurde anhand dieser Aufnahmen innerhalb der Osteoporosegruppe auch eine Trennung in Frakturfälle und Osteopeniefälle vorgenommen, um Aussagen über Patienten treffen zu können, die als sogenannte diagnostische Zweifelsfälle in anderen Studien nicht als eigene Gruppe untersucht wurden. Die QUS-Parameter Schallgeschwindigkeit, Speed-of-Sound (SOS), Dämpfung über mehrere Frequenzbereiche, Broadband-Ultrasound-Attenuation (BUA), sowie der daraus abgeleitete Parameter T-Stiffness bzw. T-Wert und der DXA-Parameter Bone-Mineral-Density (BMD) wurden hinsichtlich ihrer Fähigkeit untersucht, zwischen Frakturfällen, Osteopeniefällen und Gesunden zu differenzieren.

Aus einer Gesamtheit von 323 Patienten wurden 92 Frauen (31-83 Jahre) und 32 Männer (21-75 Jahre) gewählt, die sowohl eine Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule, eine DXA-Untersuchung der Lendenwirbelsäule (L2-L4-DXA-BMD) sowie eine Untersuchung des Kalkaneus mittels QUS erhalten hatten. Nach Prüfung auf Ausschlußkriterien wurden anhand der Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule Frakturpatienten, Osteopeniepatienten sowie gesunde Kontrollfälle definiert. Für alle Knochendichteparameter wurden neben der deskriptiven Statistik alterskorrigierte Mittelwerte, sowie Z-Werte der alterskorrigierten Mittelwerte berechnet. Die diagnostische Validität der DXA- und QUS-Methode wurde miteinander verglichen, indem über eine Untersuchung der Receiver-Operating-Characteristics (ROC) Sensitivität und Spezifität über alle Meßbereiche in der Area under the Curve (AUC) verrechnet wurden.

Die Berechnung des in vitro Variationskoeffizienten ergab 0,27 (+/- 0,06) für SOS, 0,98 (+/- 0,65) für BUA und 1,96% für T-Stiffness. Der in vivo Variationskoeffizient betrug 0,27% (+/- 0,1) für SOS, 1,56% (+/- 0,79%) für BUA und 1,97% für T-Stiffness. Die Testung auf Unterschiedshypothesen im Männerkollektiv zeigte, u. a. aufgrund der geringen Fallzahl ein durchgehend schlechtes Signifikanzniveau, so daß die folgenden Ergebnisse sich auf das Frauenkollektiv beziehen. DXA-BMD korrelierte signifikant mit den QUS-Parametern SOS

( $r=0,64$   $p=0,0001$ ), BUA ( $r=0,66$ ,  $p=0,0001$ ) und T-Stiffness ( $r=0,70$ ,  $p=0,0001$ ). Osteoporotische Patienten  $n=29$  waren signifikant älter als Patienten der Kontrollgruppe ( $n=63$ ): 59.4 vs 51.3 Jahre,  $p<0,001$ . Die altersangepaßten Mittelwerte der Knochendichte jeder Einzelmethode waren signifikant niedriger in der Osteoporosegruppe als in der Kontrollgruppe. In der Patientengruppe mit Frakturen reichten die altersangepaßten Mittelwerte als Z-Wert berechnet von -1,5 für SOS, T-Stiffness, T-Wert und L2-L4-DXA-BMD, über -1,4 für Z-Stiffness, -1,3 für den Z-Wert bis -1,2 für BUA. In der Untergruppe der Osteopeniker zeigten die alterskorrigierten Z-Werte folgende Rangfolge: SOS mit -1.1, T-Wert, T-Stiffness und Z-Stiffness mit - 0,8, L2-L4 DXA-BMD mit -0,5 und BUA mit - 0,3. Die Analyse der ROC-Kurven zeigte für die Untergruppe der Frakturpatienten, daß hier L2-L4-DXA-BMD genauso gut abschnitt wie SOS, T-Stiffness und BUA: Die Werte für die Area under the Curve (AUC) betragen 0,90, 0,89, 0,89 und 0,83. Die AUC-Ergebnisse der Osteopeniker-Untergruppe bestätigen, daß SOS besser abschneidet als T-Stiffness, L2-L4-DXA-BMD und BUA (0,82, 0,75, 0,70 und 0,60). Aus diesen Ergebnissen läßt sich die Schlußfolgerung ziehen, daß SOS und L2-L4-DXA-BMD die gleiche diagnostische Validität besitzen. Die AUC-Ergebnisse und alterskorrigierten Z-Werte der Mittelwerte legen nahe, daß SOS ein besserer Parameter als BUA und L2-L4-DXA-BMD ist, um Patienten mit radiologischen Zeichen der Osteopenie zu entdecken. T-Stiffness scheint am ehesten die durch DXA gemessene physikalische Entität zu repräsentieren. Unterschiedliche Reaktionen der Parameter SOS und BUA hinsichtlich der osteopenischen und der osteoporotischen Untergruppe werden diskutiert anhand der Hypothese, daß QUS nicht nur durch die Knochendichte sondern ebenfalls durch die Knochenstruktur beeinflusst wird. Die vorliegende Arbeit, sowie Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen weisen daraufhin, daß BUA und SOS sich in ihrer Reaktion auf qualitative Struktureigenschaften unterscheiden. QUS könnte daher für die Entwicklung eines differenzierten Instrumentariums zur Osteoporosediagnostik weiterentwickelt werden.

QUS ist genauso gut in der klinischen Diagnostik geeignet wie DXA zwischen osteoporotischen und gesunden Patienten zu unterscheiden. Die Methode erscheint daher als sinnvolle, weil preiswerte und strahlungsarme Ergänzung oder Alternative zur DXA-Untersuchung. Im Hinblick auf die Beurteilung des zukünftigen Frakturrisikos von klinischen Patienten sind daher weitere prospektive Studien zur Beurteilung der mittels QUS gemessenen Knochendichte als Risikoindikator wünschenswert. Weiterhin wäre es zu begrüßen, wenn durch noch differenziertere in vitro und in vivo-Untersuchungen das festgestellte unterschiedliche Verhalten der Parameter SOS und BUA bezüglich der Knochendichte und der Knochenstruktur aufgeklärt werden würde.