

**Aus der Universitäts - Frauenklinik mit Poliklinik Tübingen
Abteilung Allgemeine Geburtshilfe und Frauenheilkunde
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. h.c. mult. D. Wallwiener**

**Auswirkung der Schwangerschaft auf
die mittels Ultrasonometrie bestimmte Knochendichte**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Silke Schneider

aus

Agnetheln/Rumänien

2009

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. E. - F. Solomayer

2. Berichterstatter:

Professor Dr. S. Miller

Meiner Familie
in Liebe gewidmet

1.Einleitung	10
1.1 Osteoporose.....	10
1.1.1 Definition.....	10
1.1.2 Einteilung der Osteoporose.....	10
1.1.3 Determinanten der maximalen Knochendichte.....	12
1.1.4 Einfluss und Risikofaktoren.....	12
1.2 Verfahren der quantitativen Knochendichtemessung.....	14
1.2.1 Quantitativer Ultraschall (QUS).....	14
1.2.2 Röntgenprojektionsverfahren.....	14
1.2.3 Röntgenschnittbildverfahren.....	15
1.2.4 Magnetresonanztomographie.....	15
1.3 Der Knochen.....	15
1.3.1 Knochenaufbau.....	15
1.3.2 Physiologischer Knochenstoffwechsel.....	16
1.3.3 Knochenstoffwechsel bei Osteoporose.....	17
1.4 Schwangerschaft.....	17
1.4.1 Knochendichte und Knochenstoffwechsel in der Schwangerschaft.....	17
1.4.2 Schwangerschaftsassozierte Osteoporose.....	20
1.5 Problemstellung.....	20
1.6 Zielsetzung.....	21
2. Material und Methoden	22
2.1 Versuchsplan.....	22
2.2 Material.....	23

2.2.1	Patientenkollektiv.....	23
2.2.2	Patientenfragebogen.....	24-27
2.2.3	Messgerät.....	28
2.3	Methoden.....	30
2.3.1	Techniken / Grundlagen.....	30
2.3.1.1	Quantitativer Ultraschall/Physikalisch.....	30
2.3.1.2	Die Breitband-Ultraschalldämpfung (BUA).....	31
2.3.1.3	Die Schallgeschwindigkeit (SOS).....	32
2.3.1.4	Der Steifigkeitsindex.....	33
2.3.1.5	Referenzdaten.....	33
2.3.2	Vorgehen.....	34
2.3.2.1	Vorbereitung der Messung.....	34
2.3.2.2	Durchführung der Messung.....	35
2.3.2.3	Messergebnis.....	36
2.3.3	Statistische Methoden.....	37
3.	Ergebnisse	38
3.1	Patientenkollektiv.....	38
3.1.1	Gewichtsveränderungen und der BMI.....	39
3.1.2	Anzahl vorhergehender Geburten.....	39
3.1.3	Stillanamnese.....	40
3.1.4	Familienanamnese für Osteoporose.....	40
3.1.5	Persönliche Anamnese.....	41
3.1.5.1	Schilddrüsenerkrankungen.....	41
3.1.5.2	Ernährung und alimentäre Kalziumaufnahme.....	41

3.1.5.3	Anorexia und Phasen der Amenorrhoe.....	42
3.1.5.4	Sport und körperliche Aktivität.....	42
3.1.5.5	Nikotinkonsum.....	42
3.1.6	Medikamentenanamnese.....	42
3.1.6.1	Systemische Glukokortikoidtherapie in der Anamnese.....	42
3.1.6.2	Aktuelle Medikation.....	43
3.2	Messung der Knochendichte.....	43
3.2.1	Entwicklung der Messwerte.....	44
3.3	Untersuchung der Entwicklung verschiedener Messparameter im Hinblick auf anamnestisch relevante Daten.....	45
3.3.1	p-Werte.....	45
3.3.1.1	Auswirkung des Stillens.....	46
3.3.1.2	Auswirkung einer positiven Familienanamnese für Osteoporose.....	46
3.3.1.3	Auswirkung einer vorangegangenen systemischen Glukokortikoidtherapie.....	46
3.3.1.4	Auswirkung des Nikotinkonsums.....	46
3.3.1.5	Auswirkung körperlicher Aktivität.....	47
3.3.1.6	Auswirkung der Ernährung.....	47
3.3.1.7	Auswirkung einer Geminigravidität.....	47
3.3.1.8	Auswirkung des BMI.....	47
4.	Diskussion	48
5.	Zusammenfassung	58

6.	Abkürzungen	60
7.	Literaturverzeichnis	61
8.	Danksagung	70
9.	Lebenslauf	71

<i>Abbildung 1</i>	<i>Calciumhomöostase in der Schwangerschaft</i>	18
<i>Abbildung 2</i>	<i>Calciumhomöostase in der Stillzeit</i>	19
<i>Abbildung 3</i>	<i>Schema der Messanordnung</i>	29
<i>Abbildung 4</i>	<i>Bestimmung der BUA (Breitband-Ultraschallabschwächung)</i>	32
<i>Abbildung 5</i>	<i>Photo des Messgerätes</i>	34
<i>Abbildung 6</i>	<i>Wellenformen während der Messung</i>	35
<i>Abbildung 7</i>	<i>Messgraphik</i>	36

<i>Tabelle 1</i>	<i>Ein- und Ausschlusskriterien</i>	<i>23</i>
<i>Tabelle 2</i>	<i>Übersicht über Alter und Schwangerschaftswochen im Beobachtungszeitraum</i>	<i>38</i>
<i>Tabelle 3</i>	<i>Übersicht über Gewicht und BMI</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 4</i>	<i>Übersicht über die Anzahl vorhergehender Geburten</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 5</i>	<i>Übersicht über die Stillanamnese</i>	<i>40</i>
<i>Tabelle 6</i>	<i>Übersicht über die Familienanamnese für Osteoporose</i>	<i>40</i>
<i>Tabelle 7</i>	<i>Übersicht über Schilddrüsenfunktionsstörungen In der Anamnese</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 8</i>	<i>Übersicht über den Nikotinkonsum</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 9</i>	<i>Entwicklung der Messwerte im Beobachtungszeitraum</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 10</i>	<i>Übersicht über die p-Werte</i>	<i>45</i>

1. Einleitung

1.1 Osteoporose

1.1.1 Definition

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, welche durch zwei Elemente charakterisiert ist: die Verminderung der Knochenmasse einerseits und die Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochens andererseits. Dies führt zu einer verminderten Festigkeit des Knochens mit entsprechend erhöhter Frakturneigung.¹⁷

Die operationale Arbeitsdefinition der Osteoporose durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) basiert auf einer Reduktion der Knochenmasse in der Zweienergie - Röntgenabsorptiometrie (DXA) von $> 2,5$ Standardabweichungen (SD) gegenüber gleichgeschlechtlichen jungen Erwachsenen (T-Score)⁴

1.1.2 Einteilung der Osteoporose

Die Osteoporose kann nach verschiedenen Gesichtspunkten eingeteilt werden:

1. Einteilung nach der Ätiologie in eine primäre / idiopathische und eine sekundäre Form. Zu der primären Form gehören die postmenopausale und die senile Osteoporose. Sekundäre Osteoporosen sind auf eine bestimmte Grunderkrankung zurückzuführen. Sie umfassen nur fünf Prozent aller Osteoporose- Fälle, sind aber für 20 % der osteoporosebedingten Frakturen verantwortlich. Die Ursache einer sekundären Osteoporose kann endokrinologischer, hämatologischer, gastroenterologisch / alimentärer, nephrologischer, rheumatologisch/ immunologischer oder medikamentös/ toxischer Natur sein.

2. Einteilung nach Alter und Geschlecht. Hierbei unterscheidet man die idiopathisch juvenile Osteoporose, die idiopathische Osteoporose junger Erwachsener, die postmenopausale (Typ I) Osteoporose und die senile (Typ II) Osteoporose.

Typ I stellt dabei die häufigste Form dar. Sie tritt als Folge der nachlassenden Ovarfunktion und des damit abfallenden Östrogenspiegels auf.

3. Einteilung nach dem Schweregrad: Hierbei unterscheidet man zwischen normal mineralisiertem Knochen, Osteopenie (entspricht einem Knochendichtewert zwischen - 1 bis - 2,5 SD des T- Scores), präklinischer Osteoporose (Knochendichtewert < - 2,5 SD des T-Scores ohne Frakturen) und manifester Osteoporose (Knochendichtewert < - 2,5 SD des T-Scores mit osteoporosebedingten Frakturen).

4. Einteilung nach der Ausdehnung. Hierbei unterscheidet man zwischen lokalisierten und den klassischen, generalisierten Formen. Beispiele für eine lokalisierte Form sind die Inaktivitätsosteoporose von Extremitäten, der Morbus Sudeck oder die transiente Osteoporose. Letztere wurde erstmals bei Schwangeren im Bereich der Hüfte beschrieben.⁹

Das Risiko einer Frau im Laufe ihres Lebens eine osteoporotische Fraktur zu erleiden, entspricht ihrem kombinierten Risiko an einem Mamma-, Uterus- oder Ovarialkarzinom zu erkranken.⁵⁰

Osteoporotische Frakturen stellen weltweit ein schwerwiegendes Gesundheitsproblem dar, da sie die Lebensqualität Betroffener beträchtlich einschränken und durch Bettlägrigkeit zu einer relevanten Mortalität bei älteren Menschen führen.¹⁴

Die sozioökonomische Bedeutung der Osteoporose ist ebenfalls enorm. In Deutschland werden jährlich allein zur Behandlung von Schenkelhalsfrakturen 2-4 Milliarden Euro ausgegeben.⁵⁹ Da die Osteoporose keine Frühwarn-Symptome hat und damit häufig erst mit Eintreten der ersten Fraktur diagnostiziert wird, kommt der Definition von Risikofaktoren und nachfolgend der Zuführung von speziell gefährdeten Patienten zu nichtinvasiven Früherkennungsuntersuchungen, sowie zu einer adäquaten Therapie, eine wichtige Rolle zu.

Da heute wirksame Therapeutika zur Verfügung stehen, welche die Frakturnrate effektiv senken, sollten die Möglichkeiten, die einem eine frühzeitige Diagnostik bietet, auch genutzt werden.

1.1.3 Determinanten der maximalen Knochenmasse (peak bone mass)

Das Skelett erreicht die maximale Knochendichte (peak bone mass) zwischen dem 25. und 30. Lebensjahr. Nach dem 30. Lebensjahr setzt eine negative Knochenbilanz ein, bei der unabhängig vom Geschlecht durchschnittlich 1% an Knochenmasse pro Jahr verloren geht. Bei postmenopausalen Frauen steigt, mit Abfall des Östrogenspiegels, der Verlust an Knochen bis auf 4% pro Jahr. Das Risiko an Osteoporose zu erkranken hängt sowohl von der maximalen Knochendichte im Jugendalter als auch von der Knochenverlustrate im Erwachsenenalter ab.⁸ Daher spielen alle Faktoren, die auf eine dieser Komponenten einwirken, eine Rolle bei der Entstehung der Osteoporose. Zu diesen Faktoren, die auch in dem von uns verwendeten Patienten-Fragebogen berücksichtigt wurden, zählen:

1.1.4 Einfluss- und Risikofaktoren

Nicht bzw. nur wenig modifizierbare Risikofaktoren:

- **Geschlecht:** Mit Beginn der Menopause und dem Abfall der Östrogenproduktion steigt bei der Frau das Risiko für Osteoporose und Frakturen kontinuierlich. Beim Mann nimmt das Frakturrisiko nach dem 75. Lebensjahr stetig zu.⁸ Schätzungsweise 75 % des Knochenschwundes bei der Frau postmenopausal sind auf den Östrogen-Mangel zurückzuführen.⁵² Nach dem 50. Lebensjahr ist die Wahrscheinlichkeit einer Frau eine Wirbelkörper- oder eine Hüftfraktur zu erleiden drei mal größer als die eines Mannes. Die Wahrscheinlichkeit einer Schenkelhalsfraktur ist sogar sechs mal grösser.⁴⁹
- **Alter:** Zwischen dem 30. und 35. Lebensjahr ist der Knochenumbau ausgeglichen. Danach setzt der genetisch vorprogrammierte Knochenschwund ein. Nach dem 35. Lebensjahr verlieren wir durchschnittlich 1 % Knochenmasse pro Jahr.⁸ Bei der hier durchgeführten Studie wurde der gemessene Knochendichte-Wert mit einem Kollektiv gleichen Alters und Geschlechts verglichen, was im Z-Score ausgedrückt wurde.

- Rasse: eine niedrige Knochendichte scheint bei allen verschiedenen ethnischen Gruppen Frakturen vorhersagen zu können.^{15,7} Afro-Amerikanische Frauen haben jedoch ein wesentlich geringeres Risiko als kaukasische Frauen eine Schenkelhals-Fraktur zu erleiden.⁴⁹ Ursächlich hierfür scheint neben einer höheren peak bone mass auch die geringere Knochenverlustrate nach der Menopause zu sein.^{26,48,16}
- Vererbung / positive Familienanamnese:²⁹
z. B. durch Vitamin D-Rezeptor.-Polymorphismen²⁴, Östrogen-Rezeptor-Polymorphismen^{66,80,2} oder Polymorphismen des Gens für Kollagen Typ I-alpha-1, einem Knochenmatrix-Protein⁷¹
Östrogenmangelsituationen wie z. B. eine frühe Menopause, die Ovariectomie, Phasen der Amenorrhö oder Oligomenorrhö sowie eine Hyperprolaktinämie.^{6,37}
- Sonstige Erkrankungen: endokrinologischer (Hypogonadismus, Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus, M. Cushing, Diabetes mellitus), hämatologischer (Multiples Myelom, CML),gastroenterologisch / alimentärer (Malabsorptions-Syndrome, chronisch inflammatorische Darmerkrankungen.)¹⁰, nephrologischer (chronische Niereninsuffizienz), rheumatologisch / immunologischer oder medikamentös / toxischer (Glukokortikoide, Antikoagulantien, Antiepileptika) Natur.
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Frakturen in der eigenen Anamnese^{79,81}

Durch die Lebensführung modifizierbare Risikofaktoren:

- Fehlernährung: Ungenügende Kalziumzufuhr^{62,33} oder übermäßiger Genuss von Kaffee und Phosphatbindern.⁶⁵
- Chronische Inaktivität⁶² , geringe Sonnenexposition
- Niedriges Körpergewicht^{13,19,3,79}
- Zigarettenrauchen^{79,45}
- Medikamente z. B. Glukokortikoide, Antiepileptika, Benzodiazepine und Heparin.

1.2 Verfahren der quantitativen Knochendichtemessung

Verfahren zur nichtinvasiven quantitativen Messung des Knochenstatus umfassen:⁴⁷

1. Den quantitativen Ultraschall (QUS)
2. Röntgenprojektionstechniken, wie die Zweienergie-Röntgenabsorptiometrie (DXA)
3. Röntgenschnittbildverfahren wie die quantitative Computertomographie (QCT), die periphere QCT (pQCT) und hochauflösende pQCT
4. Die quantitative Magnetresonanztomographie (MRT).

1.2.1 Quantitativer Ultraschall (QUS)

Bei der Messung der Knochendichte mittels QUS handelt es sich um ein neueres Verfahren, dessen Vorteile vor allem in dem völligen Fehlen ionisierender Strahlung liegen. Des Weiteren sind die Geräte leicht transportabel und die Anschaffungskosten im Vergleich zu anderen Methoden gering²⁵

Das Verfahren kommt typischerweise am Kalkaneus zum Einsatz. Aber auch Tibia, Patella, Radius und die Phalangen können als Messort fungieren. Der Kalkaneus gehört mit seinem hohen trabekulären Knochenanteil zu den geeignetsten Messorten am peripheren Skelett⁷⁶, des weiteren ist der Weichteilmantel hier eher gering ausgebildet und der zu messende Knochen ist leicht zugänglich.

1.2.2 Röntgenprojektionsverfahren:

Röntgenbasierte Verfahren beruhen auf dem Prinzip der Schwächung der Röntgenstrahlen durch photoelektrische Absorption und Streuung. Die Schwächung der Strahlung pro Wegstrecke kann als materialspezifischer Parameter (Schwächungskoeffizient) beschrieben werden.⁵

Die Zweienergie - Röntgenabsorptiometrie (DXA) ist die Referenzmethode bei der Bestimmung der Knochendichte mittels nichtinvasiver Techniken.

Sie wurde 1987 eingeführt. Mit der DXA wurde auch eine erhebliche Heterogenität der Messwerte innerhalb des Skelettsystems nachgewiesen.¹

Dies führt dazu, dass bei Anwendung der WHO-Definition der Osteoporose, je nach Messort unterschiedliche Risikogruppen ausgewählt werden.

1.2.3 Röntgenschnittbildverfahren

Bei den Röntgenschnittbildverfahren (Computertomographie) wird ein Querschnittsbild durch Messung der Absorption aus mehreren Projektionen gewonnen. Im Gegensatz zu den Projektionsverfahren lässt sich hierbei die volumetrische Knochendichte (g / cm^3) bestimmen. Zusätzlich ist eine getrennte Beurteilung des trabekulären und kortikalen Knochenkompartimentes möglich.⁴⁷

1.2.4 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT basiert auf der Anregung und Relaxation der Protonen in einem starken Magnetfeld. Wie der QUS beinhaltet sie ebenfalls keine Strahlenbelastung. Des Weiteren hat sie eine hohe Auflösung. Es wurde gezeigt, dass die mit der hochauflösenden MRT bestimmten Strukturparameter eine hohe Korrelation mit der Histomorphometrie und mit der biomechanischen Festigkeit trabekulärer Knochenproben aufweisen.^{46,75}

1.3 Der Knochen

Das Skelett macht 15 % des Körpergewichtes aus. Es hat drei wesentliche Aufgaben zu erfüllen:

- Stütz- und Fortbewegungsfunktion
- Schutzfunktion
- Mineraldepotfunktion

99% des gesamten Kalziums (1-1,5 kg als Hydroxylapatit) sind im Knochen gespeichert.

1.3.1 Knochenaufbau

Der Knochen ist ein bauliches Meisterwerk. Er verfügt über zwei mechanische Eigenschaften , nämlich Belastbarkeit und Elastizität.

Es gibt zwei verschiedene Knochentypen.

1. Die Kortikalis (Kompakta): Sie bildet die äußere Schicht der Knochen, ist sehr dicht und weist eine niedrige Knochenumbaurate auf. Sie findet sich vor allem im Bereich der langen Röhrenknochen. Die Kortikalis der langen Röhrenknochen ist aus Osteonen (parallel zur Längsrichtung der Diaphyse angeordnete Knochenzylindern) aufgebaut.
2. Die Spongiosa (trabekulärer Knochen): Sie ist wie ein Schwamm aufgebaut, der von einer festen Hülle umgeben ist. Die Knochenbälkchen sind exakt entlang der Belastungslinien ausgerichtet. Je dichter die Verknüpfungspunkte der Bälkchen liegen, desto stabiler ist der Knochen. Trabekulärer Knochen findet sich vor allem im Bereich des axialen Skelettes (Wirbelsäule, proximales Femur, Rippen, Schädel, Becken). Die Knochenumbaurate und die Knochenoberfläche sind in diesem Bereich höher als im Bereich der Kortikalis. Die Spongiosa ist daher gegenüber Knochenschwund empfänglicher. Der Anteil an trabekulärem Knochen variiert in unterschiedlichen Skelettarealen. Der Anteil im Bereich der Lendenwirbelsäule liegt bei 75%, im Bereich der Ferse bei 70%, 50-75% im Bereich des proximalen Femurs aber nur 5% im Bereich der Radiusmitte.

1.3.2 Physiologischer Knochenstoffwechsel

Der Knochen ist ein dynamisches, stark vaskularisiertes Organ mit hoher Stoffwechselaktivität. Er wird ständig umgebaut und den wechselnden Bedürfnissen angepasst. Dieses ständige „remodelling“ dient nicht nur dem Ersatz alten Knochengewebes, sondern auch der Kalziummobilisation im Rahmen der Kalziumhomöostase, der Adaptation an neue Belastungsanforderungen und der Reparatur beschädigten Knochens.

Drei verschiedene Zelltypen sind an diesen Umbauvorgängen beteiligt:

- Die Osteoblasten: Sie sezernieren neue Knochenmatrix, insbesondere Kollagen Typ I, Osteocalcin, Osteonectin und Bone Morphogenic Protein (BMP). Sie verfügen über Östrognerzeptoren.
- Die Osteoklasten: Sie bauen alten, schwachen Knochen mit Hilfe proteolytischer Enzyme ab. Ihre Aktivierung wird durch verschiedene

Hormone (Parathormon, Schilddrüsenhormone, Östrogen, Leptin) und Wachstumsfaktoren gesteuert. Sie verfügen ebenfalls über Östrogenrezeptoren, wobei Östrogen eine Aktivierung der Osteoklasten unterdrückt.^{20,54}

- Osteozyten: Hierbei handelt es sich um Osteoblasten, die in das Kochengewebe miteingebaut wurden. Sie liegen in Lakunen und sind durch Kanälchen untereinander verbunden. Ihre Funktion ist der Transport von anorganischen und organischen Stoffen im Knocheninneren. Sie registrieren den Muskelzug am Knochen und geben diese Signale an die auf der Knochenoberfläche liegenden Baueinheiten weiter.

1.3.3 Knochenstoffwechsel bei Osteoporose

Die Umbauvorgänge am Knochen spielen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der Osteoporose. Diese entsteht dann, wenn über eine längere Zeit mehr Knochen abgebaut als erneuert wird. Die Umbauaktivität spiegelt sich in der Kalziumausscheidung und in den Abbauprodukten des Kollagens im Urin wieder.

1.4 Schwangerschaft

Im Jahr 2005 wurden in der BRD 686 000 Kinder lebend geboren.⁶⁹ Die Umstellungen des Körpers der Schwangeren sind vielfältig. Neben den physiologischen Veränderungen im Herz- / Kreislauf- und Hormonsystem kann es auch zu pathologischen Veränderungen kommen.

1.4.1 Knochendichte und Knochenstoffwechsel in der Schwangerschaft

Der Mineralhaushalt der Schwangeren muss sich auf den veränderten Bedarf an Calcium während der Schwangerschaft einstellen. Fetus und Plazenta entziehen dem mütterlichen Kreislauf Calcium, damit das sich entwickelnde fetale Skelett mineralisiert werden kann. In der Stillzeit muss der mütterliche Organismus ebenfalls genügend Calcium für die Muttermilch bereitstellen.

Folgende Anpassungsmöglichkeiten sind denkbar:

- erhöhte exogene Zufuhr an Mineralien über die Nahrung
- gesteigerte intestinale Absorption
- Bereitstellung von Mineralien aus dem mütterlichen Knochen
- gesteigerte renale Retention von Mineralien

Die Anpassungsmechanismen unterscheiden sich in der Schwangerschaft und Stillzeit: ⁶¹

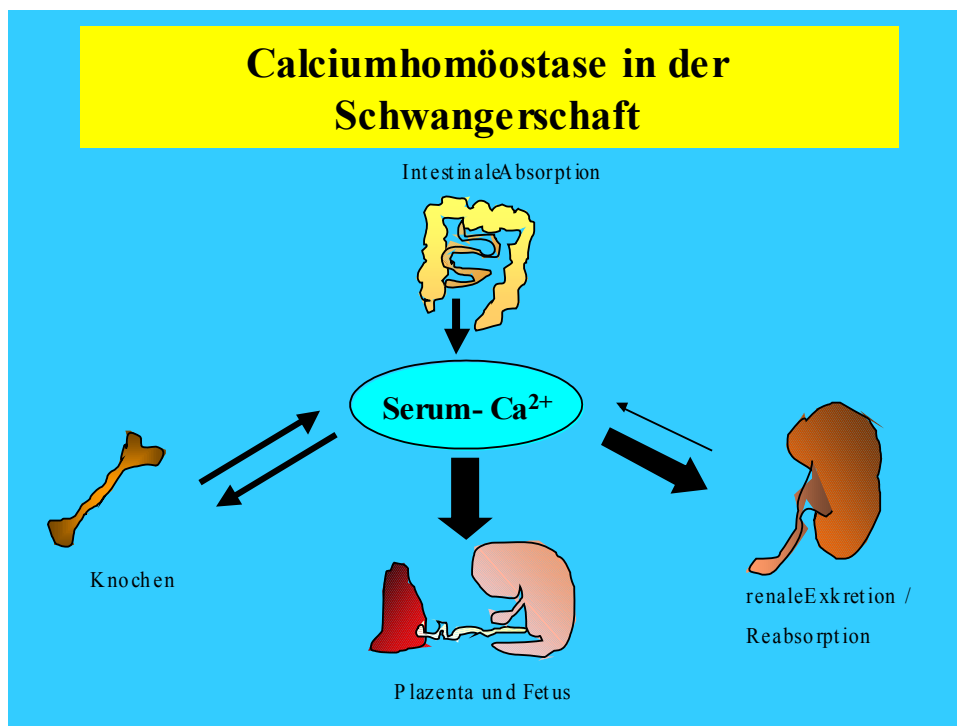


Abbildung 1: Calciumhomöostase in der Schwangerschaft

Die Dicke der Pfeile zeigt eine relative Zunahme der Calcium-Aufnahme oder Ausscheidung an, im Vergleich zum nicht schwangeren Zustand.

Während der Schwangerschaft kommt es zur Steigerung der intestinalen Ca^{2+} -Absorption und zur Steigerung der renalen Ca^{2+} -Exkretion mit einer physiologischen Hyperkalzurie.

Gleichzeitig findet sich ein gesteigerter Knochenstoffwechsel, wobei die Knochenresorption gegenüber der Neubildung überwiegt. ^{44,72,51}

Das fetale Skelett benötigt im Verlauf der Schwangerschaft circa 30 g Calcium, 80% davon allein im letzten Trimenon.⁷⁷ Diesem Bedarf wird hauptsächlich durch eine Steigerung der intestinalen Calciumabsorption begegnet.⁶¹

Diese Steigerung wird unter anderem durch Vitamin D3 gesteuert.⁴⁴ Östrogene und andere hormonelle Faktoren haben in der Schwangerschaft und Stillzeit

verschiedene Vitamin-D-unabhängige Einflüsse auf die aktive intestinale Kalziumabsorption, hauptsächlich bedingt durch eine Up-Regulation des Kalziumkanals CaT1.⁷⁴ Die Knochenresorption steigt ab Beginn des zweiten Trimenons.⁸²

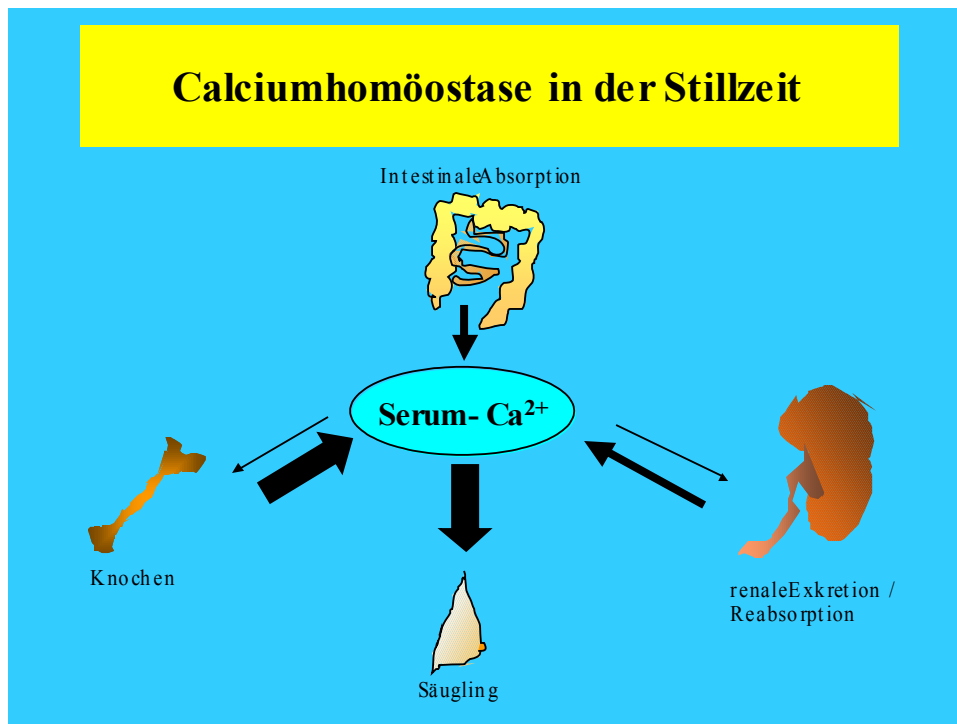


Abbildung 2: Calciumhomöostase in der Stillzeit

In der Stillzeit wird der vermehrte Ca^{2+} -Bedarf durch Mobilisation aus dem Knochen gedeckt. Zusätzlich kommt es im Gegensatz zur Schwangerschaft zu einer Steigerung der renalen Ca^{2+} -Reabsorption.

Die verschiedenen Anpassungsmöglichkeiten sind hormongesteuert und reichen normalerweise aus, um den entstehenden Bedarf zu decken. Es wurde gezeigt, dass es im Verlauf der Schwangerschaft dennoch zu einer Verringerung des mütterlichen Calciumgehalts des Knochens und zu einer Abnahme der Knochendichte (BMD) kommt.^{12,34,35,56,70}

Nach Beendigung der Schwangerschaft und Stillzeit zeigte sich in verschiedenen Studien ein Wiederanstieg der Knochendichte.^{55,56,77}

Eine signifikante Abnahme der Knochendichte konnte an Orten, welche einen hohen Anteil an trabekulärem Knochen aufweisen, wie z.B. im Bereich der

Lendenwirbelsäule, des Trochanters oder des Kalkaneus, nachgewiesen werden.^{42,72}

1.4.2 Schwangerschaftsassozierte Osteoporose

Osteoporose im Zusammenhang mit Schwangerschaft und Stillzeit wurde bereits vor über 50 Jahren beschrieben.⁵³

Ihre Ätiologie und Pathogenese sind weitgehend ungeklärt. Es handelt sich dabei um ein seltenes Krankheitsbild, von dem in der wissenschaftlichen Literatur nur circa 100 Einzelfälle beschrieben sind. Die Erkrankung manifestiert sich hauptsächlich in der Spätschwangerschaft oder in der frühen Postpartalphase.^{41,60,63,67}

Dabei kann es zum Auftreten von Knochenbrüchen kommen. Die Patientinnen klagen über Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule, der Hüfte und des Sprunggelenkes und bemerken teilweise auch eine Abnahme der Körpergrösse.^{38,68}

Bei manchen Patientinnen mit einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose kann aufgrund der Familienanamnese eine genetische Prädisposition zu einer niedrigen peak bone mass vermutet werden. Die Schwangerschaft mit ihren physiologischen Veränderungen im Bereich des Knochenstoffwechsels stellt bei diesen Patientinnen einen zusätzlichen Risikofaktor für die Entwicklung von Knochenbrüchen dar.⁵⁷

Dies wirft die Frage auf, wie sich die Knochendichte im Verlauf einer normalen Schwangerschaft denn genau entwickelt. Des Weiteren ist zu klären, welche Rolle dabei der Schwangerschaft selber zukommt oder inwiefern andere Faktoren eine Rolle spielen.

1.5 Problemstellung

Die Bestimmung der mütterlichen Knochendichte im Verlauf einer normalen Schwangerschaft ist ein interessanter Ansatzpunkt, da die Frage inwieweit eine Schwangerschaft die mütterliche Knochendichte beeinflusst noch nicht ausreichend geklärt ist. Ebenso sind Ätiologie und Pathogenese einer schwangerschaftsinduzierten Osteoporose ungeklärt.

Die Knochendichte wird bei prämenopausalen Frauen im klinischen Alltag normalerweise nicht bestimmt. Daher ist die Knochendichte vor Eintritt einer Schwangerschaft, beziehungsweise nach der Geburt eines Kindes meist nicht bekannt. Somit ist es schwierig zu entscheiden, ob Veränderungen der Knochendichte durch die Schwangerschaft selbst bedingt sind oder ob bereits vor der Schwangerschaft eine veränderte Knochenstruktur und Dichte vorlagen. Die Schwangerschaft wäre somit nur ein weiterer Faktor bei der Entstehung der Osteoporose.

Bei der Untersuchung der Frage, ob die Schwangerschaft einen Einfluss auf die mütterliche Knochendichte oder die Entstehung einer Osteoporose hat finden sich in der Literatur unterschiedliche und teils gegensätzliche Angaben.^{11,18,30,32,39,40,57,77}

Zunächst ist der sichere Nachweis einer relevanten Beeinflussung der Knochendichte durch die Schwangerschaft zu erbringen. An Mess-Methoden zur Bestimmung der Knochendichte kommen hierfür nur Verfahren in Frage, bei denen es nicht zur Anwendung ionisierender Strahlen und damit zu einer Gefährdung des Fetus kommt.

Aus den gewonnenen Ergebnissen sollte sich dann eine Osteoporosewahrscheinlichkeit beziehungsweise ein zukünftiges Frakturrisiko bestimmen lassen.

1.6 Zielsetzung

Ziel der Arbeit ist die Bestimmung der Knochendichte mittels quantitativen Ultraschalls während der Schwangerschaft (vor Beginn des dritten Trimenons, etwa zwischen der 10 - 22. Schwangerschaftswoche) sowie unmittelbar nach der Entbindung. Anhand der Messwerte soll untersucht werden, ob die Schwangerschaft zu einer signifikanten Veränderung der Knochendichte geführt hat. Zu berücksichtigen bei der Interpretation der Ergebnisse ist ferner die Auswertung eines Patientenfragebogens, der sich auf anamnestisch relevante Eckdaten hinsichtlich des Knochenstoffwechsels bezieht.

2. Material und Methoden

2.1 Versuchsplan

In der Literatur finden sich gegensätzliche Angaben über die Beeinflussung der mütterlichen Knochendichte durch eine Schwangerschaft. Im Hinblick auf die sozioökonomische Bedeutung der Osteoporose und die Beeinträchtigung der Lebensqualität Betroffener ist eine genaue Charakterisierung von Risikofaktoren nötig. Daher soll bei unserer Untersuchung einerseits die Knochendichte im Verlauf der Schwangerschaft beobachtet werden und andererseits sollen Einflussfaktoren bei der Interpretation der Ergebnisse mitberücksichtigt werden.

Die Knochendichte der Schwangeren wurde im Rahmen dieser Studie mittels quantitativen Ultraschalls an der Ferse (Kalkaneus) zweimal am selben Gerät bestimmt. Das erste Mal während der Schwangerschaft zwischen der 10. – 22. Schwangerschaftswoche und das zweite Mal kurz nach der Entbindung.

Die erste Messung fand im Rahmen des ersten Visits zum Beispiel bei Besuch der Schwangeren zum Pränatalultraschall statt. Die zweite Messung erfolgte im Wochenbett noch während des stationären Aufenthaltes der Schwangeren.

Vor Einwilligung der Schwangeren zur Untersuchung erfolgte eine ausführliche Aufklärung über das Vorhaben sowie über den Ablauf der Messung. Danach wurde ein Fragebogen ausgehändigt, welcher anamnestische Daten mit bekanntem Einfluss auf den Knochenstoffwechsel sowie die Knochendichte abfragt.

Vorgesehen war eine Fallzahl von 200 Patientinnen und die Erhebung der Messdaten über ein Jahr.

2.2 Material

2.2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt 200 Frauen im Alter zwischen 22 und 42 Jahren. Das Schwangerschaftsalter bei der ersten Messung der Knochendichte lag zwischen der 10 und 22 Schwangerschaftswoche.

Die zweite Messung konnte bei insgesamt 149 Frauen durchgeführt werden, in einem Zeitraum von 0 - 9 Tagen postpartal. Die Entbindung erfolgte zwischen 11 und 29 Wochen nach der ersten Messung. Das Gestationsalter bei Entbindung lag zwischen der 32. und 41. Schwangerschaftswoche.

Folgende Kriterien wurden bei der Patientenrekrutierung berücksichtigt:

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Schwangerschaftswoche 10.-22.	Schwerwiegende Knochenerkrankungen
Alter > 20 Jahre	Alter < 20 Jahre
Bestehende intakte Schwangerschaft	Längere Immobilisation z.B. nach einem Knochenbruch
Ausgefüllter Fragebogen	Endokrinologische Erkrankung mit Einfluss auf den Knochenstoffwechsel
Information über die Studie und schriftliche Einwilligung	Einwilligungsunfähigkeit oder mangelnde Kooperationsfähigkeit

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien

2.2.2 Patientenfragebogen

Der von den Probandinnen ausgefüllte Fragebogen berücksichtigt anamnestische Daten, von denen bekannt ist, dass sie einen Einfluss auf die Knochendichte beziehungsweise auf die peak bone mass haben oder aber Risikofaktoren für die Entstehung einer Osteoporose darstellen.

Zu diesen Daten gehören:

- Persönliche Daten wie z.B. Alter, Gewicht, Größe und der BMI
- Die gynäkologische Anamnese mit Menarchenalter, Phasen der Amenorrhoe, Anzahl der vorausgegangenen Schwangerschaften und Dauer der Stillzeit
- Die allgemeine Anamnese mit Erkrankungen des rheumatoiden Formenkreises, Schilddrüsenerkrankungen, Laktoseintoleranz, Anorexia nervosa
- Die Medikamentenanamnese
- Die Familienanamnese im Bezug auf Osteoporose
- Lifestylefaktoren wie Ernährung, Nikotinkonsum und körperliche Aktivität

Diejenigen Daten, die sich im Verlauf der Schwangerschaft ändern können (wie z.B. das Körpergewicht) wurden vor der zweiten Messung erneut abgefragt.

Name, Vorname

Geb.datum

Adresse

Telefon

Persönliche Daten:

1). Wie alt sind Sie?

2). Wie groß sind Sie?

_____ cm

3). Wieviel Kg wiegen Sie?

_____ (aktuell)

Gynäkologische Anamnese:

1). Wie alt waren Sie bei der 1. Regel (Periode)?

2). Hatten Sie Ihre Periode regelmäßig?

3). Hatten Sie Phasen, in denen Ihre Periode ohne Grund ausgeblieben ist?

ja nein

-> Wenn ja, wie häufig und wie lange?

4). Wie oft waren Sie schwanger?

5). Wieviel Kinder haben Sie bisher geboren?

6). Haben Sie gestillt?

ja nein

-> Wenn ja, wie lange?

Allgemeine Anamnese:

1). Leiden oder litten Sie an Knochenerkrankungen?

ja nein

-> Wenn ja, an welchen

2). Leiden oder litten Verwandte von Ihnen an Osteoporose?

ja nein

-> Wenn ja, Grad der Verwandtschaft:

3). Ist bei Ihnen eine Schilddrüsenüberfunktion bekannt?

ja nein

-> Wenn ja, seit wann?

4). Ist bei Ihnen eine Überfunktion der Nebenschilddrüsen bekannt?

ja nein

-> Wenn ja, seit wann?

5). Leiden Sie unter entzündlichen Erkrankungen des rheumatoiden Formenkreises?

ja nein

-> Wenn ja: seit wann?

Art der Erkrankung?

6). Ist bei Ihnen eine Milchunverträglichkeit bekannt?

ja nein

7). Leiden oder litten Sie unter Magersucht?

ja nein

- > Wenn ja, in welchem Zeitraum?

Medikamentenanamnese:

- 1). Nehmen Sie regelmäßig Medikamente gegen eine
- Schilddrüsenüberfunktion? ja nein
-> Wenn ja, welche _____
- Schilddrüsenunterfunktion? ja nein
-> Wenn ja, welche? _____
- 2). Wurden oder werden Sie mit
Kortison (Tabletten) behandelt? ja nein
-> Wenn ja: wann? _____
wie lange? _____
- 3). Nehmen Sie sonst regelmäßig
Medikamente? ja nein
-> Wenn ja, welche? _____

Allgemeines:

- 1). Rauchen Sie? ja nein
Haben Sie früher geraucht? ja nein
-> Wenn ja: wieviel? _____
wie lange? _____
- 2). Treiben Sie regelmäßig Sport? ja nein
-> Wenn ja: Sportart? _____
wie lange? _____
wie häufig? _____
- 3). Üben sie eine sitzende Tätigkeit
(z.B. Schreibtischtätigkeit) aus? ja nein
- 4). Haben Sie sich vorwiegend kalziumarm
ernährt (wenig Milchprodukte etc.)? ja nein

Im Aufklärungsbogen wurde den Patientinnen anschaulich die klinische Relevanz der Knochendichtemessung im Rahmen der Schwangerschaft erläutert. Es wurde ein Überblick über das verwendete Verfahren gegeben und der Ablauf sowie der Zeitumfang der Messung geschildert.

2.2.3 Messgerät

Bei dem verwendeten Gerät handelt es sich um das *Achilles+* System der Firma LUNAR®

Das Achilles+System ist ein Ultrasonometer, der mit Hochfrequenzschallwellen die Knochendichte im Bereich des Kalkaneus misst. Dabei wird der zu messende Fuß in ein Fersenbad eingebracht und mittels eines Zehenstiftes fixiert. Das Bein wird dabei von einer Wadenstütze stabilisiert. Ein Wandler auf der einen Seite des Fersenbades wandelt ein elektrisches Signal in eine Schallwelle um, die durch das Wasser und durch die Ferse der Patientin geht. Ein Wandler auf der gegenüberliegenden Seite des Fersenbades empfängt die Schallwelle und wandelt sie erneut in ein elektrisches Signal um, welches dann vom Achilles+ Programm analysiert wird. Das Gerät misst die Ultraschallgeschwindigkeit (SOS = speed of sound) und die Breitbandabschwächung (BUA = broadband ultrasound attenuation). Aus diesen beiden Messwerten wird der BUA/SOS-Index (‘stiffness’) errechnet.

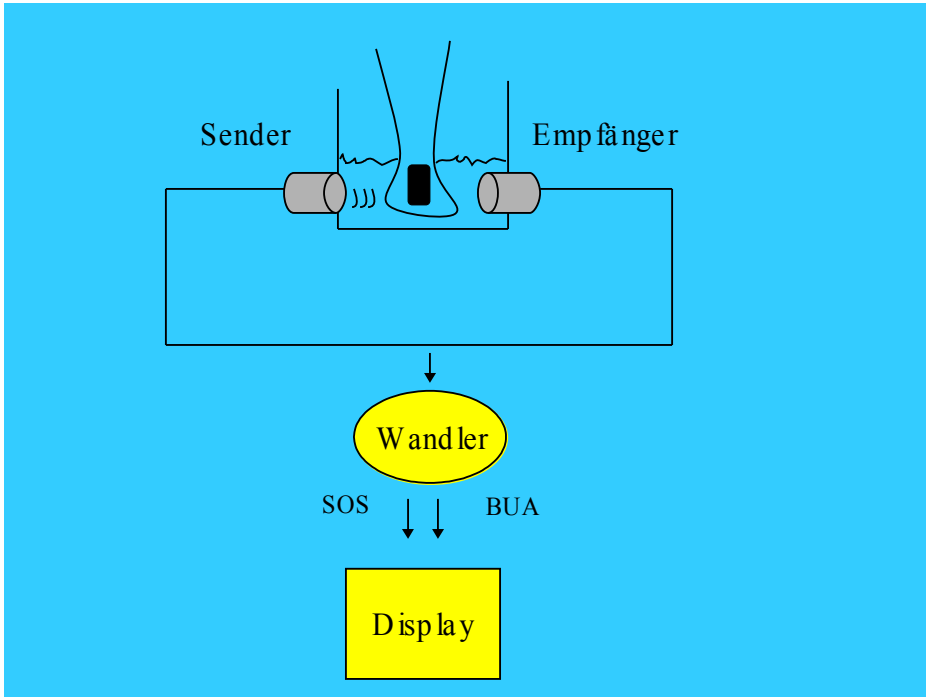


Abbildung 3: Schema der Messanordnung

Der Steifigkeits-Index dient dazu, die Messergebnisse einer Patientin mit den Steifigkeit-Index-Werten von jungen Erwachsenen (%junge Erwachsene und T-Score) und den Werten von Erwachsenen derselben Altersgruppe (%altersgemäß und Z-Score) zu vergleichen. Da für Patientinnen unter 20 Jahren keine Referenzdaten zur Verfügung stehen, wurden nur Patientinnen untersucht, die mindestens 20 Jahre alt waren.

Das Gerät enthält eine Füll- und Abwasserflasche. Während der Messung wird aus der Füllflasche eine Lösung in das Fersenbad gepumpt. Diese Lösung besteht aus Wasser und einer festgelegten Menge Surfactant. Hierbei handelt es sich um ein vom Hersteller mitgeliefertes Tensid, welches die Oberflächenspannung reduzieren soll. Nach der Messung wird die Lösung in die Abwasserflasche gepumpt.

Zum Betrieb des Achilles+Systems muss jede Woche eine erfolgreiche Qualitätskontrolle durchgeführt werden. Hierzu wird ein vom Hersteller mitgeliefertes Systemphantom verwendet, welches speziell für dieses System konzipiert ist und als Fersensimulation dient.

Das Programm vergleicht die gemessenen Werte für BUA, SOS und Steifigkeit mit den erwarteten Werten. Diese müssen innerhalb einer Einheit des erwarteten Wertes liegen, damit die Qualitätskontrolle als bestanden gilt. Die Qualitätskontrolle dauert circa 20 Minuten.

2.3 Methoden

2.3.1 Technik / Grundlagen

Für die Untersuchung wird der Fuß der Patientin in eine mit temperiertem Wasser (33 °C) gefüllte Messkammer positioniert. Die konstante Temperatur soll Temperatureinflüsse auf die Bestimmung von SOS und BUA minimieren und somit Ergebnisschwankungen vorbeugen.

Auf beiden Seiten der Ferse ist je ein Ultraschalltransducer positioniert.

Die Messung dauert circa 3 Minuten.

Das Gerät berechnet dann aus den gemessenen Werten SOS und BUA einen Zahlenwert, die Steifigkeit (BUA/SOS-Index).

Die Steifigkeit wird in dem geräteeigenen Computer mit einem Normkollektiv gleichen Alters und Geschlechts verglichen. So kann dann die Abweichung in Prozent von der Altersnorm (% altersgemäß) und vom Durchschnittswert eines jungen Erwachsenen (% J. Erwachsene) angegeben werden.

2.3.1.1 Quantitativer Ultraschall / Physikalisch

Bei Ultraschallwellen handelt es sich um mechanische Wellen, die für ihre Ausbreitung ein Medium benötigen. Sie haben eine Frequenz von >20 kHz. Bei der Ausbreitung im Medium erfahren die Schallwellen eine Abschwächung ihrer Intensität. An Grenzflächen unterschiedlicher Medien wird ein Teil der Schallwellen reflektiert. Dieses Phänomen wird in der konventionellen, bildgebenden Ultraschalldiagnostik genutzt. Der andere Teil der Schallwellen wird transmittiert.

Die Messung der Knochendichte mittels Ultraschall beruht auf der Messung der Schallgeschwindigkeit (speed of sound=sos in m/s) und der Schallabsorption (broadband ultrasound attenuation=BUA in dB/MHz).

2.3.1.2. Die Breitband-Ultraschalldämpfung (BUA)

Die Breitbandabschwächung (BUA) des Ultraschalls bei der Passage durch den Knochen wird durch die Reflexion und durch die Absorption des durchschallten Materials hervorgerufen. Sie wird in der Einheit dB/MHz gemessen.

Zur Bestimmung der BUA wird ein Breitband-Ultraschallimpuls durch den Knochen geschickt und die Intensitätsminderung bei unterschiedlichen Frequenzen gemessen.

Die Abschwächung des Schalls ist abhängig von der gewählten Frequenz. Je höher die Frequenz, desto stärker die Abschwächung. Diese Beziehung ist über einen bestimmten Frequenzbereich linear. In diesem Bereich erfolgen die Absorptionsmessungen bei unterschiedlichen Frequenzen von 0,1 - 0,6 MHz. Durch das Senden einer Spannungsspitze in den Wandler entsteht eine Schallwelle mit einem breiten Frequenzspektrum. Dieses ermöglicht die Messung der Dämpfung bei unterschiedlichen Frequenzen. Durch Subtrahieren der Werte des Frequenzspektrums von einem Spektrum eines schwach dämpfenden Referenzmediums (z. B. Wasser) erhält man die Netto-Dämpfung für jede einzelne Frequenz.

Bestimmung der BUA

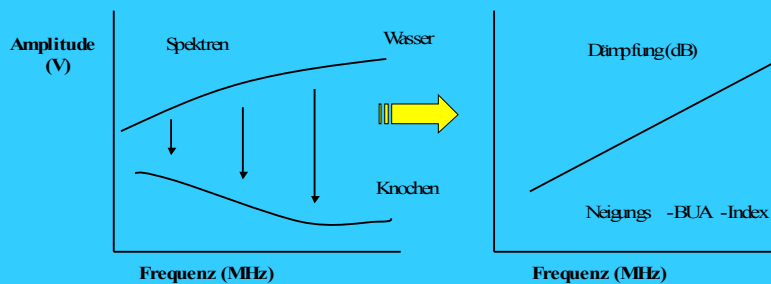


Abbildung 4: Bestimmung der BUA (Breitband-Ultraschall-Abschwächung)

Die Regressionlinie aus den Punkten der Dämpfungskurve ergibt die Dämpfungsneigung (dB/MHz). Die Steigung der Geraden entspricht dem BUA-Wert. Die Dämpfung nimmt mit der Frequenz zu.

Die BUA-Messungen sagen etwas darüber aus, um wieviel die spezifischen Frequenzkomponenten des Ultraschallsignals bei der Passage eines Materials abgeschwächt wurden. Die BUA wird dabei einerseits von der Streuung und andererseits von der Absorption im Medium bestimmt. Dabei überwiegt im trabekulären Knochen die Streuung und im kortikalen Knochen die Absorption. Sie ist frequenzabhängig und wird hauptsächlich von der Knochendichte aber auch von der Mikroarchitektur des Knochens bestimmt.

2.3.1.3. Die Schallgeschwindigkeit (SOS)

Die Ultraschallgeschwindigkeit (SOS) wird aus dem Quotienten Objektdurchmesser (in diesem Falle der Kalkaneus-Querdurchmesser und der Weichteilmantel) und Transitzeit des Ultraschalls berechnet. Sie hat die Einheit m/s. Die Transitzeit ist die Zeit, die zwischen dem Anfang des übermittelten Wellenimpulses und dem Anfang des empfangenen Wellenimpulses verstreicht. Je dichter das durchdrungene Gewebe ist, desto kürzer ist die Transitzeit.

Diese Transitzeit wird mit jener Zeit verglichen, die die Schallwelle braucht, um nur das Wasserbad zu passieren. Die SOS-Messung gibt also Auskunft darüber, wie lange ein Ultraschallsignal braucht, um ein bestimmtes Material zu passieren. Die Geschwindigkeit mit der die Schallwellen das Material passieren ist je nach Material unterschiedlich. Die Passagezeit ist bei kortikalem Knochen kürzer als bei trabekulärem Knochen. Die Schallwelle wird in den Trabekeln mit höherer Geschwindigkeit weitergeleitet als im Markraum und erfährt hierdurch eine von der Zahl der Trabekel abhängige Beschleunigung. Hieraus ergibt sich dann eine Erhöhung der SOS. Die SOS hängt also von der Dichte des Knochens und von seiner mechanischen Steifigkeit (Elastizitätsmodul) ab.

Darüber hinaus kommt es bei der Passage durch Gewebe zu einer Verringerung der Amplitude und Verbreiterung der Schallwelle. Die Verringerung der Amplitude zeigt sich in einer Erhöhung der BUA.

2.3.1.4 Der Steifigkeits-Index

Bei dem Steifigkeits-Index handelt es sich nicht um die tatsächliche mechanische Steifigkeit des Knochens, sondern um einen Zahlenwert, welcher sich aus der BUA und der SOS errechnet. Er bietet einen niedrigeren Präzisionsfehler als diese beiden Werte alleine. Dieser Index wird durch „Normalisieren“ der BUA und SOS konstruiert, wobei die niedrigsten beobachteten Werte von beiden subtrahiert werden und die dann resultierenden Werte skaliert werden. Somit ist die Steifigkeit die Summe der normierten und skalierten BUA- und SOS-Werte.

Die Formel hierfür lautet: $\text{Steifigkeit} = (0,67 \times \text{BUA} + 0,28 \times \text{SOS}) - 420$

Die Konstanten dieser Formel wurden so konzipiert, dass eine gesunde 20-jährige Frau einen Wert von 100 erreicht. Je niedriger der Steifigkeits-Wert ausfällt, desto höher wird das Frakturrisiko.

2.3.1.5 Referenzdaten

Die Referenzdaten für das Achilles+System basieren auf den repräsentativen Messwerten, die willkürlich an weißen, gefähigen amerikanischen Frauen im Alter zwischen 20 und 79 Jahren erhoben wurden.

2.3.2 Vorgehen

2.3.2.1 Vorbereitung der Messung

Vor der Messung wird die Haut an der Ferse der Probandinnen mittels eines alkoholischen Tupfers, welcher 70 % Isopropyl-Alkohol enthält von Fett- und Creme-Rückständen gesäubert. Dazu wird der Fuß an beiden Seiten der Ferse mit dem Alkoholtupfer abgerieben.

Der Fuß wird unmittelbar danach mittig im Fersenbad des Achilles+ positioniert und mittels eines Zehenstiftes fixiert, sodass die Ferse hinten locker anliegt. Der Zehenstift muss sich zwischen der ersten und zweiten Zehe befinden. Auf diese Weise wird eine korrekte und reproduzierbare Fußposition gesichert.



Abbildung 5: Photo des Messgerätes

Die Wadenstütze hilft, die Ferse auf die Höhe der Wandler zu bringen und das Bein dabei ruhig zu halten. Der Zehenstift fixiert die Position.

Für beide Messungen wurde bei der jeweiligen Patientin dieselbe Ferse zur Bestimmung der Knochendichte herangezogen.

2.3.2.2 Durchführung der Messung

Nach der Eingabe von Name, Geburtsdatum, Größe, Gewicht und Geschlecht wird die Messung gestartet. Während der Messung ist das Bein stabil fixiert. Die Patientin muss bequem sitzen, sodass Bewegungsartefakte vermieden werden. Während der Patientenmessungen wird die Wellenform des Ultraschallsignals angezeigt. Dabei muss auf eine korrekte Wellenform geachtet werden.

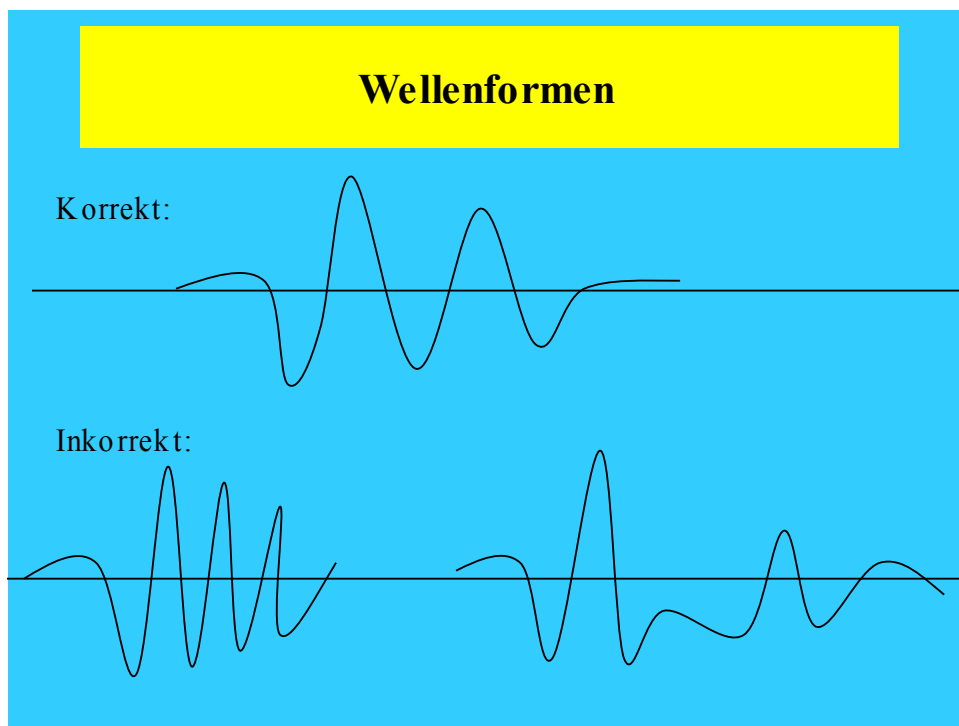


Abbildung 6: Wellenformen während der Messung

Die korrekte Wellenform besteht aus zwei gut sichtbaren, symmetrischen Wellen mit zwei Höhepunkten.

Eine inkorrekte, unregelmäßige Wellenform deutet daraufhin, dass der Fuß der Patientin nicht richtig positioniert war, beziehungsweise bewegt wurde. In diesem Falle muss die Messung unterbrochen und wiederholt werden.

Zur Erzielung genauer Messergebnisse ist eine korrekte Patientenvorbereitung notwendig. Während der Messung kann auf dem Bildschirm unter dem Konvergenz- & Qualitätsfeld überprüft werden, wie gut die Ferse der Patientin vorbereitet wurde. Es erscheint ein Zahlenwert zwischen 0 bis 100, wobei

Werte über 90 auf eine gute Patientenvorbereitung und damit auf ein genaueres Messergebnis hindeuten.

Bei Werten unter 90 in dem Qualitäts-& Konvergenzfeld wurde bei unserer Studie die Messung abgebrochen und nach erneuter Vorbereitung wiederholt.

2.3.2.3 Messergebnis

Nach Abschluss der Messung erscheint auf dem PC-Bildschirm die Messergebnisgraphik.

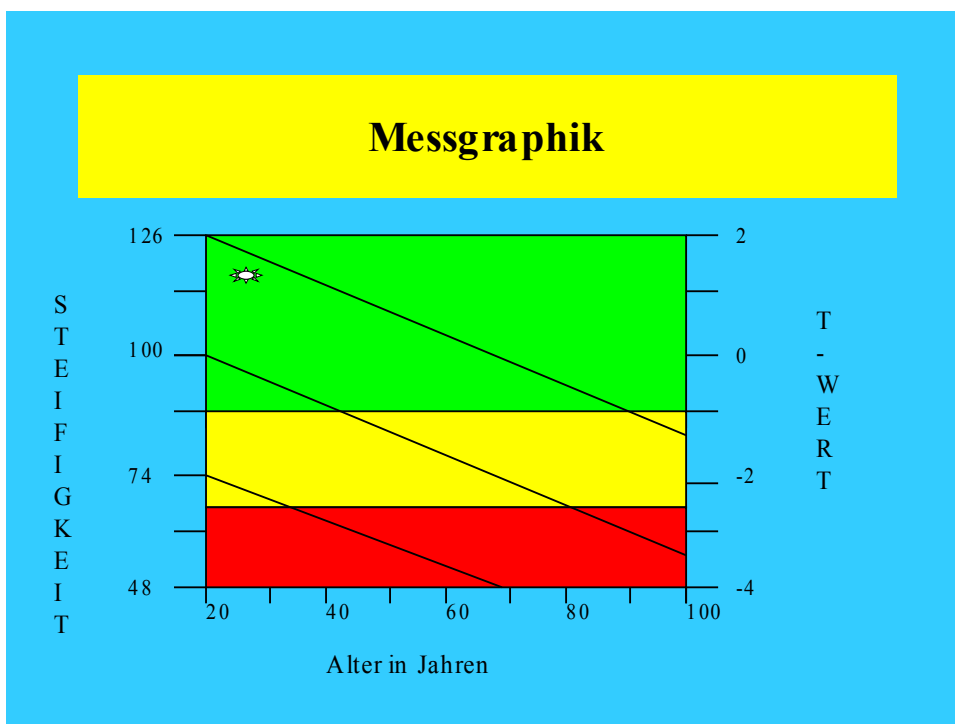


Abbildung 7: Messgraphik

Sie enthält folgende Informationen:

- **Patientenergebnis**, als Sternchen auf dem Graph markiert .
- **T-Wert**: Anhand der horizontalen Linien auf der Grafik werden die Steifigkeits-Ergebnisse der Probandin mit einer „Jungen-Erwachsenen“-Referenz verglichen. Jede horizontale Linie stellt einen Unterschied von eins in der Standardabweichung dar. Die Anzahl der

Standardabweichungen von dieser „Jungen-Erwachsenen“-Referenz wird als T-Wert ausgedrückt.

- **% junge Erwachsene:** Der Vergleich des Steifigkeitswertes mit der „Jungen-Erwachsenen“-Referenz wird auch als Prozentsatz angegeben.
- **Z-Wert:** Mit der Altersregressionslinie wird das Messergebnis der Probandin mit einer Referenzpopulation gleichen Alters und Geschlechts verglichen. Ein Wert unterhalb der Altersregressionslinie bedeutet, dass das Messergebnis unter dem durchschnittlichen Wert für Alter und Geschlecht liegen. Der Z-Score ist der Abstand eines Messwertes vom Mittelwert des Normalkollektivs, dividiert durch die Standardabweichung des Normalkollektivs.
- **%altersgemäß:** Die Ergebnisse werden auch als Prozentsatz der erwarteten Steifigkeit für das Alter der Probandin angegeben.
- **Farbbalken:** Sie kennzeichnen die Kriterien der WHO zur Klassifizierung des Knochenzustandes:
Grün: bis -1 SD entspricht normalem Knochen,
Gelb: -1 bis -2,5 SD entspricht einer Osteopenie,
Rot: < -2,5 SD entspricht einer Osteoporose.

Des Weiteren finden sich auf der Ergebnisübersicht das Datum der Messung, der Name der Probandin, Biographische Angaben zur Probandin (Alter, Gewicht, Körpergröße, Rasse und Geschlecht) sowie die Angabe der gemessenen Ferse (rechts / links).

2.3.3 Statistische Methoden

Bei der Auswertung der Ergebnisse wurden der χ^2 -Test sowie der t-Test verwendet. Die statistische Analyse wurde mit SYSTAT 7.0 (Witzenhausen/ Fa. Stacom) durchgeführt. Als signifikant wurden p-values unter 0.05 bezeichnet.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Bei der hier durchgeführten Studie wurde die Knochendichte bei insgesamt 149 schwangeren, knochengesunden Frauen mittels quantitativen Ultraschalls am Kalkaneus untersucht. Es wurden dabei zu zwei Zeitpunkten Messungen durchgeführt. Einmal während der Schwangerschaft zwischen der 10. und 22. Schwangerschaftswoche und das zweite Mal kurz nach der Entbindung. Das durchschnittliche Alter der Probandinnen bei der ersten Messung lag bei 34,4 Jahren. Die jüngste Patientin war 22, die älteste 42 Jahre alt. Bei der zweiten Messung lag das Durchschnittsalter bei 34,8 Jahren.

Im Median fand die erste Knochendichtemessung in der 17. Schwangerschaftswoche statt. Die Entbindung erfolgte zwischen der 32.-41. Schwangerschaftswoche.

Dabei lag zwischen den beiden Messungen im Mittel ein Intervall von 20,9 (11 - 29) Wochen.

Die zweite Messung der Knochendichte erfolgte im Mittel in einem Zeitraum von 2,3 (0 - 9) Tagen postpartal.

In 9 Fällen (6%) lag eine Geminigravidität vor. 83 Frauen (55%) hatten bereits mindestens ein Kind geboren. Davon hatten 75 (90%) Frauen gestillt.

	1. Messung	2. Messung
	Mittel (Min.-Max.)	Mittel (Min.-Max.)
Alter in Jahren	34,4 (22-42)	43,8 (22-42)
Schwangerschaftswoche	17 (10-22)	38,7 (32-41)

Tabelle 2: Übersicht über Alter und Schwangerschaftswochen im Beobachtungszeitraum.

Angegeben ist der Durchschnittswert sowie Minimum und Maximum zum Messzeitpunkt.

3.1.1 Gewichtsveränderungen und Body-Mass-Index (BMI)

Im Verlauf einer normalen Schwangerschaft kann es zu erheblichen Gewichtsschwankungen kommen.

Übersicht über die Entwicklung des Körpergewichts (kg) und des BMI (kg/m²) im Beobachtungszeitraum:

	1. Messung Mittel (Min.-Max.)	2. Messung Mittel (Min.-Max.)	Δ (Differenz)
Gewicht in kg	70,3 (50 - 144)	74,4 (54 - 148)	+4,1
BMI in kg/m ²	24,9 (18,4 - 47)	26,3 (18,7 - 48)	+1,4

Tabella 3: Übersicht über Gewicht und BMI

Angabe des Durchschnittsgewichts der Probandinnen bei der 1. und 2. Messung, sowie deren Minima und Maxima.

Δ= Differenz zwischen erster und zweiter Messung.

Das Gewicht bei der 2. Messung entspricht dem Gewicht direkt nach der Entbindung.

Durchschnittlich konnte eine Zunahme des Gewichts sowie eine diskrete Zunahme des BMI im Beobachtungszeitraum verzeichnet werden.

3.1.2. Anzahl vorhergehender Geburten

Anzahl vorhergehender Geburten	Anzahl der Probandinnen
0	66 (44,3 %)
1	54 (36,2 %)
2-5	29 (19,5 %)

Tabella 4: Übersicht über die Anzahl vorhergehender Geburten

Insgesamt 83 Probandinnen (55,7%) hatten bereits mindestens ein Kind geboren.

3.1.3 Stillanamnese

Gestillt?	Anzahl der Probandinnen	Median in Wochen
Ja	75 (50,3 %)	39,3 (4-150)
Nein	74 (49,7 %)	-

Tabelle 5: Übersicht über die Stillanamnese

Von den 83 Frauen mit vorhergehenden Geburten hatten 75 Frauen (90%) gestillt. Angegeben ist die Dauer der gesamten Stillzeit in Wochen. Bei mehreren Geburten und Stillphasen wurde die Gesamtsumme an Wochen angegeben.

3.1.4 Familienanamnese für Osteoporose

Osteoporose in der Familie	Anzahl
Ja	30 (20,1 %)
Nein	119 (79,9 %)

Tabelle 6: Übersicht über die Familienanamnese für Osteoporose

Bei insgesamt 30 Probandinnen lag eine positive Familienanamnese für Osteoporose vor. Dabei wurden Erkrankungen bei Verwandten ersten Grades als positive Familienanamnese gewertet.

3.1.5 Persönliche Anamnese

3.1.5.1 Schilddrüsenerkrankungen

Bei 26 (17,4%) untersuchten schwangeren Frauen war in der Anamnese eine Störung der Schilddrüsenfunktion bekannt. Zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung befanden sich die Patientinnen in euthyreotem Zustand. Bei den übrigen 123 Probandinnen lagen keine Störungen der Schilddrüsenfunktion vor.

Schilddrüsenfunktionsstörungen	Anzahl
Nein	123 (82,6 %)
Ja	26 (17,4 %) - 1x Hyperthyreose - 25x Hypothyreose

Tabelle 7: Übersicht über Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Anamnese

Bei 123 der untersuchten Schwangeren lagen keine Störungen der Schilddrüsenfunktion vor. Bei 25 Probandinnen war anamnestisch eine Hypothyreose bekannt, welche medikamentös substituiert wurde. Eine Patientin mit bekannter Hyperthyreose befand sich unter Therapie mit Thiamazol in euthyreotem Zustand.

3.1.5.2 Ernährung und alimentäre Kalzium-Aufnahme

Bei fünf (3,4%) Probandinnen bestand anamnestisch eine Laktoseintoleranz mit konsekutiver milchproduktarmer Ernährung.

Insgesamt gaben 12 (8,1%) Probandinnen an, sich vorwiegend milchproduktfrei ernährt zu haben.

3.1.5.3 Anorexia nervosa und Phasen der Amenorrhoe

Zwei der untersuchten schwangeren Frauen (1,3%) gaben an, in der persönlichen Anamnese an Anorexia nervosa erkrankt gewesen zu sein. Dabei bestanden Phasen der Amenorrhoe lediglich bei einer Patientin, die über einen Zeitraum von 3 Jahren an dieser Störung litt.

3.1.5.4 Sport und körperliche Aktivität

Von den befragten Patientinnen gaben 65 (43,6%) an, regelmäßig Sport zu treiben und sich körperlich zu belasten. Dabei wurden auch leichtere körperliche Aktivitäten wie z.B. regelmäßig längere Spaziergänge in diese Kategorie miteingerechnet. Die restlichen 84 Patientinnen (56,4%) verneinten regelmäßige sportliche/körperliche Aktivitäten.

3.1.5.5 Nikotinkonsum

Da der Einfluss von Zigarettenrauchen auf die Knochendichte bekannt ist, wurde in unserem Fragebogen auch nach dem Nikotinkonsum gefragt. Dabei gaben 49 (32,9%) Probandinnen an, aktuell zu rauchen oder früher geraucht zu haben. Insgesamt 6 Probandinnen machten keine Angaben zur Frage des Nikotinkonsums. 94 (63,8%) befragte Frauen gaben an noch nie geraucht zu haben.

Nikotinkonsum in Jahren	Anzahl der Probandinnen
2-10	28
11-25	21

Tabelle 8: Übersicht über den Nikotinkonsum der untersuchten Probandinnen.

3.1.6 Medikamenten-Anamnese

3.1.6.1 Systemische Glukokortikoidtherapie in der Anamnese

Von den 149 untersuchten Frauen gaben 13 an, in der Vorgeschichte systemisch mit Glukokortikoiden behandelt worden zu sein. Dies entspricht einem Anteil von 8,7%. Allerdings handelt es sich hierbei um ein kleines, sehr heterogenes Kollektiv mit unterschiedlich langen Perioden der Glukokortikoidtherapie.

So erhielt eine Patientin im Rahmen einer akuten lymphatischen Leukämie als Kind über einen längeren Zeitraum eine hochdosierte systemische Kortisontherapie.

Bei einer anderen Patientin wurde einmalig im Rahmen einer anaphylaktischen Reaktion Kortison verabreicht.

3.1.6.2 Aktuelle Medikation

Insgesamt 38 Probandinnen standen zum Zeitpunkt der Knochendichtemessungen unter einer regelmäßigen Medikation. Den größten Anteil stellten dabei mit 60,5% (23) Medikamente bei Erkrankungen der Schilddrüse (Hyper- oder Hypothyreose).

Bei drei Probandinnen (2%) wurde während der Schwangerschaft eine Thromboseprophylaxe mit Heparin (5000 E) durchgeführt. Bei einer dieser Patientinnen war es im Rahmen einer vorhergehenden Schwangerschaft zum Auftreten einer Beckenvenen-Thrombose gekommen.

3.2 Messung der Knochendichte

Bei der Messung der Knochendichte wurden folgende Parameter bestimmt, von denen dann Rückschlüsse auf Knochendichteveränderungen gezogen werden konnten:

- die Ultraschallgeschwindigkeit SOS (speed of sound) mit der Einheit m/s
- die Breitbandschwächung des Ultraschalls BUA (broadband ultrasound attenuation) mit der Einheit dB/MHz
- die Steifigkeit, welche sich aus der SOS und der BUA nach der Formel: $\text{Steifigkeit} = (0,67 \times \text{BUA} + 0,28 \times \text{SOS}) - 420$ berechnet.
- der T-Score, welcher den gemessenen Wert der Steifigkeit mit einem Kollektiv junger Erwachsener gleichen Geschlechts vergleicht.
- der Z-Score, welcher den gemessenen Wert mit einem Kollektiv gleichen Alters und Geschlechts vergleicht.

3.2.1. Entwicklung der Messwerte

Übersicht über die Gesamtentwicklung der Messwerte im Beobachtungszeitraum:

	Parameter ₁	Parameter ₂	Δ
SOS (m/s)	1559,4	1548,8	-10,6
BUA (dB/mHz)	129,6	127	-2,6
Steifigkeit	102,8	98,2	-4,6
T-Score	0,22	-0,14	-0,36
Z-Score	0,83	0,49	-0,34
%-Junge Erwachsene	102,9	98,2	-4,7
%-Altersgemäss	111,8	106,9	-4,9

Tabella 9: Entwicklung der Messwerte im Beobachtungszeitraum

₁= Durchschnittlicher Wert bei der ersten Messung, ₂= Durchschnittlicher Wert bei der zweiten Messung, Δ= Differenz zwischen erster und zweiter Messung

Im Durchschnitt zeigt sich eine Reduktion der SOS um 10,6 m/s bei der postpartalen Messung im Vergleich zur Voruntersuchung, das heißt die Transitzeit des Ultraschallsignals durch den Knochen ist verlängert. Je dichter das durchdrungene Gewebe ist, desto kürzer ist die Transitzeit.

Insgesamt zeigt sich im Rahmen der zweiten Messung auch eine geringere Abschwächung des Ultraschallsignals (BUA) bei der Passage durch den Knochen als bei der Messung während der Schwangerschaft.

Im Durchschnitt zeigt sich eine Abnahme des Steifigkeitswertes im Verlauf der Schwangerschaft. Sie errechnet sich aus Ultraschallgeschwindigkeit und Ultraschalldämpfung. Sie bietet einen niedrigeren Präzisionsfehler als diese beiden Werte alleine. Ein niedrigerer Wert für die Steifigkeit geht mit einem erhöhten Frakturrisiko einher.

Insgesamt zeigt sich auch eine Abnahme der Werte beim Vergleich mit den Werten eines Normkollektivs beziehungsweise beim Vergleich mit den Werten eines Kollektivs 20-jähriger Frauen.

3.3 Untersuchung der Entwicklung verschiedener Messparameter im Hinblick auf anamnestisch relevante Daten

3.3.1 Übersicht über die p-Werte

Variable	Δ Steifigkeit	Δ SOS	Δ BUA	Δ T-Score	Δ Z-Score
Stillen	p=0,506	p=0,420	p=0,047	p=0,559	p=0,586
OiF	p=0,468	p=0,705	p=0,652	p=0,570	p=0,599
Glukokor - tikoid therapie	p=0,590	p=0,576	p=0,914		
Nikotin	p=0,856	p=0,343	p=0,454	p=0,860	p=0,854
Körperl. Aktivität	p=0,673	p=0,326	p=0,543	p=0,558	p=0,565
Ernährun g	p=0,560	p=0,704	p=0,330	p=0,579	p=0,532
Gemini	p=0,179	p=0,030	p=0,495	p=0,182	p=0,212
BMI	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001

Tabelle 10: Übersicht über die p-Werte

Δ = Differenz zwischen erster und zweiter Messung. OiF = positive Familienanamnese für Osteoporose.

Als statistisch signifikant werden p-values unter 0,05 gewertet.

3.3.1.1 Auswirkungen des Stillens

Die Daten wurden im Hinblick auf eine vorangegangene Stillperiode untersucht. Die beiden Gruppen umfassten jeweils 75 Frauen mit positiver Stillanamnese und 74 Frauen ohne vorangegangene Stillphasen.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer positiven Stillanamnese und der Entwicklung der Messwerte für Steifigkeit, SOS, T-Score und Z-Score. Für die BUA ergibt sich mit einem p-Wert von 0,047 ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen positiver Stillanamnese und der Abnahme der Breitbandultraschall-Abschwächung im Schwangerschaftsverlauf.

3.3.1.2 Auswirkungen einer positiven Familienanamnese für Osteoporose

Bei 30 der 149 Probandinnen (20,1 %) lag eine familiäre Belastung für Osteoporose vor. Bei den übrigen 119 Probandinnen war die Familienanamnese im Hinblick auf Osteoporose leer.

Es ergibt sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen einer positiven Familienanamnese für Osteoporose und der Entwicklung der Messwerte im Beobachtungszeitraum.

3.3.1.3 Auswirkungen einer vorangegangenen systemischen Glukokortikoidtherapie

Von 149 Schwangeren war es bei 13 Frauen (8,7%) in der Vorgeschichte zur systemischen Applikation von Glukokortikoiden gekommen.

Bei dieser sehr kleinen und inhomogenen Untergruppe zeigte sich kein Zusammenhang zwischen einer Glukokortikoidtherapie und der Entwicklung der Messwerte.

3.3.1.4 Auswirkungen des Nikotinkonsums

Bei 49 Frauen bestand eine positive Anamnese für Nikotinkonsum.

Es ergibt sich kein Hinweis auf eine Korrelation zwischen dem Nikotinkonsum und der Veränderung der Messwerte im Beobachtungszeitraum.

3.3.1.5 Auswirkungen körperlicher Aktivität

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen regelmäßiger körperlicher Aktivität und den Messwertveränderungen findet sich nicht.

3.3.1.6 Auswirkungen der Ernährung

Bei der Betrachtung der Ernährungsgewohnheiten ergibt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer kalziumarmen Ernährung und der Entwicklung der Messwerte.

3.3.1.7 Auswirkungen einer Geminigravidität

Bei 9 der untersuchten Probandinnen (6%) lag eine Geminigravidität vor. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p=0,03$) zwischen dem Vorliegen einer Geminigravidität und einer stärkeren Abnahme der Transitzeit des Ultraschallsignals (SOS) durch den Knochen.

3.3.1.8 Auswirkungen des BMI

Im Rahmen dieser Studie konnte im Verlauf der Schwangerschaft durchschnittlich eine Zunahme des BMI um $1,4 \text{ kg/m}^2$ registriert werden. Korreliert man die BMI-Veränderungen mit den Veränderungen der gemessenen Werte (SOS, BUA, Steifigkeit), so ergibt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p<0,0001$) zwischen der Entwicklung der Messwerte und den Veränderungen des BMI.

Es zeigt sich bei stärkerer Zunahme des BMI eine geringere Abnahme der gemessenen QUS-Parameter.

4. Diskussion

...Fragestellung

Die Osteoporose stellt als systemische Skeletterkrankung ein weltweites Gesundheitsproblem dar. Die Verminderung der Knochenmasse und die Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochens sind ihre wesentlichen Merkmale und führen zu einer erhöhten Frakturneigung. Definiert wird die Osteoporose als eine Reduktion der Knochenmasse von $> 2,5$ Standardabweichungen gegenüber gleichgeschlechtlichen jungen Erwachsenen (T-Score) in der DXA.⁴ Die Krankheit hat wenige Frühwarnsymptome und wird häufig erst bei Auftreten von Frakturen diagnostiziert. Ihre sozioökonomische Bedeutung ist enorm. Einerseits entstehen durch die Therapie osteoporosebedingter Frakturen und ihrer Folgen beträchtliche Kosten für das Gesundheitssystem (in Deutschland jährlich etwa 2-4 Milliarden Euro an direkten und indirekten Krankheitskosten allein zur Behandlung von Frakturen des Femurs)⁵⁹, andererseits führen osteoporosebedingte Frakturen durch Schmerzen, Bettlägrigkeit und teilweise dauerhafte Immobilisation zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität Betroffener. Das Skelett erreicht die maximale Knochendichte (peak bone mass) zwischen dem 25. und 30. Lebensjahr. Nach dem 30. Lebensjahr setzt eine negative Knochenbilanz ein, bei der unabhängig vom Geschlecht durchschnittlich 1% an Knochenmasse pro Jahr verloren geht. Das Risiko an einer Osteoporose zu erkranken hängt sowohl von der maximalen Knochendichte im Jugendalter als auch von der Knochenverlustrate im Erwachsenenalter ab.⁸ Postmenopausale Frauen sind als Folge der nachlassenden Ovarfunktion und der abfallenden Östrogenspiegel besonders gefährdet an einer Osteoporose zu erkranken. Angesichts einer immer älter werdenden Bevölkerung kommt der Definition von Risikofaktoren für die Entstehung einer Osteoporose sowie der Prävention von Knochenmassenverlust eine entscheidende Rolle zu. Sekundäre Osteoporosen, die beispielsweise auf dem Boden einer bestimmten Grunderkrankung (z.B. Hyperparathyreodismus, chronisch inflammatorische Darmerkrankungen, Hypogonadismus usw.) oder einer medikamentösen Therapie

(z.B. Glukokortikoide, Antikoagulantien, Antiepileptika) entstehen, nehmen auch bei jüngeren Menschen einen wichtigen Stellenwert ein.

Inwieweit Schwangerschaft und Stillzeit die Entstehung einer Osteoporose begünstigen ist nicht definitiv geklärt. Im Verlauf einer Schwangerschaft muss sich der mütterliche Organismus auf die veränderten Anforderungen einstellen. Zur Mineralisierung des fetalen Skeletts werden dem mütterlichen Kreislauf circa 30 Gramm Kalzium entzogen, 80% davon allein im letzten Trimenon.⁷⁷ Dem gesteigerten Kalzium-Bedarf stehen bestimmte kompensatorische Mechanismen gegenüber. Dies sind eine gesteigerte intestinale Kalzium-Absorption sowie ein gesteigerter Knochenstoffwechsel mit einem Überwiegen der Knochenresorption gegenüber der Knochenneubildung.^{44,61}

In verschiedenen Studien konnte eine Verminderung der mütterlichen Knochendichte im Verlauf einer Schwangerschaft gezeigt werden.³⁵

Das Auftreten osteoporotischer Frakturen, besonders im letzten Trimenon der Schwangerschaft oder in der frühen Postpartalphase kennzeichnen das Krankheitsbild der „schwangerschaftsassozierten Osteoporose“. Hierbei handelt es sich um ein seltenes Krankheitsbild, von dem in der Literatur nur etwa 100 Fälle beschrieben sind. Ätiologie und Pathogenese dieser Erkrankung sind weitgehend ungeklärt. Inwieweit die Schwangerschaft hier selber für die Entstehung der Osteoporose verantwortlich ist oder ob sie lediglich einen zusätzlichen Faktor darstellt, ist nicht geklärt. Um die pathophysiologischen Zusammenhänge und Risikofaktoren dieser Erkrankung besser verstehen zu können, wurde bei 149 schwangeren Frauen an der Universitätsfrauenklinik Tübingen Knochendichtemessungen mit einem Ultrasonometer am Kalkaneus durchgeführt. Die erste Messung fand zwischen der 10. und 21. Schwangerschaftswoche statt. Eine zweite Messung wurde innerhalb der ersten Woche postpartal durchgeführt. Zusätzlich wurden in einem Fragebogen anamnestische Daten abgefragt, von denen bekannt ist, dass sie einen Einfluss auf die Knochendichte haben.

Untersucht werden sollte dabei:

1. Die maternale Knochendichte in der Frühschwangerschaft
2. Die Entwicklung der maternalen Knochendichte im Verlauf der Schwangerschaft bis zum Wochenbett,
3. Der Einfluss anamnestisch relevanter Daten auf die Knochendichte beziehungsweise deren Entwicklung im Verlauf der Schwangerschaft.

...Methodik

Zur Verfügung stehende Methoden zur nichtinvasiven Bestimmung der Knochendichte sind: ⁴⁷

- 1) Der quantitative Ultraschall (QUS),
- 2) Röntgenprojektionstechniken, wie die Zweienergie-Röntgenabsorptiometrie(DXA),
- 3) Röntgenschnittbildverfahren wie die quantitative Computertomographie (QCT), die periphere QCT (pQCT),
- 4) Die quantitative Magnetresonanztomographie (MRT)

1) Bei der Messung der Knochendichte mittels quantitativen Ultraschalls (QUS) handelt es sich um ein neueres Verfahren, dessen Vorteil vor allem in dem völligen Fehlen ionisierender Strahlung liegt. Desweiteren sind die Geräte leicht transportabel und die Anschaffungskosten im Vergleich zu den anderen Methoden gering.²⁵

Das Verfahren kommt typischerweise am Kalkaneus zum Einsatz. Aber auch Tibia, Patella, Radius und die Phalangen können als Messort fungieren. Der Kalkaneus gehört als gewichtstragender Knochen mit seinem hohen trabekulären Knochenanteil zu den geeignetsten Messorten am peripheren Skelett ⁷⁶,des Weiteren ist der Weichteilmantel hier eher gering ausgebildet. Der QUS stellt ein attraktives diagnostisches Verfahren bei der primären Risikoeinschätzung dar. Im Vergleich zu DXA-Messungen des proximalen Femurs weisen im QUS des Kalkaneus deutlich weniger Personen einen T-Score von kleiner -2,5 auf. Daher sollten bei der Osteoporosediagnostik die WHO-Kriterien nicht bedenkenlos auf periphere Messtechniken übertragen

werden, sondern es sollten entsprechende Anpassungen vorgenommen werden.^{21,22,27}

In den letzten Jahren wurde der quantitative Ultraschall mehr und mehr zur Bestimmung des Knochenstatus bei postmenopausalen Frauen eingesetzt. In verschiedenen klinischen Studien wurde die Verlässlichkeit dieser Methode im Hinblick auf Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, Evaluierung des Frakturrisikos und Therapieüberwachung gezeigt.^{23,28,31,64} Der QUS hat sich als ein zur DXA gleichwertiges Verfahren im Hinblick auf die Vorhersage osteoporosebedingter Frakturen erwiesen und als ein Screeningverfahren in der Postmenopause etabliert.²³

Es wurde gezeigt, dass Ultraschall-Messungen am Kalkaneus die Knochendichte im Bereich der Ferse zuverlässig bestimmen, und dass die gemessenen Werte für BUA und SOS bei Patienten mit osteoporotischen Frakturen signifikant niedriger waren als bei Patienten ohne Frakturen.²⁸

Desweiteren konnte gezeigt werden, dass die Bestimmung der Knochendichte im Bereich der Ferse mittels QUS eine zuverlässige Unterscheidung zwischen gesunden postmenopausalen Patientinnen und jenen mit einer verminderten Knochendichte bzw. osteoporotischen Frakturen erlaubt.^{58,64}

Dabei erwies sich der Steifigkeits-Index gegenüber der alleinigen Bestimmung von BUA (Breitband-Ultraschalldämpfung) und SOS (Schallgeschwindigkeit) als überlegen.^{31,78}

In der klinischen Diagnostik sollten die Messergebnisse im Hinblick auf eine therapeutische Konsequenz mit Vorsicht interpretiert und gegebenenfalls durch eine DXA-Messung ergänzt werden.

Die Knochendichtebestimmung mittels QUS stellt eine komfortable, sichere, strahlungsfreie sowie einfach zu handhabende und kostengünstige Methode dar. Bei der hier durchgeführten Studie wurde die Knochendichte bei schwangeren Frauen gemessen. Somit schieden sämtliche Methoden, bei denen ionisierende Strahlung verwendet wird, von vornherein aus.

2) Röntgenprojektionsverfahren beruhen auf dem Prinzip der Schwächung der Röntgenstrahlen durch photoelektrische Absorption und Streuung.

Das verbreitetste Verfahren der Knochendichtemessung ist die Zweienergie-Röntgenabsorptiometrie (DXA), die 1987 eingeführt wurde. Die (DXA) ist das Referenzverfahren bei der Bestimmung der Knochendichte mittels nichtinvasiver Techniken. Bei der Bestimmung der Knochendichte schwangerer Frauen scheidet die DXA allerdings aufgrund der ionisierenden Strahlung aus.

3) Bei den Röntgenschnittbildverfahren (Computertomographie) wird ein Querschnittsbild durch Messung der Absorption aus mehreren Projektionen gewonnen. Im Vergleich zur DXA beinhaltet die QCT eine höhere Strahlenbelastung und hat eine geringere Reproduzierbarkeit. Nicht zuletzt sind die Kosten für Anschaffung und Wartung der Geräte höher.²⁵

4) Die Magnetresonanztomographie basiert auf der Anregung und Relaxation der Protonen in einem starken Magnetfeld. Wie der QUS beinhaltet sie ebenfalls keine Strahlenbelastung. Des Weiteren hat sie eine hohe Auflösung. Es wurde gezeigt, dass die mit der hochauflösenden MRT bestimmten Strukturparameter eine hohe Korrelation mit der Histomorphometrie und mit der biomechanischen Festigkeit trabekulärer Knochenproben aufweisen.^{46,75} Für eine Routinediagnostik der Osteoporose ist die Bestimmung der Knochendichte mittels MRT allerdings zu aufwendig und zu teuer.

...Ergebnisse

Im Rahmen dieser Arbeit wurde bei 149 schwangeren Frauen die Entwicklung der Knochendichte im Schwangerschaftsverlauf untersucht. Hierbei verwendeten wir zur Bestimmung der Knochendichte das *Achilles+* System der Firma LUNAR® welches die Knochendichte mittels quantitativen Ultraschalls im Bereich des Kalkaneus bestimmt. Das Gerät misst die Ultraschallgeschwindigkeit (SOS = speed of sound) und die Breitbandabschwächung (BUA = broadband ultrasound attenuation). Aus diesen beiden Messwerten wird der BUA/SOS-Index (‘stiffness’) errechnet, welcher sich gegenüber der alleinigen Bestimmung der beiden Einzelwerte als überlegen erwiesen hat.^{31,78} Insgesamt wurden zwei Messungen durchgeführt. Die erste Messung fand zwischen der 10. und der 21. Schwangerschaftswoche im Rahmen eines

Untersuchungstermins in der Pränataldiagnostik statt, die zweite Messung wurde in der ersten Woche postpartal durchgeführt.

Da die Knochenresorption ihren Höhepunkt im dritten Trimester der Schwangerschaft erreicht⁷⁷, deckt der von uns gewählte Beobachtungszeitraum diejenige Schwangerschaftsphase ab, in der sich die Veränderungen im Bereich der Knochendichte hauptsächlich abspielen.

Zu berücksichtigen bei der Interpretation der Messergebnisse war ferner ein Fragebogen, welcher anamnestisch relevante Daten mit bekanntem Einfluss auf die Knochendichte abfragt. Hierzu zählen z.B. eine positive Familienanamnese für Osteoporose, Nikotinkonsum, Schilddrüsenerkrankungen, eine Medikation z.B. mit Glukokortikoiden, Bewegungsmangel, kalziumarme Ernährung und Phasen der Amenorrhoe.^{29,33,45,73,79}

Im Beobachtungszeitraum zeigte sich im Durchschnitt eine Reduktion der Messwerte sowohl für SOS und BUA, als auch für den daraus errechneten Index, die Steifigkeit. Diese veränderten Schalleitungsbedingungen, mit einer Abnahme der Schalleitungsgeschwindigkeit und einer Abnahme der Schalldämpfung, sprechen für eine Abnahme der Knochendichte / Knochenmasse.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese für Osteoporose und einem erhöhten Verlust an Knochenmasse im Verlauf der Schwangerschaft ließ sich bei dieser Studie nicht zeigen.

Ebenso ergab sich keine relevante Korrelation zwischen „körperlicher Aktivität“ oder kalziumreicher Ernährung und der Entwicklung der Knochendichte.

Ein Nikotinabusus oder eine Therapie mit Glukokortikoiden in der Anamnese zeigten bei der untersuchten Patientengruppe keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Knochendichteveränderung.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p=0,03$) zwischen dem Vorliegen einer Geminigravidität und der Reduktion der Ultraschall-Leitungsgeschwindigkeit (SOS-Wert) im Schwangerschaftsverlauf. Dies scheint plausibel, angesichts der Tatsache, dass zwei fetale Skelette mineralisiert

werden müssen. Es handelt sich hierbei allerdings um eine sehr kleine Gruppe von nur 9 Schwangeren, sodass dieses Ergebnis nicht definitiv beurteilt werden kann.

Desweiteren zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p=0,047$) zwischen einer positiven Stillanamnese und der Abnahme der Breitbandultraschall-Abschwächung im Schwangerschaftsverlauf. Diese Gruppe umfasste 75 Frauen. Eine verminderte Abschwächung des Ultraschallsignals spricht für eine geringere Dichte des durchströmten Gewebes.

Im Rahmen dieser Studie konnte im Verlauf der Schwangerschaft bis nach der Entbindung durchschnittlich eine Zunahme des BMI um $1,4 \text{ kg/m}^2$ registriert werden. Die BMI-Zunahme korreliert signifikant ($p<0,0001$) mit der Entwicklung der gemessenen Werten (SOS, BUA, Steifigkeit).

Es zeigt sich bei stärkerer Zunahme des BMI eine geringere Abnahme der gemessenen QUS-Parameter. Dies bestätigt Ergebnisse bisheriger Studien, wonach ein niedriges Körpergewicht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Osteoporose einhergeht. ^{13,19,3,79}

...Literatur

Die Schwangerschaft ist ein Zustand erhöhten Knochenstoffwechsels, was sich auch im Labor bei der Bestimmung von Markern des Knochenstoffwechsels wie zum Beispiel der Alkalischen Phosphatase oder Kollagen Typ I-Abbauprodukten widerspiegelt. ^{12,36,51,72}

Der mütterliche Organismus adaptiert sich während der Schwangerschaft an den erhöhten Kalzium-Bedarf z.B. durch eine gesteigerte intestinale Resorption. Manche Studien kamen zu dem Schluss, dass diese Kompensations-Mechanismen ausreichen, um die Mineralisierung des fetalen Skeletts zu gewährleisten,⁵⁵ und dass Schwangerschaft und Stillzeit keinen anhaltenden negativen Effekt auf die mütterliche Knochendichte ausüben. ^{32,56,71,77}

In anderen Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass diese kompensatorischen Mechanismen während der Schwangerschaft nicht ausreichen, um den fetalen Kalziumbedarf zu decken, und dass es zu einer

Abnahme der per QUS bestimmten Knochendichte-Parameter während der Schwangerschaft kommt.^{34,35,72}

Hellmeyer et al. konnten dabei keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Abnahme der Knochendichte und anamnestischen Risikofaktoren für die Entstehung einer Osteoporose (wie z. B. Osteoporoseerkrankungen in der Familie, Gewichtsveränderungen oder vorhergehende Schwangerschaften) finden. To et al. zeigten eine signifikante Abnahme der per quantitativen Ultraschalls bestimmten Knochendichte im Verlauf der Schwangerschaft. Parallel zu den Knochendichtemessungen wurde der Körperfett-Anteil bestimmt.

Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer geringeren Abnahme der Knochendichte und einer initial niedrigen Knochedichte sowie einer überdurchschnittlichen Gewichtszunahme im Verlauf der Schwangerschaft.⁷⁰

Ebenso konnte im Rahmen von Knochendichte-Messungen bei postmenopausalen Frauen ein Zusammenhang zwischen der Anzahl an vorangegangenen Schwangerschaften und einer im Vergleich erniedrigten Knochendichte festgestellt werden.³⁰

Eine signifikante Abnahme der Knochendichte konnte an Orten, welche einen hohen Anteil an trabekulärem Knochen aufweisen, wie z.B. im Bereich der Lendenwirbelsäule, des Trochanter oder des Kalkaneus, nachgewiesen werden.^{42,72}

Bei Patientinnen mit einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose stellt die Schwangerschaft mit ihren physiologischen Umstellungen im Bereich des Knochenstoffwechsels einen zusätzlichen Risikofaktor für das Manifestwerden der Erkrankung und das Auftreten von Frakturen dar.⁵⁷

...Schlussfolgerung/Empfehlung bei Risikokonstellation

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass es im Rahmen einer normal ausgetragenen Schwangerschaft trotz kompensatorischer Mechanismen zu einer Abnahme der per QUS bestimmten Knochendichte-Parameter kommt. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den von uns abgefragten

anamnestischen Daten und der Entwicklung der Knochendichte zeigte sich nicht. Hierbei muss aber berücksichtigt werden, dass es sich um Untergruppen mit teilweise sehr kleinen Fallzahlen handelte. Ob eine größere Fallzahl oder ein länger gewählter Beobachtungszeitraum hier neue Erkenntnisse liefern können, muss in zukünftigen Studien geklärt werden. In der Gruppe der Probandinnen mit einer positiven Stillanamnese (n=75) zeigt sich eine statistisch signifikante Abnahme der Breitband-Ultraschalldämpfung (BUA) über den Beobachtungszeitraum.

Eine Geminigravidität scheint mit einer stärkeren Abnahme der per QUS bestimmten Parametern (in unserer Studie dem SOS) assoziiert zu sein. Dies erscheint plausibel, da hier die Mineralisation von zwei fetalen Skeletten gewährleistet werden muss. Hellmeyer et al. konnten einen solchen Zusammenhang bei einer ähnlich kleinen Fallzahl (n=6) allerdings nicht feststellen.³⁴

Bei einer kleinen Gruppe von nur 9 Geminigraviditäten sind folglich weitere Studien mit größeren Fallzahlen nötig, um dieses Ergebnis zu verifizieren.

Zusammenfassend kann man sagen, dass es im Verlauf einer Schwangerschaft zur Abnahme der Knochendichte kommen kann. Speziell während einer Schwangerschaft wird dies aber oft spät oder gar nicht diagnostiziert. Skelettale Beschwerden werden insbesondere während der Schwangerschaft aufgrund der zunehmenden mechanischen Belastung durch den größer werdenden Uterus (Hyperlordose) fehlinterpretiert. Dadurch wird die Diagnose oft erschwert oder verzögert.

Diagnostische Verfahren, die mit ionisierenden Strahlen arbeiten scheiden bei schwangeren Frauen aus. Hier stellt die Bestimmung der Knochendichte mittels quantitativen Ultraschalls eine sichere und einfache Screening-Methode dar.

Bei dem Krankheitsbild der schwangerschaftsassozierten Osteoporose handelt es sich um eine sehr seltene, für die betroffenen Frauen jedoch folgenschwere Komplikation. Sie manifestiert sich häufig erst im letzten Trimenon durch Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule, der Hüfte und des Sprunggelenkes oder durch eine Abnahme der Körpergröße.^{38,68}

Des Weiteren kann es als Folge einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose zum Auftreten von Frakturen im Bereich der Schenkelhalse oder der Wirbelkörper kommen mit schwerwiegenden Folgen wie der Notwendigkeit einer operativen Versorgung und der Gefahr einer dauerhaften Funktionseinschränkung. Für diese kleine Untergruppe schwangerer Frauen wäre ein Knochendichte-Screening per QUS im Schwangerschaftsverlauf eine sinnvolle Maßnahme, um rechtzeitig vor Auftreten von Frakturen eine adäquate Therapie einzuleiten. Eine weitere Konsequenz ergäbe sich hinsichtlich des Stillens, da bekannt ist, dass die Laktation eine erneute hohe Belastung für den mütterlichen Kalzium-Metabolismus darstellt.^{43,61}

Patientinnen mit einer stark verminderten Knochendichte oder dem Vollbild einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose sollte eventuell davon abgeraten werden zu stillen.

Eine generelle Bestimmung der Knochendichte bei allen Schwangeren scheint nicht gerechtfertigt. Jedoch wäre es eine sinnvolle Maßnahme, bei Patientinnen mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoporose wie z.B. eine familiäre Belastung, längerdauernde Medikation mit Glukokortikoiden oder Heparin, Erkrankungen des rheumatoiden Formenkreises.^{3,10,29}

Daher scheint eine gezielte und sorgfältige Anamnese das beste Instrument zu sein, um diejenigen Schwangeren mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Osteoporose herauszufiltern, sie einem Knochendichte-Screening mittels QUS und gegebenenfalls einer Therapie zuzuführen.

5. Zusammenfassung

Das Ziel der Analysen dieser Dissertationsschrift war es, die Entwicklung der mütterlichen Knochendichte im Verlauf einer Schwangerschaft zu untersuchen. Von besonderem Interesse war dabei die Frage, ob es im Verlauf einer normalen Schwangerschaft zu einer signifikanten Reduktion der mütterlichen Knochendichte kommt. Hierbei sollten die Rolle der Schwangerschaft selber sowie anamnestische Daten, welche einen relevanten Risikofaktor für eine niedrige Knochendichte und die Entwicklung einer Osteoporose darstellen, berücksichtigt werden.

Bei der Bestimmung der Knochendichte schwangerer Frauen stehen nur Verfahren zur Verfügung, welche ohne ionisierende Strahlung arbeiten. Bei unseren Untersuchungen verwendeten wir den Ultrasonometer *Achilles+* der Firma Lunar, welcher die Knochendichte am Kalkaneus mittels quantitativen Ultraschalls zuverlässig bestimmen kann. Das Verfahren hat sich in den letzten Jahren als Screening - Verfahren zur primären Risikoeinschätzung vor allem in der Postmenopause etabliert.

Die erste Bestimmung der Knochendichte fand vor der 22. Schwangerschaftswoche statt. Die zweite Messung wurde postpartal durchgeführt. Von den Probandinnen wurde ein Fragebogen ausgefüllt, welcher anamnestische Daten mit bekanntem Einfluss auf die Knochendichte abfragt.

In dem von uns gewählten Beobachtungszeitraum zeigte sich im Durchschnitt eine Reduktion der durch quantitativen Ultraschall bestimmten Knochendichte-Parameter (SOS, BUA und des daraus errechneten Index, der Steifigkeit).

Diese veränderten Schalleitungsbedingungen, mit einer Abnahme der Schalleitungsgeschwindigkeit und einer Abnahme der Schalldämpfung, zeigen eine Abnahme der Knochendichte an.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p=0,03$) zeigte sich zwischen dem Vorliegen einer Geminigravidität ($n=9$) und der Abnahme der Ultraschalleitungsgeschwindigkeit (SOS-Wert).

Durchschnittlich zeigte sich im Schwangerschaftsverlauf eine Zunahme des BMI. Je stärker die Zunahme des BMI über den Messzeitraum ausgeprägt war,

desto geringer fiel die Reduktion der gemessenen Knochendichte-Parameter aus. Dieser Zusammenhang war für alle Messwerte signifikant ($p < 0,0001$).

Zwischen den im Fragebogen berücksichtigten Risikofaktoren und der Veränderung der Knochendichte ließ sich bei dieser Untersuchung kein statistisch signifikanter Zusammenhang zeigen. Dies könnte durch die geringe Fallzahl der verschiedenen Untergruppen bedingt sein.

Lediglich in der Untergruppe der Schwangeren mit positiver Stillanamnese ($n=75$) zeigte sich eine statistisch signifikante Abnahme ($p=0,047$) der Breitband-Ultraschalldämpfung (BUA) über den Beobachtungszeitraum.

Zusammenfassend kann man sagen, dass ein generelles Knochendichte-Screening in der Schwangerschaft nicht notwendig erscheint. Allerdings können schwangere Frauen mit anamnestisch erhöhtem Osteoporoserisiko von einem Knochendichte-Screening mittels quantitativen Ultraschalls während der Schwangerschaft profitieren. Hierbei können Veränderungen im Bereich der Knochendichte erkannt und die betroffenen Frauen nach eventueller Verifizierung durch die DXA entsprechenden Therapien zugeführt werden.

6. Abkürzungen

BMD	Bone mineral density
BMI	Body-Mass-Index
BRD	Bundesrepublik Deutschland
BUA	Breitbandabschwächung des Ultraschalls (broadband ultrasound attenuation)
Ca ²⁺	Kalzium
DXA	Dual (-energy) X-ray absorptiometrie = Zweienergie Röntgenabsorptiometrie
Max.	Maximum
Min.	Minimum
n	Anzahl
OiF	Positive Familienanamnese für Osteoporose
QCT	Quantitative Computertomographie
QUS	Quantitativer Ultraschall
SD	Standardabweichung
SOS	Ultraschallgeschwindigkeit (speed of sound)
T-Score	Anzahl der Standardabweichungen des gemessenen Steifigkeitswerts von einer „Jungen-Erwachsenen“- Referenz
Z-Score	Abstand des Messwertes vom Mittelwert des Normalkollektivs, dividiert durch die Standardabweichung des Normalkollektivs.
WHO	Weltgesundheitsorganisation

7. Literaturverzeichnis

1. Abrahamsen B, Hansen TB, Jensen LB, Hermann AP, Eiken P. Site of osteodensitometry in perimenopausal women: correlation and limits of agreement between anatomic regions. *J Bone Miner Res* 1997; 9:1471-1479
2. Albagha OM, McGuigan FE, Reid DM, Ralston SH. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms and bone mineral density: haplotype analysis in women from the United Kingdom. *J Bone Miner Res*. 2001 Jan;16(1):128-34
3. Asomaning K, Bertone-Johnson ER, Nasca PC, Hooven F, Pekow PS. The association between body mass index and osteoporosis in patients referred for a bone mineral density examination. *J Womens Health (Larchmt)* 2006 Nov ;15(9):1028-34
4. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: WHO technical reports series 843 , WHO, Geneva, 1994
5. Augat P, Fuerst T, Genant HK. Quantitative bone mineral assessment at the forearm: a review. *Osteoporos Int* 1998; 4:299-310
6. Balasch J. Sex steroids and bone: current perspectives. *Hum Reprod update*.2003 May-Jun;9(3):207-22
7. Barrett-Connor E, Siris ES, Wehren LE, et al. Osteoporosis and fracture risk in women of different ethnic groups. *J Bone Miner Res* 2005; 20:185.
8. Bartl R, Bartl C. Osteoporose Manual
9. Bartl R, Osteoporose – Prävention, Diagnostik, Therapie. 2. überarbeitete Auflage
10. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, et al. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population - based cohort study. *Ann Intern Med* 2000; 133:795

11. Black AJ, Reid R, Reid DM, MacDonald AG, Fraser WD. Effect of pregnancy on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in a patient with juvenile idiopathic osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2003 Jan;18(1):167-71
12. Black AJ, Topping J, Durham B, Farguharson RG, Fraser WD. A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis and bone density in normal pregnancy. *J Bone Miner Res.* 2000 Mar;15(3): 557-63
13. Blum M, Harris SS, Must A, Philips SM, Rand WM, Dawson-Hughes B. Weight and body mass index at menarche are associated with premenopausal bone mass. *Osteoporos Int.* 2001;12(7):588-94
14. Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, et al. Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 1996; 156:1521
15. Cauley JA, Lui LY, Ensrud KE, et al. Bone mineral density and the risk of incident nonspinal fractures in black and white women. *JAMA* 2005; 293:2102
16. Cauley JA, Lui LY, Stone KL, Hillier TA, Zmunda JM, Hochberg M, Beck TJ, Ensrud KE. Longitudinal study of changes in hip bone mineral density in Caucasian and African-American women. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Feb;53(2):183-9
17. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-650
18. Cure-Cure C, Cure-Ramirez P, Teran E, Lopez-Jaramillo P. Bone – mass peak in multiparity and reduced risk of bone-fractures in menopause. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002 Mar;76(3):285-91
19. El Maghraoui A, Guerboub AA, Mounach A, Ghozlani I; Nouijai A, Ghazi M, Achemlal L, Bezza A, Tazi MA. Body mass index and gynaecological factors as determinants of bone mass in healthy Moroccan women. *Maturitas* 2006 Nov 27

20. Eriksen RF, Langdahl B, Vesterby A et al. Hormone replacement therapy prevents osteoclastic hyperactivity: a histomorphometric study in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1999;14:1217
21. Faulkner KG, von Stetten E, Miller P. Discordance in patient classification using T-scores. *J Clin Densitom* 1999; 3 : 343-350
22. Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Can the WHO criteria for diagnosing osteoporosis be applied to calcaneal quantitative ultrasound? *Osteoporos Int* 2000; 4:321-330
23. Gambacciani M, de Aloysio D, Elia D, van der Mooren MJ, Hadji P, Wuster C. Quantitative ultrasound (QUS) of bone in the management of postmenopausal women. *Maturitas*. 2004 Feb 20; 47(2):139-49
24. Garnero, P, Munoz, F, Borel, O, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with the risk of fractures in postmenopausal women, independently of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4829
25. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Glüer CC, Grampp S, Harris ST, Jergas M, Lang T, Lu Y, Majumdar S, Mathur A, Takada M. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 1996;6:707-730
26. Gilsanz V, Roe T, Mora S, et al. Changes in vertebral bone density in black girls and white girls during childhood and puberty. *N Engl J Med* 1991; 325:1597
27. Glüer CC, The use of bone densitometry in clinical practice. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000; 2: 195-211
28. Graafmans WC, Van Lingen A, Ooms ME, Bezemer PD, Lips P. Ultrasound measurements in the calcaneus and its relation with bone mineral density of the heel, hip, and lumbar spine. *Bone*. 1996 Aug; 19(2):97-100
29. Greenfield, EM, Goldberg, VM. Genetic determination of bone density. *Lancet* 1997; 350:1263

30. Gur, A, Nas K, Cevik R, Sarac AJ, Ataoglu S, Karakoc M. Influence of number of pregnancies on bone mineral density in postmenopausal women of different age groups. *J Bone Miner Metab.* 2003;21(4):234-41
31. Hadji P, Hars O, Wurster C, Bock K, Alberts US, Bohnet HG, Emons G, Schulz KD. Stiffness index identifies patients with osteoporotic fractures better than ultrasound velocity or attenuation alone. *Maturitas* 1999 Mar 15; 31(3 : 221-6
32. Hadji P, Ziller V, Kalder M, Gottschalk M, Hellmeyer L, Hars O, Schmidt S, Schulz KD. Influence of pregnancy and breast-feeding on quantitative ultrasonometry of bone in postmenopausal women. *Climacteric.* 2002 Sep;5(3):277-85
33. Hannan MT, Felson DT, Dawson – Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PW, Kiel DP. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000; 4:710-720
34. Hellmeyer L, Anderer G, Ziller V, Wagner U, Schmidt S, Hadji P. Evaluation of quantitative ultrasonometry of bone in singleton and multiple pregnancies, *Z Geburtshilfe Neonatol.*2006 Oct;210(5):179-83
35. Hellmeyer L, Ossendorf A, Ziller V, Tekesin I, Schmidt S, Hadji P. Quantitative ultrasonometry of the phalanges during pregnancy: a longitudinal study. *Climacteric.* 2006 Dec;9(6):446-51
36. Hellmeyer L, Ziller V, Anderer G, Ossendorf A, Schmidt S, Hadji P. Biochemical markers of bone turnover during pregnancy: a longitudinal study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006 Oct;114(9):506-10.
37. Heshmati HM, Khosla S, Robins AP. Role of low levels of endogenous Estrogen in regulation of bone resorption in late postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2002; 17:172-178
38. Kabi F, Mkinsi O, Zrigui J. Pregnancy-associated osteoporosis. A new case. *Rev Med Interne.* 2006 Jul;27(7):558-60

39. Karlsson C, Obrant KJ, Karlsson M. Pregnancy and lactation confer reversible bone loss in humans. *Osteoporos Int.* 2001;12(10):828-34

40. Kaur M, Pearson D, Godber I, Lawson N, Baker P, Hosking D. Longitudinal changes in bone mineral density during normal pregnancy. *Bone.* 2003 Apr;32(4):449-54

41. Khovidhunkit W, Eppstein S. Osteoporosis in Pregnancy. *Osteoporos Int* 1996;6:345-54

42. Kolthoff N, Eiken P, Kristensen B, Nielsen SP. Bone mineral changes during pregnancy and lactation: a longitudinal cohort study. *Clin Sci (Lond).* 1998 Apr;94(4):405-12

43. Kovacs CS, Fuleihan GE-H. Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin N Am* 35(2006)21-51

44. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium and lactation. *Endocrin Rev* 1997;18:832-72

45. Krall EA, Dawson – Hughes B. Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res* 1999; 14:215

46. Lin JC, Amling M, Newitt DC, Selby K, Srivastav SK, Delling G, Genant HK, Majumdar S. Heterogeneity of trabecular bone structure in the calcaneus using magnetic resonance imaging. *Osteoporos Int* 1998;1:16-24

47. Lochmüller EM, Link TM. Verfahren der quantitativen Knochenmessung in der Vorhersage des individuellen Frakturrisikos – Übersicht und neue Befunde. *Geburtsh Frauenheilk* 2004; 64:359-374

48. Meier D, Luckey M, Wallenstein S, et al. Racial differences in pre- and postmenopausal bone homeostasis: association with bone density. *J Bone Miner Res* 1992; 7:1181

49. Melton LJ III, Chrischilles, EA, Cooper C, et al. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992; 7:1005

50. Melton LJ, III. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 1995; 2: 175-177

51. Naylor KE, Iqbal P, Fledelius C, Fraser RB, Eastell R. The effect of pregnancy on bone density and bone turnover. *J Bone Miner Res.* 2000 Jan;15(1):129-37

52. Nordin BEC, Need AG, Bridges A, Horowitz M. Relative contributions of years since menopause, age and weight to vertebral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:20

53. Nordin BE, Roper A. Postpregnancy osteoporosis: a syndrome? *Lancet* 1955;1:431-4

54. Pacifici R, Estrogen, cytokines and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996;11:1043

55. Paton LM, Alexander JL, Nowson CA, Margerison C, Frame MG, Kaymakci B, Wark JD. Pregnancy and lactation have no long-term deleterious effect on measures of bone mineral in healthy women: a twin study. *Am J Clin Nutr.* 2003 Mar;77(3):707-14

56. Pearson D, Kaur M, San P, Lawson N, Baker P, Hosking D. Recovery of pregnancy mediated bone loss during lactation. *Bone.* 2004 Mar;34(3):570-8

57. Peris P, Guanabens N, Monegal A, Pons F, Martinez de Osaba MJ, Ros I, Munoz-Gomez J. Pregnancy associated osteoporosis: the familial effect. *Clin Exp Rheumatol.* 2002 Sep-Oct;20(5):697-700

58. Pfeifer M, Pollaehne W, Minne HW. Ultrasound analyses of the calcaneus predict relative risk of the presence of at least one vertebral fracture and reflect different physical qualities of bone in different regions of the skeleton. *Horm Metab Res.* 1997 Feb; 29(2): 76-9

59. Pfeifer M, Wittenberg R, Wütz R, Minne HW. Schenkelhalsfrakturen in Deutschland. Prävention, Therapie, Inzidenz und sozioökonomische Bedeutung. *Deutsches Ärzteblatt* 2001; 98 A: 1751-1756

60. Phillips AJ, Ostlere SJ, Smith R. Pregnancy-associated osteoporosis: does the skeleton recover? *Osteoporos Int* 2000 ;11:449-54

61. Ritchie LD, Fung EB, Halloran BP, Turnlund JR, Van Loan MD, Cann CE, King JC. A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses. *Am J Clin Nutr.*1998 Apr;67(4):693-701

62. Rubin LA, Hawker GA, Peltekova VD, Fielding LJ, Ridout R, Cole DE. Determinants of peak bone mass: clinical and genetic analyses in a young female canadian cohort. *J Bone Miner Res.* 1999 Apr;14(4):633-43

63. Sarli M, Hakim C, Rey P, Zanchetta J. Osteoporosis during pregnancy and lactation. Report of eight cases. *Medicina(B Aires).*2005;65(6):489-94

64. Schnabel M, Eser G, Ziller V, Mann D, Mann E, Hadji P. Bone mineral density in postmenopausal women with proximal femoral fractures-comparative study between quantitative ultrasonometry and gold standard DXA. *Zentralbl Chir.* 2005 Oct; 130(5): 469-75

65. Seibel MJ. Evaluation des osteoporotischen Frakturrisikos. *Deutsches Ärzteblatt* 2001; 98 A: 1681-1689

66. Shearman, AM, Karasik, D, Gruenthal, KM, et al. Estrogen receptor polymorphisms are associated with bone mass in women and men: the Framingham Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19:773

67. Smith R, Athanasou NA, Ostlere SJ, Vipond SE. Pregnancy-associated osteoporosis. *QJM* 1995;88:865-78

68. Smith R, Phillips AJ. Osteoporosis during pregnancy and its management. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1998;107:66-7

69. Statistisches Bundesamt, Pressemitteilung vom 15.08.06

70. To WW, Wong MW, Leung TW. Relationship between bone mineral density changes in pregnancy and maternal and pregnancy characteristics: a longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003 Sep;82(9):820-7

71. Uitterlinden, AG, Burger, H, Huang, Q, et al. Relation of alleles of the collagen type Ia1 gene to bone density and the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1998; 338:1016

72. Ulrich U, Miller PB, Eyre DR, Chesnut CH3rd, Schlebusch H, Soules MR. Bone remodelling and bone mineral density during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2003 Oct; 268(4):309-16.Epub 2003 Jan 8

73. Ulrich U, Pfeifer T, Buck G, Lauritzen C. Osteopenia in primary and secondary amenorrhea *Horm Metab Res* (1995)27:432-435

74. Van Cromphaut SJ, Rummens K, Stockmans I, Van Herck E, Dijcks FA, Ederveen AG, Carmeliet P, Verhaeghe J, Bouillon R, Carmeliet G. Intestinal calcium transporter genes are upregulated by estrogens and the reproductive cycle through vitamin D receptor-independent mechanisms. *J Bone Miner Res.* 2003 Oct;18(10):1725-36

75. Vieth V, Link TM, Lotter A, Persigehl T, Newitt D, Heindel W, Majumdar S. Does the trabecular bone structure depicted by high-resolution MRI of the calcaneus reflect the true bone structure? *Invest Radiol* 2001;4:210-217

76. Vogel JM, Wasnich RD, Ross PD. The clinical relevance of calcaneus bone mineral measurements: a review. *Bone Miner* 1988; 5:35-58

77. Ward KA, Adams JE, Mughal MZ. Bone status during adolescence, pregnancy and lactation. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005 Aug;17(4):435-9

78. Wendt B, Cornelius A, Otto R. Osteoporosediagnostik mit Ultraschalldensitometrie am Kalkaneus. *Radiologe* (1996) 36: 58-63

79. White SC, Atchison KA, Gornbein JA, Nattiv A, Paganini-Hill A, Service SK. Risk factors for fractures in older men and women: The Leisure World Cohort Study. *Gend Med.*2006 Jun;3(2):110-23

80. Willing M, Sowers M, Aron D, Clark MK, Burns T, Bunten C, Crutchfield M, D`Agostino D, Jannausch M. Bone mineral density and its changes in white women: estrogen and vitamin D receptor genotypes and their interaction *J Bone Miner Res.* 1998 Apr;13(4):695-705

81. Wu F, Mason B, Horne A, et al. Fractures between the ages of 20 and 50 years increase women`s risk of subsequent fractures. Arch Intern Med 2002; 162:33

82. Yoon BK, Lee JW, Choi DS, Roh CR, Lee JH. Changes in biochemical bone markers during pregnancy and puerperium J Korean Med Sci. 2000 Apr;15(2):189-93

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. E.-F. Solomayer für die Vergabe des Themas, die ausgezeichnete Betreuung und Beratung während der Durchführung und Erstellung der Arbeit sowie die stetige Unterstützung und Motivation.

Herrn Dr. med. B. Krämer danke ich für die Unterstützung bei der Einarbeitung in das Fachgebiet und für die Beratung bei der Erstellung der Arbeit.

Ebenfalls danken möchte ich dem Direktor der Universitätsfrauenklinik Tübingen, Herrn Prof. Dr. med. D. Wallwiener für die Möglichkeit an seinem Institut die Studie durchzuführen.

Des Weiteren möchte ich dem Team der pränataldiagnostischen Abteilung der Frauenklinik Tübingen in den Jahren 2004/2005 für die freundliche Unterstützung bei der Rekrutierung der Patientinnen danken.

9. Lebenslauf

Silke Schneider

Geb.: 07.02.1980

Geburtsort: Agnetheln (Rumänien)

1986-1990 Grundschule Schönberg (Rumänien)

1990-1991 Pestalozzi-Grundschule Ludwigsburg

1991-2000 Mörike Gymnasium Ludwigsburg

06/2000 Abitur

2000-2006 Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

09/2002 Ärztliche Vorprüfung

09/2003 Erstes Staatsexamen

09/2005 Zweites Staatsexamen

23/11/2006 Drittes Staatsexamen

Seit 12/2006 Assistenzärztin an der Universitätsfrauenklinik
Tübingen