

Aus der
Klinik für Gynäkologie, Gynäkologische Endokrinologie und Onkologie
der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. U. Wagner

Schwerpunkt Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin
und Osteologie
unter der Leitung von Prof. Dr. med. P. Hadji

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

**Die Auswirkungen der Anorexia nervosa auf die
Messergebnisse der Quantitativen Ultrasonometrie
(QUS) am Os calcaneus**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von:

Stefanie Anne Dietrich, geb. Marx
aus Bonn-Bad Godesberg

Marburg 2007

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg
am 24.05.2007

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. B. Maisch
Referent: Prof. Dr. med. P. Hadji
Korreferent: Prof. Dr. med. D. Jones

Abkürzungsverzeichnis

BMD	Bone Mineral Density
BMI	Body Mass Index
BRD	Bundesrepublik Deutschland
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BUA	broadband ultrasound attenuation = Breitbandultraschall- abschwächung
bzw.	beziehungsweise
CLIA	Chemilumineszenz-Immunoassay
DPA	Dual Photon Absorptiometrie
CRP	C-reaktives Protein
d. h.	das heißt
DSM IV	Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen IV
DXA	Dual-X-ray-Absorptiometrie
DXR	Dual-Röntgen-Radiogrammetrie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DVO	Dachverband Osteologie
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	enzyme-linked immuno sorbent assay
et al.	et alii
FSH	follikelstimulierendes Hormon
γ-GT	Gammaglutamyltransferase
HPLC	high performance/ pressure liquid chromatography
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10
IGF-1	insuline like growth factor 1
IRMA	Immunradiometrischer Assay
IU	international units = internationale Einheiten
kHz	KiloHertz
LH	luteinisierendes Hormon
LH-RH	luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon

LWS	Lendenwirbelsäule
Menar.	Menarchealter
Max.	Maximum
MHz	MegaHertz
Min.	Minimum
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Fälle
ns	nicht signifikant
P	Signifikanzniveau
PET	Positronenemissionstomographie
pQCT	periphere Quantitative Computertomographie
QCT	Quantitative Computertomographie
QUS	Quantitative Ultrasonometrie
R	Korrelationskoeffizient
RIA	Radio-Immunassay
R-Menge	Rauchmenge
Rö-Röhre	Röntgen-Röhre
s.	siehe
S.	Seite
s. o.	siehe oben
SD	standard deviation = Standardabweichung
SERM's	Selektive Estrogen-Rezeptor-Modulatoren
SI	Stiffness index = Steifigkeitsindex
SOS	Speed of sound = Schalleitungsgeschwindigkeit
SPA	Single Photon Absorptiometrie
Sporthäuf.	Sporthäufigkeit
Tab.	Tabelle
TRH	Thyreotropin Releasing Hormone
TSH	Thyreoidea Stimulierendes Hormon
T-Wert	Abweichung von der mittleren geschlechtsangeglichenen Norm junger Erwachsener in SD bei der Knochendichtemessung
tv	t-value = t-Testgröße
V. a.	Verdacht auf
VOS	Velocity of Sound = Ultraschallgeschwindigkeit

vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation
Z. n.	Zustand nach
Z-Wert	Abweichung von der mittleren alters- und geschlechtsangeglichenen Norm in SD bei der Knochendichtemessung

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG.....	3
1.1.	Osteoporose.....	3
1.1.1.	Definition und Epidemiologie.....	3
1.1.2.	Knochenstoffwechsel - Struktur und Aufbau des normalen Knochens.....	4
1.1.3.	Erwerb der optimalen peak bone mass und normale Entwicklung des Knochens..... im Kindes- und Jugendalter.....	7
1.1.4.	Pathomechanismus und Risikofaktoren der Osteoporose.....	13
1.1.4.1.	Pathomechanismus.....	13
1.1.4.2.	Risikofaktoren.....	15
1.1.5.	Einteilung der Osteoporose.....	18
1.1.6.	Diagnostik.....	20
1.1.6.1.	Anamnese.....	20
1.1.6.2.	Klinische Untersuchung.....	21
1.1.6.3.	Osteodensitometrie.....	21
1.1.6.3.1.	Verfahren.....	22
1.1.6.3.1.1.	DXA.....	22
1.1.6.3.1.2.	DXR.....	23
1.1.6.3.1.3.	QCT und pQCT.....	23
1.1.6.3.1.4.	QUS.....	24
1.1.6.4.	Konventionelles Röntgen.....	25
1.1.6.5.	Knochenhistologie.....	25
1.1.6.6.	Labordiagnostik.....	26
1.2.	Anorexia nervosa.....	28
1.2.1.	Definition und Epidemiologie.....	28
1.2.2.	Ätiologie und Pathogenese.....	30
1.2.3.	Risikofaktoren.....	33
1.2.4.	Symptomatologie.....	33
1.2.4.1.	Psychische Befunde.....	33
1.2.4.2.	Körperliche Befunde.....	35
1.2.4.3.	Paraklinische Veränderungen.....	35
1.2.5.	Differenzialdiagnose.....	39
1.3.	Anorexia nervosa und Osteoporose.....	40
1.4.	Wahl des Verfahrens zur Osteodensitometrie.....	42
1.5.	Bisherige Datenlage.....	43
1.6.	Fragestellung der Arbeit.....	44
2.	MATERIAL UND METHODEN.....	45
2.1.	Untersuchungskollektiv.....	45
2.2.	Untersuchungsablauf.....	45
2.3.	Untersuchungsdesign.....	45
2.4.	Risikofragebogen.....	46
2.5.	Strahlenbelastung der Osteodensitometrie.....	46

2.6.	Quantitative Ultrasonometrie (QUS)	47
2.6.1.	Physikalische Grundlagen der QUS	47
2.6.2.	Beschreibung verschiedener Ultrasonometrie-Geräte.....	49
2.6.3.	Technik der QUS	50
2.6.3.1.	Schallleitungsgeschwindigkeit (SOS).....	52
2.6.3.2.	Breitband-Ultraschall-Abschwächung (BUA).....	54
2.6.3.3.	Steifigkeits-Index (SI)	57
2.6.4.	Messwertinterpretation	58
2.7.	Praktische Durchführung der Messung.....	60
2.8.	Statistik.....	60
3.	ERGEBNISSE	62
3.1.	Vergleich Studien- und Kontrollgruppe	62
3.2.	Vergleich Studien- und Kontrollgruppe – gematcht.....	64
3.3.	Auswirkungen der Anorexiedauer auf SOS, BUA und SI	66
3.4.	Auswirkungen der Amenorrhöedauer auf SOS, BUA und SI	68
3.5.	Auswirkungen des Menarchealters auf SOS, BUA und SI	69
3.6.	Auswirkungen der Körpergröße auf SOS, BUA und SI	72
3.7.	Auswirkungen des tiefsten BMI auf SOS, BUA und SI.....	75
3.8.	Auswirkungen der Intensität des Sports auf SOS, BUA und SI.....	75
3.9.	Auswirkungen der Intensität des Rauchens auf SOS, BUA und SI	77
3.10.	Auswirkungen der Einnahme von Anti-Baby-Pillen auf SOS, BUA, SI.....	77
3.11.	Verlauf der QUS-Parameter.....	82
4.	DISKUSSION	83
5.	ZUSAMMENFASSUNG	97
6.	LITERATURVERZEICHNIS	99
7.	ANHANG.....	113
8.	VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER	115
9.	DANKSAGUNG	116

1. Einleitung

1.1. Osteoporose

1.1.1. Definition und Epidemiologie

Die Knochenstoffwechselerkrankung Osteoporose zählt mit mehr als 4 bis 6 Millionen betroffenen Patienten zu den bedeutendsten Volkskrankheiten der BRD (Minne et al. 2002). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat die Erkrankung in die Liste der zehn bedeutendsten weltweit auftretenden Volkskrankheiten aufgenommen (Kanis et al. 1994).

Die WHO definiert die Osteoporose derzeit als „systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Störung der Mikroarchitektur des Knochengewebes mit konsekutiv erhöhter Knochenbrüchigkeit und erhöhtem Frakturrisiko charakterisiert ist“ (WHO technical report 1994, Konsensuskonferenz Amsterdam 1996).

Eine Arbeitsgruppe der WHO hat die Osteoporose densitometrisch mittels Dual-X-ray-Absorptiometry (DXA-Methode) an der Hüfte definiert als eine Verminderung der Knochenmineraldichte um 2,5 Standardabweichungen (SD) unter dem statistischen Mittelwert gesunder, junger Erwachsener (T-Wert). Auf die gleiche Art wird eine Osteopenie definiert als ein T-Wert zwischen -1 und -2,5 SD unter dem mittleren Höchstwert (Kanis et al. 1994).

Diese Definition orientiert sich an der Osteodensitometrie, also an einem Verfahren zur Knochendichtemessung (DXA). Anhand dieser messtechnischen Einteilung allein ist es allerdings nicht möglich, die Diagnose „Osteoporose“ zu stellen, wenn nicht weitere Risikofaktoren oder Indikatoren vorliegen (Jakob 2005). Diese sind 2003 vom Dachverband der deutschsprachigen wissenschaftlichen Gesellschaften für Osteologie in einer Leitlinie zusammengestellt (Scheidt-Nave et al. 2003) und in einer überarbeiteten Fassung 2006 erneut diskutiert worden (DVO 2006).

Frauen sind von der Osteoporose ca. 4 bis 5 Mal häufiger betroffen als Männer. Jede dritte Frau erkrankt nach der Menopause an einer Osteoporose-assoziierten Fraktur (Hadji 2002). Osteoporosebedingte Frakturen treten bei ihnen in einem deutlich jüngeren Alter auf als bei Männern. Das Risiko, im

Leben einmal eine osteoporosebedingte Fraktur zu erleiden, liegt für europäische Frauen bei 14% für eine Oberschenkelhalsfraktur, 11% für eine Wirbelkörperfraktur und bei 13% für eine Handgelenksfraktur (Cooper 1999).

1.1.2. Knochenstoffwechsel - Struktur und Aufbau des normalen Knochens

Die 220 Knochen des menschlichen Skeletts haben neben der Stütz- und Fortbewegungsfunktion, der Schutzfunktion der inneren Organe und der Hämatopoese die Funktion eines Mineraldepots. Im Knochen werden 99% des gesamten Kalziums, 85% des Phosphats und 50% des Magnesiums gespeichert. Die mineralisierte Knochensubstanz besteht zu 50% aus anorganischen Materialien, zu 25% aus Wasser und zu 25% aus organischer Grundsubstanz, der so genannten Matrix (Bartl 2001, Schiebler 2005). Diese wiederum enthält zu 90% Kollagen Typ I, das von Osteoblasten gebildet wird, und 10% nicht-kollagene Proteine wie Proteoglykane, Glykoproteine, Osteocalcin und Osteonektin, die auch als amorphe Interzellulärsubstanz bezeichnet werden.

Ca. 1,5 kg Kalzium sind als Hydroxylapatit im Knochen eingebaut. Hierbei handelt es sich um längliche, hexagonale Kristalle, die zum Großteil aus Kalzium, Phosphat und Karbonat, aber auch aus Natrium, Magnesium und Fluorid bestehen. Die Hydroxylapatitkristalle richten sich nach der Orientierung der Kollagenfibrillen aus (Schiebler 2005).

Der Knochen muss sowohl belastbar als auch elastisch sein, was durch die Verwendung mehrerer Strukturordnungen ermöglicht wird. Die Elastizität des Knochens kommt dadurch zustande, dass zwischen lamellär angeordnete Schichten von Kollagenmolekülen Kalzium und Phosphat in kristalliner Form eingelagert und durch verschiedene Spurenelemente sowie Wasser und Mukopolysaccharide mit der Matrix verbunden werden. Das Kollagen ist für die Elastizität, die Mineralien sind für die Festigkeit des Knochengewebes zuständig (Bartl 2001).

Im histologischen Schnitt oder im Röntgenbild lassen sich zwei unterschiedliche Haupttypen von Knochengewebe unterscheiden: der kortikale Knochen, auch Kompakta genannt, und der trabekuläre Knochen, den man auch als Spongiosa

bezeichnet. Die Kompakta der langen Röhrenknochen wird von Osteonen oder Havers'schen Systemen gebildet, welche aus konzentrisch um den Zentral- oder Haverskanal angeordneten Fibrillen bestehen. Diese sind aus parallel zur Längsrichtung des Knochens ausgerichteten Knochenzylindern und Ringen aufgebaut. Im Zentralkanal verlaufen Blutgefäße und Nerven, über die der Knochen versorgt wird (Matzen 2002, Schiebler 2005). Der aus äußerer periostaler und innerer kortikal-endostaler Oberfläche bestehende kortikale Rahmen umgibt den trabekulären Knochen und den Markraum (Matzen 2002). Das axiale Skelett (Schädel, Wirbelsäule, Thorax und Becken) besteht aus spongiösem Knochen, der trabekuläre Knochenbälkchen enthält und vom Aussehen einem Schwamm gleicht. Die scheinbar ungeordneten Knochenbälkchen sind an Belastungs- oder Trajektionslinien orientiert. Je mehr Verknüpfungen zwischen den einzelnen Knochenbälkchen ausgebildet sind, desto stabiler ist der Knochen (Bartl 2001).

Der Knochen ist ein dynamisches Organ mit hoher Durchblutung und Stoffwechselaktivität. Ständig wird altes Knochengewebe abgebaut und durch neues ersetzt, beschädigter Knochen repariert und der Knochen an neue Belastungen angepasst. Bei Erwachsenen werden jährlich ca. 5% des Skeletts, im ersten Lebensjahrzehnt ca. 50% des Skeletts erneuert (Matzen 2002). Durch diesen als „bone remodelling“ bezeichneten Vorgang werden tausende von mikroskopisch kleinen Brüchen der Knochenbälkchen, die Mikrofrakturen, ausgebessert. Sie bestimmen neben der Knochenmineraldichte das Risiko für Frakturen (Bartl 2001). Da die Spongiosa eine 10 Mal größere Oberfläche hat als die Kompakta, wird hier im Verhältnis mehr umgebaut (Hadjji 2002).

Mehrkernige Riesenzellen, die 30-100 µm großen Osteoklasten, sind für den Abbau des alten Knochens verantwortlich. Da diese Riesenzellen sich von Monozyten (Makrophagen) des Knochenmarks ableiten, sind sie zur Phagozytose befähigt. Die amöboid beweglichen Osteoklasten haben eine stark gefaltete Zellmembran, mit der sie sich an der Knochenoberfläche anheften. Durch Freisetzen von H^+ -Ionen säuern sie den Knochen an, wodurch die anorganischen Bestandteile abgebaut werden. Die organischen Knochenbestandteile werden durch lysosomale Enzyme wie Kathepsin K und Metallproteasen abgebaut (Schiebler 2005). Um den Knochenabbau durch einen einzigen Osteoklasten auszugleichen, werden ca. 100 Osteoblasten, d. h.

Knochen aufbauende Zellen, benötigt. Es handelt sich hierbei um ca. 20 - 30 µm große Zellen, die aus dem Mesenchym stammen, welches als Ursprungsort der Knochenstammzellen angesehen wird. Sie synthetisieren das so genannte Osteoid, das aus Kollagen Typ I, Osteocalcin, Osteonektin und Bone Morphogenetic Protein (BMP) besteht. Außerdem spielen sie eine große Rolle bei der Mineralisierung des neu gebildeten Osteoids (Matzen 2002). Nach der Mineralisierung bleiben einige ruhende Osteoblasten in Form von „lining cells“ auf der Knochenoberfläche liegen. Da die Osteoblasten die von ihnen gebildete Substanz nach allen Seiten sezernieren, werden sie teilweise bei der Bildung des neuen Knochens in diesen eingebaut. Diese als Osteozyten bezeichneten Zellen sind durch verzweigte Kanälchen miteinander verbunden und dienen dem Transport organischer und anorganischer Stoffe im Knocheninneren. Vermutlich leiten sie den Umbau der älteren Knochensubstanz ein (Matzen 2002).

Die für den Knochenumbau zuständigen Zellsysteme werden von systemischen Hormonen, Vitaminen, Zytokinen und elektromagnetischen Potentialen gesteuert (Bartl 2001). Zu den Hormonen, die das Knochenwachstum beeinflussen, gehört das Wachstumshormon (growth hormone) der Hypophyse (Schiebler 2005). Die Geschlechtshormone, vor allem das Östradiol, wirken einem vermehrten Knochenabbau entgegen. Sie fördern die Proliferation der Osteoblasten und vermindern gleichzeitig den Einfluss des Parathormons auf die Osteoklasten. Außerdem fördern sie die Sekretion von Vitamin-D-Hormon und die von Parathormon, dem Hormon der Nebenschilddrüsen. Seine Aufgabe ist es, den Kalziumspiegel im Serum konstant zu halten. Durch seine Wirkung wird die Kalzium-Reabsorption in der Niere gesteigert und die des Phosphats vermindert. Außerdem steigert Parathormon die Synthese des biologisch aktiven Vitamin-D-Hormons 1,25-Dihydroxycholecalciferol in der Niere (Matzen 2002), wodurch der Darm zur verstärkten Kalzium- und Phosphatabsorption angeregt wird. Das Parathormon stimuliert direkt die Osteoblasten, vermehrt Zytokine freizusetzen, die die Osteoklasten aktivieren und deren Anzahl steigern (Schnabel und Haffner 2005). Das in den C-Zellen der Schilddrüse gebildete Calcitonin dagegen hemmt die Resorption von Knochengrundsubstanz und senkt damit die Mobilisierung von Kalzium und Phosphat aus dem

Knochen. Beim Kind hemmt es die Osteoklasten, während es beim Erwachsenen die Mineralisierung des Osteoids unterstützt (Matzen 2002).

Vitamin A steuert sowohl Verteilung als auch Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten, so dass genügend amorphe Interzellularsubstanz gebildet werden kann (Schiebler 2005). Vitamin C wird für die Kollagenbildung benötigt, stimuliert die Osteoblasten und verbessert die Kalziumresorption (Bartl 2001). Vitamin D hat einen direkten Einfluss auf die Ossifikation, da es nicht nur die Kalziumresorption aus dem Dünndarm und die Kalzium-Reabsorption in der Niere fördert, sondern direkt für die Kalzifizierung des Osteoids und Knorpels zuständig ist. Es beeinflusst außerdem die Reifung und Tätigkeit der Osteoklasten (Matzen 2002, Schiebler 2005). Vitamin K ist an der Synthese von Osteocalcin beteiligt und vermittelt das Anheften von Kalzium an der Knochenmatrix (Bartl 2001). Verschiedene andere Hormone wie Insulin, Thyroxin sowie Glukokortikoide haben zusätzlichen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel. Da sie aber für den Pathomechanismus der Osteoporose mitverantwortlich gemacht werden, sollen sie später behandelt werden.

Wichtig für den Erhalt des Knochengewebes ist außerdem die mechanische Beanspruchung des Knochens, die eine Anpassungsreaktion desselben hervorruft. Muss sich der Knochen neuen Bedingungen wie einer Änderung der Belastung anpassen, wird der physiologische Umbau gesteigert. Dauernder starker Druck an einer bestimmten Stelle führt zum Knochenabbau, während dort, wo Druck nachlässt, Knochen aufgebaut wird (Schiebler 2005). Krafteinwirkung wirkt anabol auf den Knochen, Immobilisation dagegen katabol (Jakob 2005), so dass es zu einer Verminderung der anorganischen Knochenbestandteile kommt (Schiebler 2005).

1.1.3. Erwerb der optimalen peak bone mass und normale Entwicklung des Knochens im Kindes- und Jugendalter

Bereits vor der Geburt wird durch den genetischen Bauplan festgelegt, wie die peak bone mass des Einzelnen aussehen wird. Die genetische Prädisposition ist für 60 - 80% der Unterschiede im Aufbau der normalen peak bone mass verantwortlich (Davies et al. 2005, Heaney et al. 2000). Bis zum Jahr 2005

wurden bereits auf 13 Autosomen ca. 20 Gen-Regionen mit so genannten „quantitative trait loci“ gefunden, die wahrscheinlich für Knochendichte und Knochenstruktur verantwortlich gemacht werden können. Hierzu zählt der Polymorphismus der Gene, die für den Vitamin D-Rezeptor, den Östrogen-Rezeptor, den insulin like growth factor 1 (IGF-1), Kollagen Typ I, den transforming growth factor β , sowie das Interleukin-6 kodieren (Bachrach 2001, Gordon 2003, Langenbeck 2005). Außerdem haben das Geschlecht und die Zugehörigkeit zu bestimmten ethnischen Gruppen einen großen Einfluss auf die Knochendichte. Männer haben in jedem Alter eine höhere Knochendichte als Frauen, Afroamerikaner haben eine höhere Knochendichte als Amerikaner spanischer Abstammung, die wiederum eine höhere Knochendichte als Kaukasier und Asiaten aufweisen (Gordon 2003).

Mit der Konzeption beginnt das Wachstum des kortikalen und des trabekulären Knochens. Der Fetus erhält normalerweise eine ausreichende Menge an Material, das er zum Knochenaufbau benötigt, wie Aminosäuren, Kalzium, Phosphat und Vitamin D, über die Plazenta (Gleeson 1998). Sowohl das Geburtsgewicht der Eltern als auch Nikotinabusus der Mutter, ein niedriges Gewicht der Mutter und Aktivität der Mutter in der Schwangerschaft scheinen unabhängig voneinander Einfluss auf das Skelettwachstum des Feten zu haben (Davies et al. 2005). Im dritten Schwangerschaftstrimester nimmt der Knochenmineralgehalt stark zu, so dass das kindliche Skelett bei Geburt ca. 25 g Kalzium enthält. Dies entspricht etwas weniger als 1% des Gesamtkörpergewichts (Gleeson 1998).

Kalzium ist das ganze Leben hindurch ein sehr wichtiges Mineral zum Aufbau und Erhalt eines gesunden Skelettes (Bachrach 2001). Die in den letzten Schwangerschaftsmonaten erhöhte Geschwindigkeit des Knochenaufbaus verlangsamt sich in den ersten 6 Lebensmonaten, um dann kontinuierlich anzusteigen. Die Resorption von Kalzium aus der Milch scheint bei Muttermilch im Vergleich zu Kuh- oder Sojamilch am höchsten zu sein (Gleeson 1998). Ein hoher Milchkonsum während Kindheit und Adoleszenz geht mit erhöhter Knochenmasse im Erwachsenenalter einher. Außerdem scheint eine regelmäßige Kalziumsupplementation nicht nur die Knochendichte oder Knochenmasse zu steigern, sondern auch die Antwort des Knochens auf sportliche Aktivität zu erhöhen (Davies et al. 2005). Allerdings gingen alle

positiven Effekte wie Zunahme des Mineralgehalts und Abnahme des Frakturrisikos zurück, sobald die Kalziumsupplementation beendet wurde (Bachrach 2001). Für Kinder und Jugendliche wird eine tägliche Kalziumzufuhr von 1300 mg empfohlen, welche hauptsächlich durch den Konsum von Milchprodukten erreicht wird. Der Bedarf an Kalzium steigt in Zeiten des schnellen Wachstums an (Gordon 2003). In der Pubertät ist der Kalziumbedarf daher höher als in jeder anderen Zeit, aber auch die Effektivität der Kalziumaufnahme ist in der Pubertät erhöht. Eine suboptimale Kalziumaufnahme dagegen geht sowohl bei präpubertären Kindern als auch in der Adoleszenz mit verminderter Knochenmineraldichte, verminderter peak bone mass, vermindertem Knochengrößenwachstum sowie erhöhter Frakturrate einher (Cummings et al. 1995, Saggese et al. 2002). Ebenso wichtig für den Knochenaufbau und die normale Mineralisation des Osteoids ist das Vitamin D (Davies et al. 2005), dessen Metaboliten an der Niere die tubuläre Kalzium- und Phosphatreabsorption und am Darm die Kalzium- und Phosphatabsorption stimulieren. Außerdem regt das in der Niere entstandene 1,25-Dihydroxycholecalciferol, das auch als Kalzitriol bezeichnet wird, die Osteoblasten zur vermehrten Zytokinsynthese an, die wiederum die Osteoklastogenese induzieren (Schnabel und Haffner 2005).

In der Pubertät ist das Vitamin-D-Hormon ein wichtiger Regulator der Knochenmasse, da es über die Osteocalcin-Synthese und die Kalziumabsorption und -retention die Voraussetzung für Skelettwachstum und Mineralisation schafft (Saggese et al. 2002). Vitamin-D-Supplementation ist mit einer Zunahme der Knochendichte vergesellschaftet (Davies et al. 2005). Es wird eine tägliche Vitamin-D-Zufuhr von 200 bis 400 IU empfohlen (Gordon 2003, Saggese et al. 2002). Nach Saggese et al. (2002) kann dieses über eine tägliche Sonnenlichtexposition von 5 - 10 Minuten Dauer erreicht werden. Zum Aufbau des Skelettsystems benötigt der wachsende Körper außer Kalzium auch eine adäquate Zufuhr von Phosphat, da diese beiden Minerale als Hydroxylapatit im Knochen gespeichert werden, welcher eine Pufferfunktion für diese beiden Ionen hat (Schnabel und Haffner 2005). Da Phosphat in unseren Nahrungsmitteln genügend vorhanden ist, wird eher befürchtet, dass mit der Nahrung zu viel Phosphat zugeführt wird. Dies könnte zu einer erhöhten Parathormonproduktion mit der Folge von erhöhtem Knochenmasseverlust

führen (Heaney et al. 2000). Cola und andere mit Kohlensäure versetzte Getränke sind als signifikante Risikofaktoren für Knochenbrüche beschrieben worden. Für 8- bis 16-jährige Mädchen wurde ein enger Zusammenhang zwischen Colakonsum und Knochenbrüchen gefunden, während dies bei Jungen nicht der Fall war. Es wird vermutet, dass dies auf den Gehalt an Phosphorsäure zurückzuführen ist (Gleeson 1998). Wahrscheinlich kommt die Verminderung der Knochendichte aber eher dadurch zustande, dass durch die vermehrte Aufnahme von Koffein, Phosphat und Glukose der Konsum von Milch und damit Kalzium vermindert wird (Davies et al. 2005). Auch andere Ernährungsgewohnheiten haben einen Einfluss auf die Knochendichte. Während der Pubertät besteht ein positiver Zusammenhang zwischen der Proteinaufnahme und der Zunahme der Knochenmasse. Andererseits tritt nach jeder Mahlzeit, die viel tierisches Eiweiß enthält, eine akute Hyperkalziurie auf (Gleeson 1998). Der Konsum von Gemüse wie z. B. Zwiebeln dagegen ist mit einer Inhibition der Knochenresorption verbunden und führt daher zu einer Zunahme der Knochenmasse (Davies et al. 2005).

Aber nicht nur die Ernährung ist wichtig für den Aufbau der peak bone mass, auch die körperliche Aktivität spielt eine große Rolle. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass bei zusätzlicher Kalziumzufuhr nur dann ein positiver Effekt für den Knochen auftrat, wenn gleichzeitig die körperliche Aktivität gesteigert wurde (Gordon 2003). Gewichtstragendes Training und Körpergewicht haben nach Gleeson (1998) den besten Vorhersagewert der Knochenmineraldichte bei Heranwachsenden. Wöchentliche sportliche Aktivität hat danach bei gesunden Kindern sogar einen größeren Einfluss auf die Knochenmineraldichte des Femurs und der Wirbelsäule als die Kalziumzufuhr. Körperliches Training scheint das Knochenwachstum zu erhöhen; führt das Training aber zu einer Amenorrhoe, geht dieser Effekt verloren. Scheinbar spielt auch der Zeitpunkt des Beginns der körperlichen Aktivität in der Kindheit eine Rolle. Wird vor oder in den frühen Jahren der Pubertät mit dem Training begonnen, hat dies den größten Anstieg der Knochenmasse zur Folge (Davies et al. 2005). Der Einfluss der Aktivität auf Modelling und den Erwerb des Knochenminerals ist vor und während der Pubertät größer als bei Erwachsenen. Die erhöhte Knochenmineraldichte, die durch frühes, intensives Training angehäuft wurde, bleibt bis ins Erwachsenenalter bestehen. Es ist

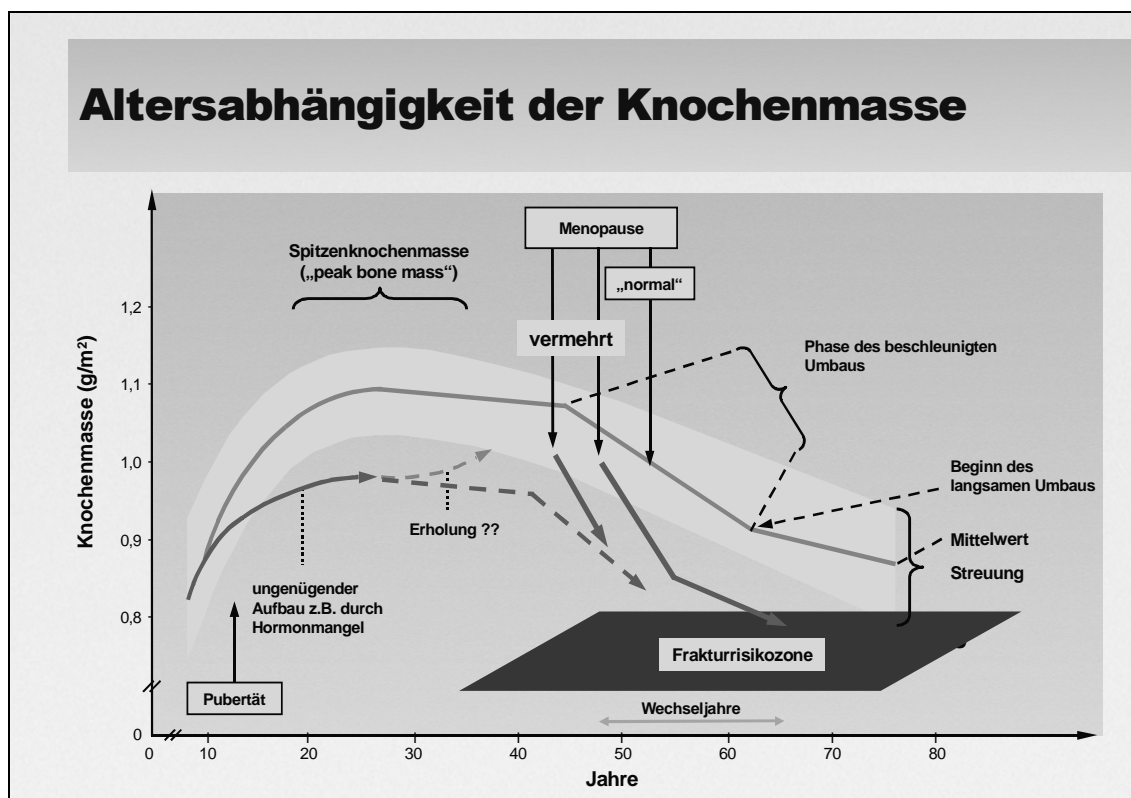
allerdings möglich, dass dies nur ein kurzzeitiger Effekt ist und dass die Steigerung der Knochendichte wieder verloren geht, wenn das Training beendet wird (Bachrach 2001, Lehtonen-Veromaa et al. 2001). Sicher ist, dass biomechanischer Gebrauch einer der wichtigsten Stimuli für die Aktivität des Skelettsystems ist. Wenn die dynamische Belastung des Knochens hoch ist, wird die Knochenstärke durch Modelling und Remodelling erhöht. Liegt die dynamische Belastung unterhalb einer bestimmten Remodelling-Schwelle, tritt eine Osteopenie auf. Muskelmasse und Muskelstärke regulieren also während der Pubertät in Kombination mit hormonellen Faktoren in hohem Maße die Zunahme an Knochenmasse und Knochenstärke (Saggese et al. 2002). Normales Skelettwachstum, eine normale Pubertät und der normale Aufbau von Knochenmineralien sind von einer adäquaten Produktion von Schilddrüsenhormonen, Wachstumshormon, insuline like growth factors (IGF) und Sexualsteroiden abhängig (Bachrach 2001). Bis zur Pubertät sind Knochenwachstum und Zunahme der Knochenmasse hauptsächlich abhängig vom Wachstumshormon (Bachrach 2001, Davies et al. 2005). Dieses wirkt stimulierend auf die Osteoblastenproliferation und -differenzierung, sowie direkt oder über IGF-1 auf die Kollagensynthese, was schließlich zu einer erhöhten Knochenbildung führt. Zusätzlich aktiviert es das Modelling und Remodelling. Außerdem stimuliert das Wachstumshormon die Kalziumabsorption aus dem Darm, bewirkt ein Anheben der Schwelle für die Phosphatausscheidung in der Niere und erhöht die Vitamin-D-Hormon-Bildung in der Niere. Hieraus resultiert eine Erhöhung des Kalzium-Phosphat-Produktes in der extrazellulären Flüssigkeit, welches zur Mineralisation der Knochenmatrix führt (Saggese et al. 2002). Während der Pubertät werden die Serumspiegel von Wachstumshormon und IGF-1, welches als nahrungsabhängiger Stoffwechselfaktor die DNA- und Kollagensynthese sowie die Bildung der Osteoblasten stimuliert (Powers 1999), dramatisch gesteigert. Dies wird nur noch durch die Steigerung der Sexualhormonspiegel übertroffen. Die Knochenneubildung in der Pubertät ist das Ergebnis des anabolen Effektes der Sexualsteroiden, beim Mädchen hauptsächlich vom Östradiol, beim Jungen überwiegend vom Testosteron, und einer Zunahme der Muskelstärke, die den Knochen über stärkeren Druck und Zug zum Wachstum anregt. Östradiol hat in dieser Zeit nicht nur einen Knochendichte steigernden Effekt, sondern unterdrückt die Knochenumbaurate

an der endokortikalen Oberfläche, was zu einer Zunahme der kortikalen Dicke führt (Davies et al. 2005). Sowohl die gonadalen als auch in den Nebennieren produzierten Androgene haben einen direkten Effekt auf die Osteoblasten. Östrogene und Androgene beeinflussen beide den Kalzium- und Phosphatmetabolismus und stimulieren die renale Cholecalciferol-Bildung (Saggese et al. 2002). Östrogene hemmen die Produktion von Interleukin-6 und anderen katabolen Zytokinen durch die Osteoblasten und stimulieren wieder die Freisetzung von Wachstumshormon und die Bildung von IGF-1 (Lennkh et al. 1999). Offenbar reagiert trabekulärer Knochen sensibler auf die zunehmenden Hormonkonzentrationen als kortikale Knochenanteile. Je früher die Menarche eintritt, desto höher sind Knochenmineralgehalt und Knochenmineraldichte bei heranwachsenden Mädchen und das Frakturrisiko nimmt ab. Mädchen mit vergleichsweise früher Menarche sind kleiner und schwerer als Mädchen mit normalem Menarchealter, da die Epiphysenfugen durch das Östrogen früher verschlossen sind. Dagegen sind Mädchen mit später Menarche wegen des späten Schlusses der Epiphysenfugen größer und meist auch leichter und weisen eine verminderte Knochenmineraldichte auf. Bei verspätetem Eintritt der Pubertät kommt es sowohl bei Jungen als auch bei Mädchen zu einer Verminderung der peak bone mass als auch des Wachstums der Wirbelsäule und der langen Röhrenknochen (Bachrach 2001, Bonjour 1998, Gleeson 1998, Kanis 1995). Die Zunahme der Knochendichte ist in der Pubertät am größten. Aber auch die Inzidenz von Frakturen ist im Alter zwischen 10 und 14 Jahren bei Mädchen und Jungen größer als in der Kindheit und dem jungen Erwachsenenalter. Dies scheint damit zusammenzuhängen, dass die höchste Wachstumsgeschwindigkeit ca. 6 - 18 Monate vor der maximalen Zunahme an Knochenmineral liegt. Hieraus resultieren relativ lange und verhältnismäßig wenig mineralisierte Knochenanteile, die schneller brechen können (Bachrach 2001, Heaney et al. 2000, Saggese et al. 2002). Während der Kindheit und Adoleszenz nimmt die Knochenmasse stetig, ca. 7 - 8% pro Jahr, zu. So ist im Alter von 15 Jahren der Großteil der peak bone mass, also der höchsten Knochendichte während des Lebens, erreicht. Bis zum Alter von ca. 30 Jahren steigt die Knochenmasse mit ca. 10% weiter leicht an, bis die peak bone mass erreicht ist (Gleeson 1998, Powers 1999).

1.1.4. Pathomechanismus und Risikofaktoren der Osteoporose

1.1.4.1. Pathomechanismus

Während des gesamten Lebens besteht ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Knochenbildung und Knochenabbau, wobei es zu einer jährlichen Erneuerung von 4 bis 10% der gesamten Körperknochenmasse kommt. Hierbei ändert sich auch die Knochenmasse. Etwa ab dem 30. Lebensjahr sinkt diese kontinuierlich ab. Dies geschieht zuerst allmählich, mit dem Einsetzen der Menopause im Alter von 40 bis 50 Jahren nimmt die Geschwindigkeit des Knochenabbaus aber rapide zu. Ein jährlicher Verlust der Knochenmasse von 0,5 - 1% gilt bei den meisten Frauen als physiologisch. Sie werden als „slow looser“ bezeichnet. Bei einem Drittel der Frauen können aber postmenopausal jährlich zwischen 5 und 10% der Knochenmasse verloren gehen; sie werden als „fast looser“ bezeichnet (Hadjji 2002). In den späteren Lebensjahrzehnten, der Phase des langsamen Umbaus, nimmt die Knochenmasse wieder langsamer weiter ab. Diese Altersabhängigkeit der Knochenmasse ist in der folgenden Abbildung dargestellt.



Bei dem physiologischen Knochen-Remodelling können multiple Störfaktoren als pathophysiologische Ursache für das Entstehen einer Osteoporose auftreten.

Abhängig von Lebensstil, Ernährung und eventuellen endokrinen Erkrankungen wie Hyperthyreose, Diabetes mellitus oder Hyperkortisolismus kommt es ca. ab dem 30. - 35. Lebensjahr zu einer negativen Knochenbilanz mit einem relativ geringen Abfall der Knochenmasse von jährlich ca. 0,5 - 1%. Dies ist unabhängig vom Geschlecht. Durch den physiologischen Östradiolmangel nach der Menopause wird der Verlust der Knochenmasse bei der Frau erheblich gesteigert. Knochenauf- und -abbau laufen schneller ab, wobei der Abbau durch eine verstärkte Aktivität der Osteoklasten überwiegt. Die Knochenbälkchen und Querverbindungen des trabekulären Knochens können so stark verdünnt werden, dass die Bälkchenstruktur schließlich vollständig unterbrochen ist. Dies führt in den Wirbelkörpern zu Sinterungsfrakturen oder Einbrüchen der Endplatten (Hadjji 2002). Typisch für eine Osteoporose sind Brüche des distalen Radius, der Wirbelkörper und des proximalen Femurs, aber es können alle Knochen des Körpers betroffen sein. Der Mangel an Östrogenen wirkt sich außerdem auf die Muskulatur aus, die dadurch schwächer wird. Hierdurch erfolgt ein zusätzlicher, biomechanisch begründeter Knochenabbau. Auf Grund des erhöhten Knochenabbaus kommt es zum verstärkten Ausstrom von Kalzium aus dem Knochengewebe in das Serum. Über einen negativen Feedback-Mechanismus wird die Ausschüttung von Parathormon gedrosselt. Dies und die durch den hohen Serumkalziumspiegel verminderte Synthese von aktivem Vitamin-D-Hormon in der Niere führen zu einer verminderten Kalziumresorption aus dem Dünndarm. Zusätzlich wird wegen des niedrigen Östradiolspiegels vermindert Calcitonin gebildet. All diese Faktoren gemeinsam führen dazu, dass die Kalziumbilanz negativ wird, d. h. mehr Kalzium ausgeschieden als aufgenommen wird (Hadjji et al. 2001b, Matzen 2002). Deshalb steigt auch die Sekretion von Parathormon wieder an, so dass es zu einem latenten Hyperparathyreoidismus kommen kann. Der Verlust von Knochensubstanz und -mikroarchitektur bei weitgehendem Erhalt der ursprünglichen Struktur des Knochens kann aber bei entsprechender Disposition auch in einem früheren Alter oder bei Männern auftreten. So kommt es bei der Frau vom 40. - 70. Lebensjahr durchschnittlich zu einer 30 - 40%igen

Verringerung der Knochenmasse, während die des älteren Mannes nur ca. 12% beträgt (Bartl 2001).

1.1.4.2. Risikofaktoren

Als Risikofaktoren werden laut DVO-Leitlinie (Scheidt-Nave et al. 2003) Messwerte oder Eigenschaften bezeichnet, für die sich ein statistisch signifikanter Einfluss auf das Erkrankungsrisiko nachweisen lässt. Zu den so genannten starken Risikofaktoren zählt das Alter (DVO 2006). Ist nach dem 45. Lebensjahr bereits eine Fraktur eingetreten, ist das Risiko, eine weitere zu erleiden, stark erhöht (Cooper et al. 2000). Generell ist das Osteoporoserisiko bei einem Alter über 70 Jahren erhöht. Erniedrigte Messwerte bei den densitometrischen Verfahren DXA und QUS sowie erhöhte Knochenumbauparameter in Serum und Urin gelten als eigenständige Risikofaktoren. Klinische Risikofaktoren sind zudem ein niedriges Körpergewicht, insbesondere bei einem BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$ sowie ein Gewichtsverlust $> 10\%$ des Ausgangsgewichtes. Bei einem niedrigen Körpergewicht ist die Fettmasse gering. In den Fettzellen jedoch werden Androgene in Östrogene umgewandelt (Lennkh et al. 1999) und das für die Regulation sowohl des Hungergefühls als auch der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse der Sexualhormone wichtige Hormon Leptin gebildet (Fischer-Posovsky und Wabitsch 2004). Immobilität sowie eine positive Frakturanamnese für Frakturen ohne adäquates Trauma werden ebenso wie multiple Stürze zu den mäßigen Risikofaktoren gezählt (DVO 2006). Als moderater Risikofaktor wird dagegen das weibliche Geschlecht angesehen. Auch das Rauchen hat einen negativen Einfluss auf den Knochen, da Nikotin die Osteoblastentätigkeit und die Produktion von Östrogen hemmt. Es bewirkt einen schnellen Abbau des Östrogens in der Leber und scheint für eine frühe Menopause verantwortlich zu sein. Außerdem kann man davon ausgehen, dass die bei Rauchern häufig auftretende arterielle Verschlusskrankheit zu einer Minderdurchblutung des Knochengewebes führt, die wiederum für eine Osteoporose mitverantwortlich ist (Minne et al. 2002). Weiterhin zählen eine geringe oder fehlende Sonnenlichtexposition mit konsekutiv verminderter Produktion von aktivem Vitamin D (Saggese et al.

2002, Serpell und Treasure 1997) sowie eine positive Anamnese für Osteoporose zu den Risikofaktoren (Bachrach 2001, Davies et al. 2005, DVO 2006).

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist eine kurze Östrogenexpositionszeit. Hierbei ist es egal, ob diese durch eine chirurgische Menopause, eine vorzeitige natürliche Menopause vor dem 45. Lebensjahr oder eine späte Menarche nach dem 15. Lebensjahr verursacht wurde (Scheidt-Nave et al. 2003).

Eine kalziumarme Ernährung (Minne et al. 2002) sowie der regelmäßige Genuss von mehr als 30 g Alkohol täglich sind ebenfalls moderate Risikofaktoren. Die Osteoblasten werden direkt vom Alkohol gehemmt, aber auch eine häufig parallel bestehende Mangelernährung hat Auswirkungen auf den Knochen. Hierbei fallen ein Mangel an Proteinen, Kalzium, Vitaminen und Spurenelementen ins Gewicht. Ist es durch den erhöhten Alkoholkonsum zu einer Leberzirrhose gekommen, werden aus dem Darm vermindert Kalzium und Vitamin D aufgenommen (Ringe et al. 1997).

Endokrinologische Krankheiten spielen als Risikofaktor eine große Rolle. Bei der Hyperthyreose ist der Knochenstoffwechsel über eine übermäßige Stimulierung von Osteoklasten und Osteoblasten durch den unphysiologisch hohen Anteil an Schilddrüsenhormonen stark gesteigert (Hadji et al. 2000c).

Der Morbus Cushing und die medikamentöse Behandlung mit Glukokortikoiden ($> 7,5$ mg/ d Prednisonäquivalent für ≥ 6 Monate) haben über viele Mechanismen schwerwiegende Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel. Glukokortikoide hemmen die Osteoblasten und steigern die Funktion und Überlebenszeit der Osteoklasten. Außerdem wird die Kalziumresorption im Darm verringert, während die Kalziumausscheidung über die Niere gesteigert wird. Zusätzlich vermindern Glukokortikoide die Sekretion von Sexualsteroiden und Wachstumshormon sowie die Ausschüttung von Calcitonin. Dagegen erhöhen sie die des Parathormons (Gleeson 1998). Über die Reduktion der Muskelmasse und zahlreiche weitere Faktoren und Interaktionen wird ebenfalls die Verminderung der Knochenmasse induziert.

Auch ein Hyperparathyreoidismus sowie der Diabetes mellitus Typ I wirken sich negativ auf die Knochenmasse aus. Letzterer führt auf zwei Wegen zu einer Minderung der Knochenmasse: Eine der Spätfolgen des Diabetes ist die Niereninsuffizienz, aus der ein sekundärer Hyperparathyreoidismus resultiert.

Durch diesen überwiegt der Knochenabbau, wodurch es zur Entstehung einer Osteoporose kommt. Außerdem kann die vermehrte Glykosylierung der Knochengrundsubstanz zur Mineralsalzminderung und damit zur Osteoporose führen, was als eigenständige Komponente der Krankheit Diabetes und nicht als Spätfolge anzusehen wäre (Schulz und Manns 1992). Der Insulinmangel soll zu einem erhöhten Knochenabbau und zu einer Verminderung der Kollagensynthese führen (Bartl 2001).

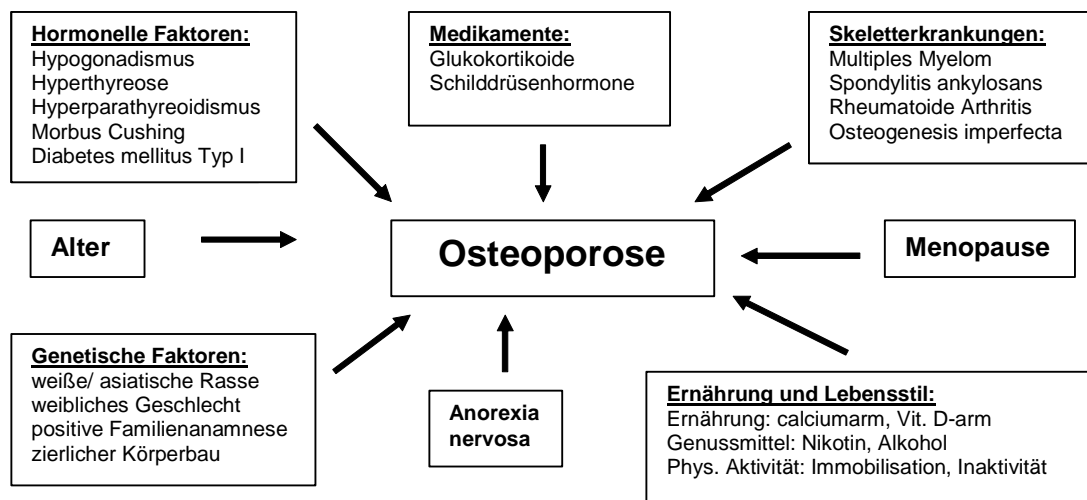
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen beinhalten über die Malabsorption, welche als eigenständiger Risikofaktor gezählt wird, und die systemische Entzündungsreaktion ein Doppelrisiko (Kanis und McCloskey 1998).

Eine chronische Niereninsuffizienz hat über verschiedene Mechanismen schädigenden Einfluss auf den Knochen. Mit zunehmender Niereninsuffizienz entwickelt sich meist eine Hyperphosphatämie. Hierdurch wird das Kalzium-Phosphat-Produkt überschritten und amorph oder als Hydroxylapatit abgelagert. Dadurch wird dem Blut mehr Kalzium als Phosphat entzogen, was eine Hyperphosphatämie und eine Hypokalzämie verstärkt. Um diese auszugleichen, wird dem Knochen Kalzium entzogen. Durch den renalen Verlust an Kalzium kommt es zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus, durch den wiederum vermehrt Knochen abgebaut wird. Als Folge einer Therapie mit Phosphatbindern kann es zu Aluminiumablagerungen in der Mineralisationsfront des Knochens kommen. Dies unterdrückt die Knochenneubildung. Außerdem kann die geschädigte Niere nicht mehr ausreichend Vitamin-D-Hormon bilden (Deuber 2001).

Viele Medikamente können Einfluss auf den Knochenstoffwechsel haben, so z. B. Gerinnungshemmer (Heparin, Phenprocoumon), oder Antiepileptika wie Phenytoin, das direkt in den Vitamin-D-Haushalt eingreift, oder Carbamazepin, das zu Mineralisationsstörungen führt. Auch Antidepressiva, Diuretika, Antibiotika und Zytostatika können zu einer Verminderung der Knochenmasse beitragen. In Abb. 1.1.4.2 (S. 18) sind die Risikofaktoren für Osteoporose in der Übersicht dargestellt.

Abb. 1.1.4.2:

Risikofaktoren für Osteoporose



1.1.5. Einteilung der Osteoporose

Man teilt die Osteoporosen in primäre und sekundäre Osteoporosen ein (s. Tab. 1.1.5, S. 19). Mit primärer Osteoporose ist eine Krankheitsform gemeint, die ohne erkennbare andere Grunderkrankung ätiologisch unklar zu einem Knochensubstanzverlust führt (Allolio 2004), bzw. bei der die Ursache des Knochenverlusts direkt im Knochenstoffwechsel selbst liegt.

Als sekundäre Osteoporose bezeichnet man eine Krankheitsform, bei der der Knochenstoffwechsel durch Störungen verändert ist, die außerhalb des Systems Knochen angesiedelt sind (Minne et al. 2002). Mindestens 5 bis 10% der Patienten leiden an einer sekundären Osteoporose; besonders bei männlichen Patienten müssen daher entsprechende abklärende Untersuchungen durchgeführt werden (Allolio 2004).

Die immer wieder neue und unterschiedliche Einteilung der Osteoporoseformen zeigt, wie wichtig differenzialdiagnostische Abklärung und eventuelle Therapie einer Grundkrankheit sind. Nicht jeder Patient mit Knochensubstanzverlust kann blind und mit den gleichen Medikamenten therapiert werden.

Tab. 1.1.5: Klassifikation der Osteoporose

I. Primäre Osteoporose	
A. Idiopathische Osteoporose (juvenil, adult)	
B. Postmenopausale Osteoporose	
II. Sekundäre Osteoporose	
A. Endokrin/ metabolisch	Hypogonadismus, M. Cushing, Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus, Akromegalie, Diabetes mellitus Typ I
B. Hämatologisch/ myelogen/ onkologisch	Multiples Myelom, Polycythämia vera rubra, chronisch myeloische Leukämie, systemische Mastozytose, Speicherkrankheiten (M. Gaucher, Hämochromatose), angeborene Hämolyse syndrome, diffuse Metastasierung eines soliden Tumors
C. Medikamentös/ toxisch	Glukokortikoide, Antikoagulantien, Antiepileptika, Schilddrüsenhormone, Antidepressiva, Diuretika, Antibiotika, Zytostatika, GnRH-Analoga
D. Hepatisch/ gastroenterologisch/ alimentär	Primär biliäre Zirrhose, Pankreasinsuffizienz, Alkoholismus, Z. n. Magen-/ Darmoperationen
E. Parainfektös/ immunogen	Chronische Polyarthritis, M. Crohn, Colitis ulcerosa
F. Inaktivität/ Immobilisation	Betruhe, Ruhigstellung im Gipsverband, M. Sudeck, Paraplegie, Hemiplegie
G. Hereditäre Bindegewebserkrankungen	Osteogenesis imperfecta, Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom
H. Im Rahmen komplexer Osteopathien	Renale Osteopathie (chronische Niereninsuffizienz), Intestinale Osteopathie (chronische Malabsorption)

(nach Hadji et al. 2000a; Kanis und McCloskey 1998)

1.1.6. Diagnostik

Die Diagnose der Osteoporose wird nach Anamnese und körperlicher Untersuchung sowie weiterführenden diagnostischen Maßnahmen wie Knochendichtemessung, konventionellen Röntgenaufnahmen und Laboruntersuchungen gestellt. Diese Diagnostik dient der Erstellung eines individuellen Risikoprofils und dem sich daran anschließenden Therapieentscheid (Hadji et al. 2001a).

1.1.6.1. Anamnese

Die gründliche Anamnese soll nicht nur die schon eingetretene Manifestation der Osteoporose im Sinne von Frakturen erfragen, sondern dient hauptsächlich der Erkennung von Risikofaktoren und der Abklärung von sekundären Ursachen sowie der differenzialdiagnostischen Abgrenzung (Cummings et al. 1995). Fragen nach Alter, Körpergröße und deren eventuellen Abnahme, sowie nach dem Gewicht und einer Gewichtsabnahme decken bereits einige Risikofaktoren ab. Besonders müssen auch aktuelle Beschwerden wie z. B. Rückenschmerz und eine Fraktur- und Sturzanamnese erfragt werden. Die Frage nach Frakturen ist essentiell, da das Risiko, nach einer Wirbelkörperfraktur innerhalb eines Jahres eine Zweitfraktur zu erleiden, auf 20% erhöht ist (Cooper et al. 2000). Hiervon ist unter anderem abhängig, ob und wie intensiv eine Therapie eingeleitet werden sollte. Wichtig zur Abklärung sekundärer Osteoporosen sind Fragen nach zusätzlichen Erkrankungen und Medikamenteneinnahme (Scheidt-Nave et al. 2003). Auch die Zeit der Östrogenexposition und Amenorrhoephasen sowie eine Familienanamnese im Hinblick auf Frakturen sind wichtig zur Beurteilung des Osteoporoserisikos (Hadji et al. 2001b). Natürlich muss auch nach Immobilisationszeiten gefragt werden. Die Anamnese ist für die klinische Indikationsstellung zur Osteodensitometrie von essentieller Bedeutung (Kanis und McCloskey 1998). Zur Vereinfachung werden für die Anamneseerhebung entsprechende Fragebögen verwendet (s. Anhang).

1.1.6.2. Klinische Untersuchung

Bei Patienten mit Osteopenie bzw. stark verminderter Knochendichte ohne bisherige Frakturen ist die körperliche Untersuchung im Allgemeinen unauffällig. Sind schon Frakturen aufgetreten, findet der Untersucher neben der Äußerung von akuten oder chronischen Schmerzen auch spezifische Befunde. So deuten ein verminderter Rippenbogen-Beckenkamm-Abstand, ein vergrößerter Finger-Boden-Abstand, starke Brustkyphose („Rundrücken“, „Witwenbuckel“) und ausgeprägte Lendenlordose genauso auf Wirbelkörperkompressionsfrakturen hin wie das so genannte Tannenbaumphänomen (Hadjji et al. 2001a). Hierbei handelt es sich um zusätzliche Hautfalten von kranial medial nach kaudal lateral. Außerdem können ein lokaler Druckschmerz über frakturierten Wirbelkörpern und eine Verminderung der Körpergröße auffallen. Dann wirkt der Körper disproportioniert mit scheinbar langen Armen und Beinen (Pollähne et al. 1996). Durch Frakturen der Wirbelkörper und den Rundrücken kann es zu einer Vorwölbung des Abdomens kommen, die zu Verdauungsstörungen wie Reflux oder Blähungen sowie zu Ventilationsstörungen der Lunge und einer verminderten Vitalkapazität führen kann (Schlaich et al. 1998).

1.1.6.3. Osteodensitometrie

Der Beurteilung der Knochendichte und der Abschätzung des Frakturrisikos dienen mehrere unterschiedliche Verfahren. Hierbei ist die Zweienergie-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) der Goldstandard. Auch mittels Dual-Röntgen-Radiogrammetrie (DXR), Quantitativer Computertomographie (QCT) sowie Quantitativer Ultrasonometrie (QUS) kann die Knochendichte bestimmt werden. Die konventionelle Röntgenuntersuchung dagegen dient dem Frakturnachweis. Klinische Indikationen für eine Knochendichtemessung werden in Tab. 1.1.6.3 (S. 22) beschrieben.

Tab. 1.1.6.3: Klinische Indikationen zur Osteodensitometrie

- Frakturen ohne adäquates Trauma
- Östrogenmangel mit folgenden Risikofaktoren:
 - Familiäre Belastung
 - Nutritiver Kalziummangel
 - Rauchen
 - Niedriges Körpergewicht (< 15% Broca-Index, < 20 BMI)
- Anorexia nervosa
- Chronische Glukokortikoidtherapie (>7,5 mg Prednisonäquivalent /d > 6 Monate)
- Geriatrische Patienten mit Risikofaktoren
- Hyperparathyreoidismus
- Hypogonadismus des Mannes
- Osteogenesis imperfecta

(Hadji 2002)

1.1.6.3.1. Verfahren

1.1.6.3.1.1. DXA

Die bekannteste und als Goldstandard zu betrachtende Methode zur Knochendichtemessung ist die Dual-X-ray-Absorptiometry (DXA) (DVO 2006, Kanis 2002). Grundprinzip dieses seit 1987 kommerziell betriebenen Verfahrens ist die Messung der Abschwächung zweier Röntgenstrahlen unterschiedlicher Energie beim Durchtritt durch den Körper, was durch die Knochenminerale (vorwiegend Hydroxylapatit) und das Weichteilgewebe erfolgt (Blake et al. 1997). Der Knochen wird an Lendenwirbelsäule, Schenkelhals, oder an peripheren Regionen wie dem Radius oder Calcaneus flächig abgebildet und das Messergebnis als Kalziumhydroxylapatit-Gehalt pro Flächeneinheit in g/ cm² angegeben (Scheidt-Nave et al. 2003). Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen Knochenmasse und Bruchfestigkeit des Knochens (Marshall et al. 1996). Letztere wird aber auch von Mikroarchitektur und Geometrie des Knochens beeinflusst. Mithilfe von Knochendichtemessung, klinischer Untersuchung und Anamnese lässt sich das individuelle Frakturrisiko

abschätzen (Scheidt-Nave et al. 2003). Vorteile der DXA-Methode sind die hohe Präzision der Knochendichtemessung an Hüfte und LWS, die kurze Scanzeit (ca. 10 - 30 Sek.) sowie die niedrige Röntgenstrahlendosis für den Patienten (Blake et al. 1997). Außerdem ist die Fähigkeit zur Frakturvorhersage vielfältig in Studien belegt (Black et al. 1992, Lee et al. 2002, Torgerson et al. 1996, Wasnich et al. 1985) und das Verfahren in Therapiestudien erprobt. Ein weiterer Vorteil ist das Vorhandensein von internationalen Phantomen zur Kalibrierung der Geräte, so dass ein Vergleich der Messergebnisse gewährleistet ist. Die WHO hat ihre Stadieneinteilung der Osteoporose einzig auf Grundlage mit DXA ermittelter Knochendichtewerte erstellt. Nachteilig sind die hohen Kosten eines DXA-Gerätes, seine Größe und die Planarität des Messverfahrens, das statt einer physikalischen Dichte einen Integralwert zwischen kortikalem und spongiossem Knochen angibt (Hadjji et al 2001a). Außerdem kann die Messung an der Wirbelsäule bei bestehenden Frakturen, stark degenerativen Veränderungen oder einer Aortenverkalkung in Höhe des Messbezirkes falsch zu hohe Knochendichtewerte liefern (Bolotin und Sievänen 2001).

1.1.6.3.1.2. DXR

Die Dual-Röntgen-Radiogrammetrie (DXR) ist eine Weiterentwicklung der Radiogrammetrie. Mit dieser Methode wird an konventionellen Röntgenbildern der Mittelhand oder der Unterarmknochen die kortikale Knochendicke gemessen. Hierbei werden die Bilder in einen Computer eingescannt, der durch einfache Umrechnungen die Knochendichte ermittelt (Black et al. 2001).

1.1.6.3.1.3. QCT und pQCT

Bei der quantitativen Computertomographie (QCT) und der peripheren quantitativen Computertomographie (pQCT) werden bei der CT der Wirbelsäule bzw. von Radius oder Tibia Eichstandards mitgemessen. Da ein definiertes

Volumen des Knochens gemessen wird, wird das Messergebnis in g/ m^3 angegeben (Hadjj et al. 2001a).

1.1.6.3.1.4. QUS

Die Methode, die seit Mitte der 1980er Jahre das größte Interesse hervorgerufen hat, ist die quantitative Ultrasonometrie (QUS) des Knochens (Blake et al. 1997). Bei dieser röntgenstrahlungsfreien Methode wird Ultraschall verschiedener Wellenlängen (zwischen 0,25 und 1,25 MHz) eingesetzt und die Ultraschalleitungsgeschwindigkeit (SOS) sowie die Breitbandultraschallabschwächung (BUA) gemessen. Außerdem kann eine Kombination aus diesen beiden Werten angegeben werden, beispielsweise der Stiffness Index (Hadjj et al. 1999). Am besten untersucht sind Ultraschallgeräte, mit denen man am Os calcaneus oder an den Phalangen misst (Wüster et al. 2000). Dabei wird entweder Wasser einer konstanten Temperatur oder Gel als Kopplungsmedium zwischen Ultraschallkopf und der zu messenden Extremität verwendet. In Vergleichen zwischen QUS und histologischen oder biomechanischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Ultraschallparameter von Knochenstrukturdefekten und Mineralsalzgehalt beeinflusst werden (Bouxsein und Radloff 1997, Glüer 1997).

Der größte Vorteil dieser Messmethode ist, dass röntgenstrahlungsfrei gemessen wird. Daher besteht eine große Akzeptanz in der Bevölkerung. Von Vorteil sind außerdem die gute Präzision, die Schnelligkeit der Messung, der flexible Einsatz im ambulanten Bereich, da viele Geräte tragbar sind, sowie die geringen Anschaffungskosten (Blake et al. 1997, Hadji et al. 2001b). Als Nachteil gilt, dass zurzeit noch wenig Erfahrungen bezüglich des Therapiemonitorings gemacht wurden (de Aloysio et al. 1997, Hadji et al. 2000b, Hadji et al. 2000c), sowie die schwierige Standardisierbarkeit und das Fehlen internationaler Phantome zum Vergleich der verschiedenen Geräte (Hadjj et al. 2001a).

Sowohl prospektive als auch retrospektive Studien haben gezeigt, dass die Frakturvorhersage mit QUS am Os calcaneus genauso gut möglich ist, wie mit DXA oder QCT (Bauer et al. 1997, Frost et al. 2001, Frost et al. 2002, Glüer et

al. 2004, Hans et al. 1996, Hartl et al. 2002, Lee et al. 2002, Njeh et al. 2000). Die Fähigkeit zur Frakturvorhersage ist unabhängig von den Ergebnissen der radiologischen Knochendichte (Bauer et al. 1997, Frost et al. 2001). Ein pathologischer QUS-Befund ist daher ein z. B. dem DXA-Verfahren gleichwertiger Risikofaktor und setzt nicht voraus, dass das Messergebnis zwischen den beiden Verfahren in jedem Fall konkordant sein muss (Hadji et al. 2001b). Auch zur Beurteilung des Osteoporoserisikos ist die QUS mit den radiologischen Verfahren vergleichbar. Die Diagnose einer Osteoporose wird derzeit dennoch nicht mittels QUS gestellt (Kanis 2002).

1.1.6.4. Konventionelles Röntgen

Die konventionelle Röntgendiagnostik spielt in der Differenzialdiagnostik der Osteoporose eine große Rolle und ist in der Diagnostik und Verlaufskontrolle osteoporosebedingter Frakturen wichtig (Jergas und Schmid 1999). Da aber ca. 30-40% der Knochenmasse verlorengegangen sein müssen, um eine Verminderung des Mineralsalzgehaltes auf Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule erkennen zu können, ist die Osteodensitometrie zur Diagnostik einer Osteoporose ohne bisherige Fraktur erforderlich (Hadji et al. 2001b).

1.1.6.5. Knochenhistologie

Zur Abklärung sekundärer Osteoporosen, bei Verdacht auf Osteomalazie und bei Verdacht auf maligne Prozesse ist die Knochenhistologie unverzichtbar (Bartl 2001). Hierfür wird unter Lokalanästhesie transiliakal eine Knochenbiopsie an der Spina iliaca anterior superior entnommen. Mittels Histologie kann der Knochenaufbau genau begutachtet werden, da Anzahl, Differenzierung und Aktivität der Osteoblasten und die Dicke des Osteoids gemessen werden können. Anzahl und Aktivität der Osteoklasten lassen den Knochenabbau erkennen (Hadji 2002).

1.1.6.6. Labordiagnostik

Laboruntersuchungen von Blut und Urin liegen bei den primären Osteoporosen im Normbereich. Zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung sekundärer Osteopathien wird ein so genanntes Basislabor in der Osteoporosedagnostik bestimmt. Es besteht aus folgenden Laboruntersuchungen: Differenzialblutbild, Serumkalzium, Serumphosphat, Alkalische Phosphatase im Serum, γ -GT, Kreatinin im Serum, BSG/ CRP, Serum-Eiweiß-Elektrophorese und TSH (DVO 2006).

Seit einigen Jahren sind verschiedene Knochenstoffwechselmarker bekannt, die die Dynamik des Knochenauf- und -abbaus reflektieren (Hadjji 2002). Sie sind allerdings nicht krankheitsspezifisch, da der Knochenabbau in Schüben verläuft und sowohl inter- als auch intraindividuellen Schwankungen unterliegt (Takahashi et al. 1999). Diese Knochenmarker werden in den Tab. 1.1.6.6 A und B (S. 27) beschrieben.

Durch die Messung der Knochenmarker kann die aktuelle Aktivität des Knochenumbaus bestimmt werden. Dadurch kann jedoch kein Rückschluss auf die vorhandene Knochenmasse oder das individuelle Frakturrisiko gezogen werden (Looker et al. 2000). Die Wertigkeit der Knochenmarker liegt zurzeit in der Differenzierung zwischen einer low-turnover und einer high-turnover-Osteoporose und in frühzeitigen Therapieverlaufskontrollen (Hadjji 2002).

Tab. 1.1.6.6 A: für den Knochenaufbau spezifische Marker

Marker	sezerniert in	nachw. in	Methode	Spezifität
Alkalische Phosphatase (AP gesamt)	Leber, Knochen, Intestinum	Serum	Kolorimetrie	Mittlere Spezifität
Knochen-spezifische AP	Knochen	Serum	Kolorimetrie, RIA, ELISA	Hohe Spezifität, reines Osteoblastenprodukt
Osteocalcin	Knochen	Serum	RIA, ELISA, IRMA	Hohe Spezifität, reines Osteoblastenprodukt
Carboxy-terminales Typ-I-Kollagen-Propeptid	Knochen, Bindegewebe	Serum	RIA, ELISA	mittlere Spezifität, auch Fibroblastenprodukt
Aminotermiales Typ-I-Kollagen-Propeptid	Knochen, Bindegewebe	Serum	RIA, ELISA	mittlere Spezifität, auch Fibroblastenprodukt

nach Bolten 2001

Tab. 1.1.6.6 B: für die Knochenresorption spezifische Marker

Marker	sezerniert in	nachw. in	Methode	Spezifität
Hydroxyprolin (OHP)	Bindegewebe (Kollagen)	Urin	Kolorimetrie HPLC	geringe Spezifität, in allen Kollagenen
Pyridinolin (PYD)	Knochen, Knorpel, Sehnen (Kollagen)	Urin	HPLC, ELISA	mittlere Spezifität, höchste Konzentration in Knochen und Knorpel
Desoxypyridinolin (DPD)	Knochen, Dentin	Urin	HPLC, RIA, ELISA, CLIA	hohe Spezifität, höchste Konzentration im Knochen
Carboxy-terminales Typ-I-Kollagen-Telopeptid (ICTP)	Knochen	Serum	RIA	mittlere Spezifität, Knochen und Kollagen
Amino-terminales Typ-I-Kollagen-Telopeptid (INTP, NTX)	Knochen	Urin	ELISA	hohe Spezifität, höchste Konzentration im Knochen
Tartrat-resistente saure Phosphatase (TRAP)	Knochen, Knorpel, Bindegewebe (Kollagen)	Serum	Kolorimetrie	hohe Spezifität, Osteoblastenprodukt; bei Hämolyse Freisetzung aus Erythrozyten und Thrombozyten

nach Bolten 2001

1.2. Anorexia nervosa

1.2.1. Definition und Epidemiologie

Die Anorexia nervosa, auch als Magersucht bezeichnet, ist eine Störung des Essverhaltens, die durch einen absichtlich herbeigeführten Gewichtsverlust und Untergewicht mit entsprechenden Folgen gekennzeichnet ist (Fichter 1999, Köhle et al. 2003).

Die zurzeit gültigen diagnostischen Kriterien für die Anorexia nervosa nach ICD-10 (WHO 1991) und DSM IV (American Psychiatric Association 1994) unterscheiden sich kaum voneinander. Hiernach kann die Diagnose einer Anorexie gestellt werden bei:

- Gewichtsverlust bis mindestens 15% unter Idealgewicht oder Unvermögen, während der Wachstumsperiode an Höhe und Gewicht zuzunehmen, so dass das Körpergewicht 15% unter dem zu erwartenden liegt bzw. bei einem Body Mass Index $\leq 17,5$ *und*
- selbst verursachtem Gewichtsverlust *und*
- starker Furcht, zuzunehmen oder dick zu werden, obwohl Untergewicht besteht *und*
- Vorliegen von Körperschemastörungen; das Selbstwertgefühl wird übermäßig durch subjektive Wahrnehmung der eigenen Figur und des eigenen Körpergewichts beeinflusst oder Leugnen der Ernsthaftigkeit eines bestehenden Untergewichts *und*
- endokrine Störung auf der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse mit daraus resultierender primärer oder sekundärer Amenorrhoe für 3 oder mehr Monate.

Nach der DSM IV werden zwei Untertypen der Anorexia nervosa unterschieden:

1. Asketischer Magersuchtstyp („restricting type“)

Es liegen keine Fressattacken oder selbstinduziertes Erbrechen, Laxantienabusus oder Diuretikaabusus vor.

2. Bulimischer Magersuchtstyp („purging type“)

Zusätzlich zu den Magersuchtssymptomen liegen Fressattacken und „purging behaviour“ (selbstinduziertes Erbrechen, Missbrauch von Laxantien oder Diuretika) vor.

Bei Kindern und Jugendlichen sollte man statt der BMI-Grenze von 17,5 für die Diagnose einer Anorexia nervosa eher von BMI-Perzentilen ausgehen und die kritische Grenze bei der 10. Perzentile für das entsprechende Alter ansetzen (Dt. Ges. für Kinder- und Jugendpsychiatrie 2003, Holtkamp und Herpertz-Dahlmann 2005). Der BMI wird nach der Formel berechnet:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht in kg} / (\text{Größe in m})^2$$

Die Anorexia nervosa kommt hauptsächlich in entwickelten Industrienationen vor. Es handelt sich um eine eher seltene Krankheit, deren Angaben zur Häufigkeit beträchtlich schwanken (Köhle et al. 2003). Bei Windgassen (1993) liegen die Inzidenzraten, d. h. die Anzahl der Neuerkrankungen in einem Jahr, zwischen 0,0015% und 0,016%, wobei letztere Prozentangabe das Vorkommen der Erkrankung in der Risikopopulation der 12- bis 20jährigen Frauen beschreibt. Köhle et al. (2003) beschreiben Inzidenzraten zwischen 0,0001% und 0,0006% bezogen auf die Gesamtbevölkerung und zwischen 0,05% und 0,075% bezogen auf die Risikopopulation der 15- bis 25-jährigen Frauen.

Da es sich um eine chronische Erkrankung handelt, scheinen Prävalenzraten als Häufigkeitsmaß realistischer zu sein. Auch hier schwanken die Angaben in der Literatur sehr stark zwischen 0,2% (Crisp et al. 1976, bezogen auf Londoner Mädchen unter 16 Jahren) und 1% (Monck et al. 1990, bezogen auf 15 - 20jährige Londoner Mädchen). Holtkamp und Herpertz-Dahlmann nennen (2005) eine Prävalenz der Anorexie bei Mädchen im Alter von 15 bis 24 Jahren zwischen 0,3 und 1%.

Die Anorexia nervosa beginnt fast ausschließlich in der Pubertät oder in der Adoleszenz und betrifft zu 95% der Fälle Mädchen bzw. junge Frauen (Windgassen 1993). Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen 14 und 16 Jahren (Holtkamp und Herpertz-Dahlmann 2005). Das Erkrankungsverhältnis von

Frauen zu Männern liegt ungefähr bei 12:1 (Fichter 1999). Auf Grund dieser Relation wird im Folgenden von Patientinnen gesprochen.

1.2.2. Ätiologie und Pathogenese

Die Entstehung der Essstörungen ist durch ein Zusammenspiel von biologischen, soziokulturellen, entwicklungsbedingten und intrapsychischen Faktoren sowie gestörten Beziehungsmustern in der Familie und chronischen Schwierigkeiten und belastenden Lebensereignissen gekennzeichnet (Fichter 1999, Herpertz-Dahlmann und Remschmidt 1994).

Die genetische Komponente in der Genese von Essstörungen konnte durch hohe Konkordanzraten in Zwillingsstudien belegt werden, bei denen monozygote Zwillinge höhere Übereinstimmung hatten als dizygote Zwillinge (Fichter 1999). Ein weiterer Hinweis auf eine genetische Komponente ist die Tatsache, dass die Prävalenz von Essstörungen bei Familienmitgliedern essgestörter Patienten um das sieben- bis zwölffache erhöht ist. Ein weiterer unspezifischer Risikofaktor sind perinatale Komplikationen, die über zerebrale Beeinträchtigungen zum Entstehen einer Anorexie beitragen können (Holtkamp und Herpertz-Dahlmann 2005). Die Regulation der Nahrungsaufnahme ist sowohl von biologischen, neurochemischen Faktoren als auch von Umgebungsbedingungen und psychologischen Faktoren abhängig. So steuern β -adrenerge Rezeptoren im Nucleus paraventricularis und im perifornikalen Bereich genauso wie serotonerge Neurone das Essverhalten, das darüber hinaus von engen Wechselwirkungen zwischen zentralem und peripherem Nervensystem abhängt (Fichter 1999). Es wird vermutet, dass bei essgestörten Patienten eine Vulnerabilität des serotonergen Neurotransmittersystems besteht, die wohl genetisch bedingt ist. Diese Vulnerabilität kann durch traumatisierende Ereignisse verstärkt werden. Wahrscheinlich kommt es durch Diäten und Fasten zu einer Entgleisung des serotonergen Systems, wodurch weitere Komplikationen wie Körperschemastörung, depressive und zwanghafte Symptome und körperliche Hyperaktivität auftreten können (Holtkamp und Herpertz-Dahlmann 2005). So kann anorektisches Verhalten z. B. durch hohe Serotoninkonzentrationen ausgelöst werden (Köhle et al. 2003).

Substanzen, die das Hungergefühl reduzieren, sind Corticotropin-releasing-factor aus dem Hypothalamus, Serotonin, Leptin, einige Peptide wie Cholezystokinin, Glukagon, Bombesin und das Gastrin-releasing-Peptid.

Neuropeptid Y und Peptid YY, die im Pankreas sezerniert werden, erhöhen das Hungergefühl (Fichter 1999). Hinzu kommen Wechselwirkungen zwischen neuroendokrinen Veränderungen und dem Verhalten. So wird depressives, zwanghaftes und ängstliches Verhalten durch niedriges Körpergewicht verstärkt (Holtkamp und Herpertz-Dahlmann 2005).

Für eine ungestörte Nahrungsaufnahme sind viele verschiedene Faktoren wichtig. Hierzu zählt auch die Nahrung selbst: Schmackhaftigkeit und Zusammensetzung der Nahrung aus Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen spielen genauso eine Rolle wie der Kaloriengehalt. Zusätzlich spielen Lernprozesse und Stress eine Rolle in der Regulation der Nahrungsaufnahme, die bei anorektischen Patienten ebenso gestört ist wie das Sättigungsgefühl (Fichter 1999).

Zu den soziokulturellen Entstehungsfaktoren einer Essstörung kann man das aktuelle Schönheits- und Schlankheitsideal der westlichen Industrienationen zählen. Viele Mädchen fühlen sich zu dick und beginnen schon als Teenager Diäten (Rautenstrauch 2001). Nach Fichter (1999) hat bereits mehr als die Hälfte aller Mädchen im Alter zwischen 11 und 18 Jahren mindestens einmal eine Diät gemacht. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Durchführen von Diäten und der Inzidenz von Essstörungen beobachtet werden (Holtkamp und Herpertz-Dahlmann 2005). Auch der Wandel des Frauenbildes in der Gesellschaft scheint die Zahl der an Essstörungen Erkrankten entscheidend mitzubestimmen (Herpertz-Dahlmann und Remschmidt 1994). Gefährdet für die Entwicklung einer Essstörung sind Mädchen mit niedrigem Selbstwertgefühl und solche, die durch Anpassung an das Schlankheitsideal versuchen, entwicklungsbedingte Konflikte zu kompensieren. Das pathologische Essverhalten einer anorektischen Patientin bewirkt seine eigene Verstärkung, da die Patientin stolz ist, trotz Hunger und Appetit auf Nahrung verzichten und ihr Gewicht durch Willensanstrengung weiter reduzieren zu können (Fichter 1999).

Da die Anorexia nervosa praktisch immer in der Pubertät beginnt, geht man von Reifungskonflikten im Jugendalter und phobischen Ängsten bezüglich des

Essens als wichtige ätiologische Faktoren aus. Durch die Nahrungsverweigerung, Untergewicht und die meist sekundäre Amenorrhoe wird das körperliche Erwachsenwerden verzögert bzw. verhindert. Auch eine „Regression“ in die Geborgenheit der Kindheit, ausgedrückt durch das „Nein“ zum Essen, die mit der Trotzreaktion im Kleinkindalter verglichen werden kann (Köhle et al. 2003), gibt den Anorexiepatientinnen ein Gefühl der Sicherheit. Hierdurch können sexuelle Ängste und Ängste vor den neuen Aufgaben und Verantwortungen des Erwachsenen vermieden werden, ohne sie aber zu lösen (Fichter 1999). Es wird durch den Kampf gegen das Essen versucht, eine gewisse Kontrolle über Körper und Umwelt zurückzugewinnen (Köhle et al. 2003). Man findet wie bei anderen psychiatrischen Erkrankungen auch bei der Anorexie eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für sexuellen Missbrauch in der Kindheit (Holtkamp und Herpertz-Dahlmann 2005). Essgestörte Patientinnen haben in der Pubertät gehäuft Schwierigkeiten in ihrer Identitätsfindung und Probleme bei der Bewältigung alterstypischer Aufgaben. Besonders Magersüchtige hegen großes Misstrauen gegenüber zwischenmenschlichen Beziehungen, empfinden ein starkes Gefühl der eigenen Ineffektivität. Es mangelt ihnen an Fähigkeiten, das eigene Befinden wahrzunehmen (Herpertz-Dahlmann und Remschmidt 1994). Häufig fehlen den Anorexiepatientinnen positive Identifizierungsmöglichkeiten mit der Mutter oder anderen weiblichen Bezugspersonen, die in der schwierigen Zeit der körperlichen Veränderungen und der Veränderungen der Beziehungsvorstellungen helfen können. Vor der Manifestation der Anorexie erscheinen die Magersüchtigen als Musterkinder, mit guten bis hervorragenden Schulleistungen. Es handelt sich aber oft um ängstliche, schüchterne, nervöse und gehemmt wirkende Kinder, die eine Tendenz zur sozialen Isolation haben (Köhle et al. 2003). Laut Rautenschlager (2001) sind Anorektikerinnen angepasst, leistungsorientiert, freundlich und unauffällig, aber selbstunsicher, konfliktvermeidend und unfähig, sich selbstbewusst durchzusetzen. Allerdings scheinen nicht nur die Patientinnen selbst psychische Probleme zu haben; man spricht im Zusammenhang mit der Anorexie von „psychosomatogenen Familien“, in denen sehr enge Beziehungen der Familienmitglieder untereinander bestehen und eine überprotektive Haltung und Rigidität der Familienorganisation auffallen, und die zudem unfähig sind, Konflikte untereinander zu lösen (Köhle et al. 2003). Außerdem kommen häufig

in Familien von Anorexiekranken Abhängigkeitsprobleme und affektive Erkrankungen, wie z. B. Depressionen, vor (Walsh 2001).

1.2.3. Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren für eine Essstörung zählen das Alter (um die Pubertät), die Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht, hoher Druck in Richtung Schlanksein (Fotomodelle, Leistungssportler), hoher Leistungsdruck/ Hang zum Perfektionismus, mangelnde Fähigkeit den eigenen Gefühlszustand wahrzunehmen, eine negative Selbsteinschätzung, familiäre Konfliktsituationen, eine sehr frühe Pubertät, Zwingen einer essgestörten Person zu sein, Misshandlung oder sexueller Missbrauch in der Kindheit, das Vorkommen psychiatrischer Erkrankungen in der Familie sowie ein insulinabhängiger Diabetes mellitus (Herpertz-Dahlmann und Remschmidt 1994, Köhle et al. 2003).

1.2.4. Symptomatologie

1.2.4.1. Psychische Befunde

Das zentrale Problem der Erkrankung Anorexia nervosa ist die Störung des Essverhaltens. Die Patientinnen wollen abnehmen und dünn bleiben bzw. dünner werden. Aus diesem Grund dreht sich ihr Leben um das Essen. Sie kämpfen gegen ihren Hunger, haben aber gleichzeitig ein intensives Interesse an allem, was mit Essen zusammen hängt (Köhle et al. 2003). Anorektikerinnen haben ein regelrecht zwiespältiges Verhalten zum Essen: Häufig kochen und backen sie für die Familie, nehmen aber selbst nichts davon zu sich (Windgassen 1993), sondern sind stolz, ihr Verlangen nach Nahrung überwinden zu können. Oft beginnt die Erkrankung damit, dass die Nahrungsaufnahme mit einem Kalorienplan überwacht wird (Herpertz-Dahlmann und Remschmidt 1994). So beschäftigen sich die Betroffenen ausgiebig mit Kalorien- und Fettgehalt der Nahrung. Kindliche Anorexiepatientinnen verweigern nicht selten zusätzlich die Flüssigkeitsaufnahme

(Holtkamp und Herpertz-Dahlmann 2005). Dieses gestörte Essverhalten bedingt einen massiven Gewichtsverlust, der bis hin zur Kachexie reichen kann. Die Patientinnen, die am restriktiven Typ der Anorexie leiden, erreichen diesen Gewichtsverlust durch exzessives Hungern, während die des Purging-Typs zusätzlich zum Hungern Diuretika oder Laxantien einnehmen oder Erbrechen induzieren (Köhle et al. 2003).

Charakteristisch für das Krankheitsbild der Anorexia nervosa ist das Verleugnen des Krankheitswertes. Die Mädchen haben panische Angst vor einer Gewichtszunahme, was als Gewichtsphobie bezeichnet wird (Holtkamp und Herpertz-Dahlmann 2005). Als Folge von Nahrungskarenz oder Laxantienabusus leiden viele Anorektikerinnen an Obstipation, was sie scheinbar in ihrer Annahme bestätigt, ihr Bauch sei zu dick. Sie nehmen von ihrem eigenen Körper ausgehende Reize und Stimuli wie das Hungergefühl verändert wahr oder interpretieren sie anders als Normgewichtige. Durch diese gestörte Interozeption wird Hunger verleugnet. Da der Hunger mit zunehmendem Untergewicht und längerer Fastenzeit immer stärker wird, müssen die Patientinnen immer mehr gegen ihre Triebimpulse ankämpfen. Je schwächer sie werden, umso stärker ist ihre Angst vor dem Zusammenbruch ihrer Kontrollmöglichkeiten (Köhle et al. 2003).

Als Mittel zum Abnehmen und als Ausgleich zu ihrer inneren Anspannung sind viele Anorektikerinnen hyperaktiv. Ihr übermäßiger Bewegungsdrang äußert sich in exzessiver Gymnastik, übertriebener sportlicher Betätigung oder einfach nur ständigem Hin- und Herlaufen (Herpertz-Dahlmann und Remschmidt 1994); dies wird zum Teil trotz völliger körperlicher Erschöpfung durchgeführt.

Ein zentraler Punkt in der Psychopathologie der Anorexie ist die Körperschema-störung. Die Patientinnen erleben ihren eigenen Körper verzerrt und trotz massiven Untergewichts als zu dick. Zusätzlich leiden sie unter Beziehungsstörungen und starken Selbstwertproblemen. Sie sind durch ihr Verhalten und ihre dauernde Beschäftigung mit dem Essen sozial isoliert. Die Patientinnen sind kaum zu intensivem Kontakt und emotionalem Austausch mit anderen fähig. Um diese Probleme zu kaschieren, erscheinen viele Magersüchtige aggressiv-arrogant bis überheblich (Köhle et al. 2003).

1.2.4.2. Körperliche Befunde

Das gestörte Essverhalten der Anorexiopatientinnen zieht eine Vielzahl somatischer Veränderungen nach sich, die zum Teil lebensbedrohlich sein können. Die meisten dieser Befunde bilden sich zurück, wenn wieder ein regelmäßiges Essverhalten aufgenommen und das Gewicht normalisiert wird. Einige können aber zu bleibenden Schäden führen (Köhle et al. 2003). Je jünger die Patientinnen sind und je schneller und stärker die Gewichtsabnahme ist, desto gravierender sind die Auswirkungen auf den Körper (Holtkamp und Herpertz-Dahlmann 2005). Bei der Inspektion fällt als bedeutsamste Veränderung die meist hochgradige Kachexie ins Auge. Das Unterhautfettgewebe ist aufgebraucht, die Muskulatur sowie die Mammae sind atrophiert. Weiterhin auffällig ist eine trockene, schuppige Haut, eine Akrozyanose sowie Lanugobehaarung (Herpertz-Dahlmann und Remschmidt 1994). Letztere tritt bei anderen Hungerzuständen praktisch nicht auf, so dass sie bedeutsam für die Differenzialdiagnose ist. Häufig kommt es auch zu einer nichtentzündlichen, schmerzlosen Speicheldrüsenschwellung (Windgassen 1993).

Als Folge des verminderten Grundumsatzes ist die Aktivität des sympathischen Nervensystems vermindert, was eine ausgeprägte Hypothermie, Hypotonie sowie Bradykardie bedingt. Zusätzlich kommt es hierdurch auch zu Akrozyanose und Cutis marmorata (Dt. Ges. für Kinder- und Jugendpsychiatrie 2003).

1.2.4.3. Paraklinische Veränderungen

Auch die verschiedensten Laboruntersuchungen zeigen starke Auffälligkeiten. Das Blutbild zeigt eine Panzytopenie mit Leukopenie, Anämie und Thrombozytopenie. Im Knochenmark erkennt man eine typische Hypoplasie. Wahrscheinlich sind hierfür neben dem Mangel an Vitamin B₁₂, Folsäure und Eisen auch Störungen des endokrinen Systems verantwortlich (Köhle et al. 2003).

Auffällig und besonders schwerwiegend sind Elektrolytstörungen. Durch zu hohe salzarme Flüssigkeitszufuhr kommt es zu einer Hyponatriämie, die einen sekundären Hyperaldosteronismus nach sich ziehen kann. Hierdurch können periphere Ödeme entstehen. Außerdem verstärkt der Hyperaldosteronismus eine Hypokaliämie, die durch den Gebrauch von Diuretika und Laxantien verursacht wird. Diese bewirkt eine Obstipation bzw. hypokaliämische Darmlähmungen (Windgassen 1993), Arrhythmien, und kann sogar durch Rhythmusstörungen einen plötzlichen Herztod verursachen (Copeland 1992). Bei 5% der Essgestörten kommt es durch anhaltende Elektrolytstörungen zur dialysepflichtigen Niereninsuffizienz (Rautenstrauch 2001). Insbesondere in der Realimentationsphase kann es zur Hypophosphatämie kommen. Außerdem wird ein Zinkmangel entwickelt (Dt. Ges. für Kinder- und Jugendpsychiatrie 2003).

Zusätzlich sind sowohl Blutzucker als auch Insulinspiegel erniedrigt. Als Zeichen einer reaktiven Stoffwechselstörung findet sich häufig eine pathologische Glukosetoleranz, die sich nach Gewichtsnormalisierung zurückbildet (Köhle et al. 2003). Es kann außerdem zur Erhöhung von Transaminasen, Amylase und harnpflichtigen Substanzen, sowie Veränderungen im Lipidstoffwechsel kommen (Herpertz-Dahlmann und Remschmidt 1994). Durch die mangelnde Nahrungsaufnahme kommt es zur Erniedrigung von Gesamteiweiß und Albumin, wobei das erniedrigte Albumin als Prädiktor für die bevorstehende Letalität gilt (Rautenstrauch 2001).

Im Rahmen der Anorexie kommt es in der Regel zu ausgeprägten endokrinologischen Veränderungen. Typisch ist eine Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, die einen Hyperkortisolismus bewirkt. Ein pathologischer Dexamethason-Hemmtest beweist die Störung der zentralen Regulation (Fichter 1999). Die Erhöhung des Kortisols ist Folge des Fastens, könnte aber über die psychotropen Effekte des Kortisols an der Chronifizierung der Erkrankung beteiligt sein (Köhle et al. 2003).

Fast regelmäßig ist auch die Schilddrüsen-Achse gestört; die reduzierte Tätigkeit der Schilddrüse drückt sich in verminderten T_3 -Spiegeln und nicht-adäquater TSH-Sekretion nach TRH-Injektion aus (Fichter 1999). Bei diesem so genannten low- T_3 -syndrome handelt es sich nicht um eine Hypothyreose.

Daher ist diese Störung, die sich nach Gewichtsnormalisierung zurückbildet, nicht substitutionsbedürftig (Köhle et al. 2003).

Zusätzlich kommt es zur Erhöhung des Wachstumshormonspiegels im Serum, wobei gleichzeitig eine periphere Resistenz gegen das Hormon zu bestehen scheint. Außerdem ist der IGF-1-Spiegel erniedrigt. Über IGF-1 werden die DNA- und Kollagensynthese stimuliert (Powers 1999). Der niedrige Wirkspiegel erklärt einerseits die Tatsache, dass es bei starker Unterernährung trotz hochkalorischer Nahrungszufuhr zu weiterem Proteinkatabolismus kommt (Köhle et al. 2003), andererseits aber auch den Minderwuchs einiger Patientinnen, vor allem bei frühem Beginn der Anorexie (Dt. Ges. für Kinder- und Jugendpsychiatrie 2003, Herpertz-Dahlmann und Remschmidt 1994).

Auch die Prolaktinsekretion ist von den Auswirkungen der Anorexie beeinträchtigt. Es kommt zu einer Reduktion der nächtlichen Sekretions-Spikes (Fichter 1999).

Seit 1994 ist ein weiteres Hormon bekannt, dessen Sekretion auf Grund der Anorexie vermindert ist. Bei dem Hormon Leptin, das als eines der sogenannten Adipokine von den Adipozyten gebildet wird, handelt es sich um ein zytokinähnliches Protein, das an der Regulation des Essverhaltens und des Körpergewichts beteiligt ist. Die Leptinkonzentrationen im Blut unterliegen einer ausgeprägten zirkadianen Rhythmik, mit den höchsten Werten während der Nacht und niedrigen Werten am Tag, was wohl einer Unterdrückung des Hungergefühls während der Nacht dient (Schultes und Fehm 2004). Die Sekretion ist abhängig vom Fettzellvolumen und dessen Änderung. Überwiegt die Speicherung von Energie im Fettgewebe, ist die Serumkonzentration von Leptin hoch, wird Fett abgebaut, ist sie erniedrigt (Fischer-Posovsky und Wabitsch 2004). Die zirkadiane Rhythmik der Leptinsekretion hängt stark von einer regelmäßigen Nahrungszufuhr ab (Schultes und Fehm 2004). Bei Anorektikerinnen, bei denen die Serumkonzentration von Leptin sehr niedrig ist, sind sowohl die Pulsatilität als auch die zirkadiane Rhythmik der Sekretion gestört. Dies könnte bei Anorexie vom Purging-Typ für die Fressattacken mitverantwortlich sein (Köhle et al. 2003). Hauptwirkort sind hypothalamische Areale wie der Nucleus arcuatus, in dem Hunger und Sättigung reguliert werden (Fischer-Posovsky und Wabitsch 2004). Es sind auch Auswirkungen des Leptins auf die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse nachgewiesen.

Niedrige Leptinkonzentrationen führen zu einer reduzierten LH-RH-Ausschüttung, wodurch eine verminderte Sekretion von LH und FSH bedingt ist (Köhle et al. 2003). Dies ist die Ursache für eines der Hauptsymptome der Anorexia nervosa: die meist sekundäre Amenorrhoe, die schon vor der Abmagerung einsetzen kann (Windgassen 1993). Ist die niedrige Leptinkonzentration Ursache für die Amenorrhoe, wäre dies eine Erklärung dafür, dass auch intensives Fasten eine Amenorrhoe auslösen kann, selbst wenn das Gewicht noch nicht im kritischen Bereich liegt (Köhle et al. 2003).

Bei Gesunden sind solche endokrinen Veränderungen durch Nahrungskarenz induzierbar; bei ausreichender Nahrungszufuhr sind sie reversibel, wie bei Anorektikerinnen auch (Fichter 1999).

Außer diesen reversiblen Folgen der Anorexie treten aber auch schwerwiegende, nur begrenzt rückbildungsfähige körperliche Schäden auf. Hierbei sind kardiale Auffälligkeiten wie Verlängerung des QT-Intervalls im EKG, Verminderung der linksventrikulären Muskelmasse und Mitralklappenprolaps besonders wichtig. Zusätzlich kann es zum Auftreten von Perikardergüssen kommen, deren pathologische Bedeutung noch nicht geklärt ist. In vielen Fällen bilden sich die Ergüsse bei Beseitigung des low-T3-Syndroms sowie bei Zunahme des Körpergewichts wieder zurück (Frölich et al. 2001, Inagaki et al. 2003, Ramacciotti et al. 2003). Alle kardialen Veränderungen können unabhängig von Elektrolytverschiebungen zum plötzlichen Herztod führen.

Auch das zentrale Nervensystem ist von der Anorexie betroffen. Es kommt zu ausgeprägter Erweiterung der kortikalen Sulci, die als Pseudoatrophia cerebri bezeichnet werden. Eventuell sind diese Veränderungen nicht komplett reversibel. Mit der Positronenemissionstomographie (PET) konnte im Akutstadium der Erkrankung auch eine Minderversorgung des Gehirns mit Glukose festgestellt werden (Köhle et al. 2003). Häufig und nur bedingt reversibel ist eine ausgeprägte Osteoporose als Folge der Mangelernährung. Es kommt zu massiven Knochenstörungen, schon in jungem Alter erleiden die Patientinnen multiple Knochenbrüche (Rautenstrauch 2001). Ursächlich für den Knochenverlust sind der Östrogenmangel, Vitamin-D- und Kalziummangel, ein dadurch bedingter Hyperparathyreoidismus, der hohe Kortisolspiegel und eine Proteinmangelernährung (Herpertz-Dahlmann und Remschmidt 1994).

1.2.5. Differenzialdiagnose

Die Diagnose einer Anorexia nervosa lässt sich nach eingehender Anamnese und körperlicher Untersuchung nach den Kriterien der DSM IV oder ICD-10 relativ leicht stellen. Wichtig ist die differenzialdiagnostische Abgrenzung zu anderen Essstörungen bzw. somatischen Erkrankungen.

Die Abgrenzung zur Bulimia nervosa ist beim restriktiven Typ der Anorexia nervosa relativ einfach, da Essanfälle fehlen und das starke Untergewicht gegen eine Bulimie spricht. Beim Purging-Typ der Anorexie gilt das Gewichtskriterium als entscheidender Unterschied zur Bulimie. Als weitere psychosomatische Erkrankungen mit gestörtem Essverhalten müssen das neurotisch bedingte Erbrechen, als Konversionssyndrom zu sehen, und die so genannte anorektische Reaktion bedacht werden. Bei letzterer handelt es sich um eine vorübergehende Reaktion auf besondere Belastungen, die vom Vollbild der Anorexie unterschieden werden muss (Köhle et al. 2003).

Auch bei einer Depression kann es zur Gewichtsabnahme kommen, wobei diese als Folge von Appetitlosigkeit angesehen werden muss. Depressive haben im Gegensatz zu Anorektikerinnen keine Angst vor einer Gewichtszunahme. Zur Nahrungsverweigerung kann es außerdem im Zusammenhang mit Wahnerkrankungen kommen (Fichter 1999).

Die Abgrenzung zu somatischen Erkrankungen mit Gewichtsverlust, wie Infektionen oder Tumoren gelingt relativ leicht, da der Gewichtsverlust hier nicht absichtlich herbeigeführt wurde und die Patienten meist beunruhigt. Es gibt keine endokrinologischen Erkrankungen, die mit Kachexie verbunden sind. Bei Gewichtsabnahme mit Erbrechen muss sowohl an Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts, wie stenosierende Prozesse oder Malabsorptionssyndrome gedacht werden, als auch an Nierenerkrankungen und zerebrale Prozesse (Köhle et al. 2003).

Gerade im Hinblick auf das jugendliche Alter der Patientinnen muss auch der Missbrauch anorektischer Drogen wie z. B. „Speed“ (Amphetaminderivate) in Betracht gezogen werden (Remschmidt und Schulz 1999).

1.3. Anorexia nervosa und Osteoporose

Die Osteoporose ist eine häufige Begleiterkrankung der Anorexia nervosa, von der mehr als 50% der Anorektikerinnen betroffen sind (Biller et al. 1989, Grinspoon et al. 1999). Oft wird diese Begleiterscheinung aber übersehen (Lennkh et al. 1999). Schon innerhalb eines Jahres nach Beginn der Anorexie kann eine Verminderung der Knochendichte festgestellt werden (Bachrach et al. 1990). Auch nach Überwindung der Anorexie scheint die Knochendichte vermindert zu bleiben (Powers 1999). Zurzeit ist der genaue Pathomechanismus der Osteoporose noch unklar, aber es gibt eine Reihe von Risikofaktoren, die für die Minderung der Knochendichte verantwortlich gemacht werden (s. Tab. 1.3 A).

Tab. 1.3 A: Risikofaktoren für Osteoporose bei Anorexia nervosa

- Alter zu Beginn der Erkrankung
- reduziertes Körpergewicht
- geringer Körperfettanteil
- verminderte Kalziumzufuhr
- Vitamin-D-Mangel
- Amenorrhoe und Hypoöstrogenämie
- erhöhte Kortisolspiegel
- Verminderung des Insulin-like-growth-factors
- exzessive körperliche Betätigung

modifiziert nach Powers 1999

Die Anorexia nervosa beginnt in den meisten Fällen in der Pubertät. Diese Zeit ist auch für den Knochenmetabolismus wichtig, da der größte Anteil der peak bone mass hier erreicht wird (Powers 1999, Serpell und Treasure 1997). Durch die mangelhafte Ernährung der Magersüchtigen kann die peak bone mass nicht erreicht werden, erst recht, wenn der Erkrankungsbeginn in jungem Alter liegt (Bachrach et al. 1990). Vor allem die bei Anorektikerinnen verminderte

Aufnahme von Kalzium, das immerhin 30% der Knochensubstanz ausmacht, scheint eine wichtige Rolle zu spielen (Lennkh et al. 1999). Kalzium wird in der Regel durch den Genuss von Milch und Käse aufgenommen, die aber von Anorektikerinnen wegen ihres hohen Fettgehalts besonders gemieden werden. Auch Vitamin D, das ein fettlösliches Vitamin ist, wird einerseits zu wenig aufgenommen, andererseits wird sein Metabolismus durch die fehlende Einwirkung des Sonnenlichts bei Patientinnen mit Anorexie verhindert: sie tragen häufig den ganzen Körper bedeckende Kleidung (Serpell und Treasure 1997). Ein weiterer Risikofaktor für eine Osteoporose bei Anorexie ist das verminderte Körpergewicht und die geringe Fettmasse (Bachrach et al. 1990, DVO 2006), welche durch die Proteinmangelernährung entstehen. Da in den Körperfettzellen die Konversion von in der Nebennierenrinde gebildeten Androgenen in Östrogene stattfindet, ist das körpereigene Östrogen vermindert (Lennkh et al. 1999). Über das bei Anorektikerinnen in den Fettzellen zu wenig gebildete Hormon Leptin wird die endokrine Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse ebenfalls in ihrer normalen Funktionsweise gestört, was sich in Hypoöstrogenämie und Amenorrhoe äußert (Köhle et al. 2003). Hierdurch ist die osteoprotektive Wirkung des Östrogens gestört. Häufig sind bei Anorektikerinnen deutlich verminderte IGF-1-Spiegel und erhöhte Kortisolspiegel nachzuweisen (Powers 1999). Biller et al. (1989) fanden eine negative Korrelation zwischen erhöhtem Kortisolspiegel und Knochendichte bei Patientinnen mit Anorexie. Kortisol hemmt die Osteoblastenbildung und ihre Funktion und stimuliert gleichzeitig die Osteoklastentätigkeit und -bildung. Außerdem hat es negative Auswirkungen auf den Kalziumstoffwechsel (Bartl 2001). Weiterhin wird auch die körperliche Aktivität als Risikofaktor diskutiert. Mäßige Bewegung scheint einen protektiven Einfluss auf den Knochenstoffwechsel zu haben, während sich exzessives körperliches Training negativ auf den Knochen auswirkt (Grinspoon et al. 1999). Da durch körperliches Training das Körpergewicht weiter vermindert wird, sollte anorektischen Patientinnen davon abgeraten werden (Serpell und Treasure 1997).

Etwa alle drei Monate wird die gesamte Knochensubstanz umgebaut. Hierbei sind Knochenaufbau und -abbau normalerweise im Gleichgewicht. Bei der Anorexie dagegen überwiegt die deutlich gesteigerte Knochenresorption,

während die Knochenneubildung normal bzw. leicht vermindert ist (Lennkh et al. 1999, Powers 1999). Dies spiegelt sich in den Laborwerten/ Knochenmarkern wider (s. Tab. 1.3 B).

Tab. 1.3 B: Knochenmarker bei Anorexie

<p>Knochenbildung</p> <ul style="list-style-type: none">• Osteocalcin ↓• Carboxiterminales Typ-I-Kollagen-Propeptid ↓ <p>Knochenabbau</p> <ul style="list-style-type: none">• Desoxypyridinolin im Urin ↑• Aminoterminals quervernetztes Typ-I-Kollagen-Telopeptid (NTX) im Urin ↑• Carboxyterminales quervernetztes Typ-I-Kollagen-Telopeptid (CTX) im Serum ↑
--

nach Powers 1999

1.4. Wahl des Verfahrens zur Osteodensitometrie

Bisher wurde die Knochenmasse bzw. -struktur bei Anorexiepatientinnen mittels konventioneller Röntgenaufnahmen (Ayers et al. 1984), single und dual Photonenabsorptiometrie (Bachrach et al. 1990, Mazess et al. 1990), DXA (Castro et al. 2000, Grinspoon et al. 1999), oder QCT (Biller et al. 1989, Klibanski et al. 1995) gemessen. Hierbei handelt es sich um radiologische Messmethoden, die die Patientinnen einem mehr oder weniger hohen Maß an Röntgenstrahlung aussetzen. Mit der quantitativen Ultrasonometrie waren bisher noch keine größeren Studien bei Kindern oder Jugendlichen mit Anorexia nervosa durchgeführt worden. Mittlerweile konnte in großen Studien nachgewiesen werden, dass die quantitative Ultrasonometrie am Calcaneus den anderen Messmethoden in der Differenzierung zwischen stattgehabter Fraktur und keiner Fraktur (Frost et al. 2002, Glüer et al. 2004, Hadji et al. 2000a, Njeh et al. 2000) sowie in der Vorhersage des Frakturrisikos gleichwertig ist (Bauer et al. 1997, Hans et al. 1996, Hartl et al. 2002, Lee et al. 2002). Da bei der Ultraschallmethode keine Röntgenstrahlen verwendet

werden, kann die Knochendichte und somit indirekt das Frakturrisiko der Patientinnen auf schonendere Weise gemessen werden als mit den radiologischen Messmethoden.

1.5. Bisherige Datenlage

Die Bestimmung der Knochendichte bei Patienten mit Anorexia nervosa wurde meist mit der DXA-Methode vorgenommen. Die Quantitative Ultrasonometrie dagegen ist bisher erst in kleineren Studien angewendet worden. Zipfel et al. verglichen 1999 die Werte der digitalen Ultrasonometrie von 81 anorektischen Patienten mit denen einer nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollgruppe von 72 Personen, sowie die QUS-Daten der Patienten mit DXA-Ergebnissen. Die Patienten zeigten im Vergleich zu den Kontrollpersonen eine leichte, nicht-signifikante Verminderung der SOS der nicht-dominanten Hand, die Übereinstimmung zwischen QUS und DXA war schwach. Resch et al. (2000) setzten an einem Patientenkollektiv von 20 Anorexiepatientinnen die quantitative Ultrasonometrie mit dem Parameter BUA vergleichend zu peripherer QCT und DXA ein. Diese Daten wurden mit 20 nach Alter gematchten Kontrollen verglichen. Die BUA-Messungen korrelierten gut mit den BMD-Werten und zeigten vergleichsweise den größten Unterschied zwischen Kranken und Gesunden. Kutilek und Bayer (2001) verglichen die Ultraschallparameter BUA und VOS von 26 Patientinnen mit Anorexia nervosa mit Referenzdaten von 87 gesunden Mädchen. Die Werte für BUA waren bei den Patientinnen gegenüber den Kontrollen signifikant erniedrigt, während die Werte für VOS bei den Patientinnen signifikant höher lagen als bei den Kontrollen.

Milos et al. (2005) matchten 26 anorektische junge Frauen mit 30 gesunden Frauen nach dem Alter und maßen die Auswirkungen auf den Knochen mit 3D-pQCT am distalen Radius, DXA an Wirbelsäule und Hüfte und QUS am Calcaneus. Die Knochendichte an Wirbelsäule und Hüfte war bei den Patientinnen ebenso signifikant niedriger wie die BUA am Calcaneus.

Das von uns verwendete Gerät Achilles Plus der GE/ Lunar Corporation misst zusätzlich zur BUA, die hauptsächlich kortikale Knochenanteile widerspiegelt,

auch die Schallgeschwindigkeit (SOS), die eher trabekuläre Knochenanteile repräsentiert. Gerade der trabekuläre Knochenanteil ist im Rahmen der Osteoporose besonders von erhöhtem Knochenumbau betroffen. Außerdem wird zur Minderung von Präzisionsfehlern der so genannte Stiffness-Index errechnet (s. Methodenteil).

1.6. Fragestellung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Studie ist es, eine deskriptive Analyse der Auswirkungen der Essstörung Anorexia nervosa und der daraus folgenden sekundären Erkrankungen wie z. B. Amenorrhoe auf die Messwerte der Quantitativen Ultrasonometrie durchzuführen. Die Messwerte der Patientinnen werden mit denen gesunder Kontrollpersonen verglichen, die sich in Alter, Größe und Alter zum Zeitpunkt der Menarche entsprechen. Zielparameter sind hierbei die Parameter der QUS und anamnestische Faktoren, die mithilfe eines standardisierten Fragebogens ermittelt werden. Einflüsse der Dauer der Anorexie, des tiefsten Gewichts (BMI), einer eventuellen hormonellen Kontrazeption sowie Einflüsse der Sekundärerkrankungen wie der Amenorrhoe sollen beschrieben werden.

2. Material und Methoden

2.1. Untersuchungskollektiv

In die Untersuchung aufgenommen wurden 46 Mädchen und junge Frauen zwischen 11 und 25 Jahren, bei denen nach den Kriterien der DSM IV eine Anorexia nervosa diagnostiziert worden war, und 124 gesunde Mädchen und junge Frauen als Kontrollgruppe. Die Probandinnen erklärten schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung; bei Minderjährigen wurde das schriftliche Einverständnis der Erziehungsberechtigten eingeholt. Keines der aufgenommenen Mädchen hatte bisher eine osteoporotisch bedingte Fraktur erlitten.

Ausgeschlossen wurden Probandinnen, die an anderen Erkrankungen mit Einfluss auf den Knochenstoffwechsel oder malignen Erkrankungen litten. Ebenfalls zum Ausschluss führte die Einnahme von knochenstoffwechselrelevanten Medikamenten wie Glukokortikoiden oder Antikonvulsiva. Die Einnahme der „Pille“ bzw. eines Östrogenpräparates sowie von niedrig dosiertem L-Thyroxin wurde hingegen nicht als Ausschlusskriterium gewertet.

2.2. Untersuchungsablauf

Bei allen Probandinnen erfolgte die Aufklärung der Teilnehmerin über Ablauf und Ziele der Studie, das Einholen des schriftlichen Einverständnisses von Probandin und/ oder Erziehungsberechtigten, eine Anamneseerhebung mit standardisiertem Anamnesebogen und schließlich die Durchführung der QUS.

2.3. Untersuchungsdesign

Für diese als Querschnittstudie angelegte Untersuchung wurden retrospektiv die Daten von Anorexie-Patientinnen, die sich zwischen August 1996 und März 2002 in der kindergynäkologischen Sprechstunde der Universitätsfrauenklinik

Marburg vorgestellt hatten, ausgewertet. Diese wurden mit Daten von einer aus freiwilligen Mädchen bestehenden Kontrollgruppe verglichen, die zwischen Mai 2002 und November 2003 rekrutiert wurde. Zunächst wurden die Daten des Gesamtkollektivs im Hinblick auf die oben genannten Fragestellungen ausgewertet. Anschließend erfolgte ein paarweises Matching nach Alter (± 1 Jahr), Menarchealter (± 2 Jahre) und Größe (± 6 cm), um wahrscheinliche Confounder weitgehend zu reduzieren. Mittels Pearsons-Methode erfolgte die Berechnung der Korrelationskoeffizienten sowie mittels „one way analysis of variance“ (ANOVA) für parametrische und mittels Chi²-Test für nicht parametrische Variablen die Bestimmung der statistischen Signifikanz, um die Subgruppen im Hinblick auf Basischarakteristika sowie ultrasonometrische Parameter zu unterscheiden.

Außerdem erfolgte eine schrittweise lineare Regressionsanalyse, um die kombinierten Einflüsse der Basischarakteristika auf die Ergebnisse der QUS zu untersuchen.

Das biometrische Institut Hars in Berlin beriet und unterstützte uns in Fragen zu biometrischer Planung, Datenmanagement und Auswertung.

2.4. Risikofragebogen

Alle Teilnehmerinnen füllten vor der Ultrasonometrie des Knochens einen validierten, anerkannten Osteoporosefragebogen aus, der in der Osteoporosesprechstunde eingesetzt und für diese Untersuchung leicht modifiziert wurde (s. Anhang).

2.5. Strahlenbelastung der Osteodensitometrie

Da es sich bei den Methoden der Knochendichtemessung überwiegend um Röntgenuntersuchungen handelt, wird der Patient hierbei einer mehr oder weniger hohen Strahlenbelastung ausgesetzt. Die QUS ist die einzige Methode, mit der der Knochen röntgenstrahlenfrei beurteilt werden kann.

Die effektive Ganzkörperstrahlenbelastung bei einer Knochendichtemessung mittels DXA beträgt 1 - 10 μSv und bei der Quantitativen Computertomographie bis zu 100 μSv . Letzteres ist vergleichbar mit der Strahlendosis einer Standard-Röntgen-Thoraxaufnahme. Die pQCT am Unterarm belastet den Körper nur mit 1 μSv . Bei einer lateralen Röntgenaufnahme der LWS beträgt die Strahlendosis 700 μSv . Im Vergleich hierzu wird die jährliche natürliche Strahlenumweltbelastung mit einer Strahlendosis von 2400 μSv bemessen. Eine Gegenüberstellung der verschiedenen Messmethoden findet sich in Tab. 2.5 (S. 48).

2.6. Quantitative Ultrasonometrie (QUS)

2.6.1. Physikalische Grundlagen der QUS

Ultraschall ist eine mechanische Welle, die mit einer Frequenz zwischen 20 kHz und 100 MHz schwingt. Ultraschall liegt damit über den vom Menschen hörbaren Frequenzen zwischen 20 Hz und 20 kHz. Werden Ultraschallwellen durch eine Materie gesendet, werden sie absorbiert, gestreut und verbreiten sich abhängig von Elastizität, Steifigkeit, Volumen und Dichte des durchlaufenen Materials (Gregg et al. 1997). Durch das poröse Material Knochen gesendeter Ultraschall verursacht sowohl im kortikalen als auch im trabekulären Anteil des Knochens Mikrovibrationen. Hierdurch werden Form, Intensität und Geschwindigkeit der sich ausbreitenden Ultraschallwelle verändert (Hans et al. 1998). Eine Schallwelle, die dichten und elastischen Knochen durchdringt, bewegt sich schneller fort und verliert mehr Energie als bei der Passage von schwächeren Knochenstrukturen (Gregg et al. 1997).

Die seit Mitte der 1980er Jahre eingesetzte Quantitative Ultrasonometrie (QUS), bei der Schall einer Geschwindigkeit zwischen 0,25 und 1,25 MHz eingesetzt wird, konzentriert sich auf die Messung der Schallgeschwindigkeit (SOS) und der Abschwächung des Schallsignals (BUA). Einige Geräte errechnen zusätzlich Kombinationsparameter wie den Stiffness-Index. Die meisten Geräte messen die Schallleitungsgeschwindigkeit unter Zuhilfenahme der Transmission (Hans et al. 1998).

Tab. 2.5: Nichtinvasive Osteodensitometriemethoden (Hadji 2002)

Methoden	Messort	Dichte-Äquivalent/ Dimension	Strahlenquelle/ Energie (keV)	Strahlenexposition des Knochenmarks (mGy)	Reproduzierbarkeit (Variationskoeffizient)	Untersuchungs- dauer (min)
SPA	Radius	Länge (g/ cm)	1-125 (28)	<0,1	1-3%	5-10
DPA	LWS/ Femur Ganzkörper	Fläche (g/ cm ²)	Gd 153 (44/100)	<0,15	2-5%	20-60
DXA	LWS/ Femur Radius Calcaneus Ganzkörper	Fläche (g/ cm ²)	Röntgen-Röhre (40/ 70)	<0,05	1-2%	5-10
QCT	LWS (Femur)	Volumen (g/ cm ³)	Röntgen-Röhre (40/ 70)	1-10	1-3%	10-20
pQCT	Radius	Volumen (g/ cm ³)	1-125/ Röntgen-Röhre (28/ 40)	<0,1	0,3-2%	5-15
QUS	Calcaneus Phalangen Tibia Multiside	SOS (m/ s) BUA (dB/ MHz)	Ultraschall 0,6 MHz bis 1,25 MHz	0	0,2-2%	2-3

Obwohl die Möglichkeiten und Grenzen der Quantitativen Ultrasonometrie in zahlreichen Studien untersucht worden sind, ist bisher noch nicht eindeutig geklärt, welche Mechanismen das Ultraschallsignal im Knochen beeinflussen. Die Knochendichte erklärt nur ca. 80% der Varianz der Ultraschallparameter. Auch Knochenstruktur und -zusammensetzung haben einen gewissen Einfluss auf den Schall (Hans et al. 1998). In vitro und in vivo konnte eine Korrelation ($r = 0,6 - 0,8$) der QUS-Ergebnisse mit denen der radiologisch bestimmten Knochendichte gefunden werden (Njeh et al. 2001). Dass diese Korrelation nicht höher ist, ist darauf zurückgeführt worden, dass mittels Ultraschall außer der Dichte offenbar auch andere Parameter gemessen werden.

Einer dieser Parameter ist die Anisotropie des Knochens, d. h. die Orientierung der Trabekel in die unterschiedlichen Richtungen des Raumes. Sowohl SOS als auch BUA hängen davon ab, aus welcher Richtung das Schallsignal auf einen bestimmten Teil des Knochens gesendet wird. Diese Abhängigkeit deutet darauf hin, dass die QUS auch von den mechanischen Eigenschaften des Knochens beeinflusst wird. In histomorphometrischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Schallgeschwindigkeit von der Entfernung der Trabekel untereinander beeinflusst wird, während die BUA auch vom Grad der Verzweigung einzelner Trabekel abhängt (Njeh et al. 2001). Daher liefert die Ultraschallmessung Informationen über die Festigkeit des Knochens, die durch eine alleinige Dichtemessung nicht möglich sind.

2.6.2. Beschreibung verschiedener Ultrasonometrie-Geräte

Die Beurteilung des Knochengewebes mit der Quantitativen Ultrasonometrie ist mittlerweile mit einer Vielzahl von unterschiedlichen Geräten möglich. Hiervon sind aber nur wenige in großen klinischen Studien untersucht worden. Die meisten dieser Geräte messen am Calcaneus, welcher als Messort ausgewählt wurde, weil er leicht zu erreichen ist, gewichtstragend ist, einen hohen Anteil (über 90%) an trabekulärem Knochen hat, und einen der Wirbelsäule vergleichbaren Knochenverlust aufweist (Vogel et al. 1988). Auch im Rahmen radiologischer Knochendichteverfahren ist der Calcaneus als guter Messort zur prädiktiven Frakturvorhersage validiert (Cheng et al. 1994, Cheng et al. 1997).

Die Messgeräte unterscheiden sich aber zum Teil sehr voneinander. Beispielsweise wird Ultraschall unterschiedlicher Wellenlängen verwendet oder es kommen verschiedene Kopplungsmedien (Gel oder Wasser) zum Einsatz. Deshalb können Studienergebnisse eines Gerätetyps nicht ohne weiteres auf die eines anderen Typs übertragen werden (Hadji et al. 2001b).

Die Ultrasonometrie-Geräte basieren auf fünf unterschiedlichen Ansätzen:

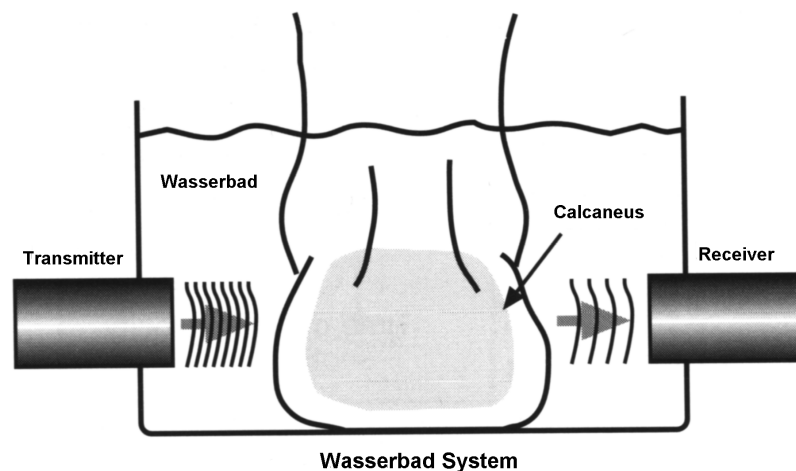
- Messung der Ein-Punkt-Transmission am Calcaneus im Wasserbad oder mittels Verwendung von Gel als Kopplungsmittel. Hierzu gehört auch das von uns verwendete Gerät Achilles Plus.
- Messung der Transmission am Calcaneus mit zwei Transducern (scanning-focussed), die bei Zimmertemperatur in ein Wasserbad getaucht werden.
- Messung der Ein-Punkt-Transmission an den proximalen Phalangen der Finger II-V mittels Verwendung von Gel als Kopplungsmedium. Hierbei wird die Schallleitungsgeschwindigkeit Amplituden-abhängig gemessen (Ad-SOS).
- Messung der Schallleitungsgeschwindigkeit am Kortex der Tibia mittels Verwendung von Gel als Kopplungsmedium. Hierbei wird die Geschwindigkeit longitudinal am mittleren anterioren Drittel der Tibia gemessen.
- Multi-site-Geschwindigkeitsmessung mit dem semi-reflection-mode an Calcaneus, Tibia, Phalangen, Radius, Ulna, Trochanter und der Wirbelsäule (Hans et al. 1998).

2.6.3. Technik der QUS

Die Quantitative Ultrasonometrie dient der Untersuchung der mechanischen Eigenschaften des Knochens, die wiederum von dessen physikalischen Beschaffenheit, d. h. der Knochenmineraldichte und der Elastizität sowie der Mikroarchitektur des Knochens beeinflusst werden (Hans et al. 1998).

In dieser Studie wurde ein Achilles Plus-System der GE/ Lunar Corporation, Madison, Wisconsin, USA verwendet. Dieses Gerät besteht aus zwei

Ultraschallköpfen von jeweils 2,5 cm Durchmesser, die in einem Abstand von ca. 9,5 cm befestigt sind. Einer dieser Schallköpfe dient als Transmitter, der ein Ultraschallsignal von 500 kHz aussendet. Der zweite Schallkopf mit einer Bandbreite von 0,1 MHz bis 0,6 MHz dient als Empfänger. Die akustische Kopplung wird dadurch gewährleistet, dass sowohl die beiden Schallköpfe als auch die dazwischen positionierte Ferse der Testperson in ca. 100 cm³ 35° C warmes Wasser getaucht werden (s. Abb.). Das Wasserbad wird für jede Testperson erneuert.



Das entstandene Signal wird von der Messelektronik digitalisiert und gespeichert. Ist die Messung abgeschlossen, werden die erhobenen Daten an den angeschlossenen Rechner weitergeleitet, der sie automatisch auswertet. Aus den empfangenen Rohdaten werden die Schallleitungsgeschwindigkeit (SOS) in m/ s und die Frequenzdämpfung (BUA) in dB/ MHz berechnet. Außerdem wird der Steifigkeitsindex (SI) ermittelt und in Prozent des Wertes junger Erwachsener angegeben. Er wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Stiffness-Index (SI)} = 0,67 \times \text{BUA} + 0,28 \times \text{SOS} - 420$$

Durch das Errechnen dieses Indexes werden Messfehler, die durch unterschiedliche Fersenbreite und unterschiedliche Wassertemperatur entstehen, minimiert. Der Begriff Steifigkeit steht hierbei in keinem

Zusammenhang mit dem in der Biomechanik verwendeten Begriff im Sinne von Festigkeit.

2.6.3.1. Schalleitungsgeschwindigkeit (SOS)

Die Leitungsgeschwindigkeit des Ultraschalls ist abhängig von Elastizität und Dichte des durchlaufenen Mediums (Njeh et al. 2001). Als eine stark vereinfachte Formel, die die Anisotropie des Knochens nicht berücksichtigt, kann diese Abhängigkeit näherungsweise ausgedrückt werden als:

$$\text{SOS} = (E/\rho)^{1/2}$$

Hierbei steht E für Young's Modulus der Elastizität, d. h. der Widerstand gegen Verformung, und ρ für die Knochendichte (Hans et al. 1998). Es ist bekannt, dass die Elastizität von trabekulärem Knochen von der Struktur desselben abhängt. Daher ist auch die Schalleitungsgeschwindigkeit von der Struktur abhängig (Njeh et al. 2001).

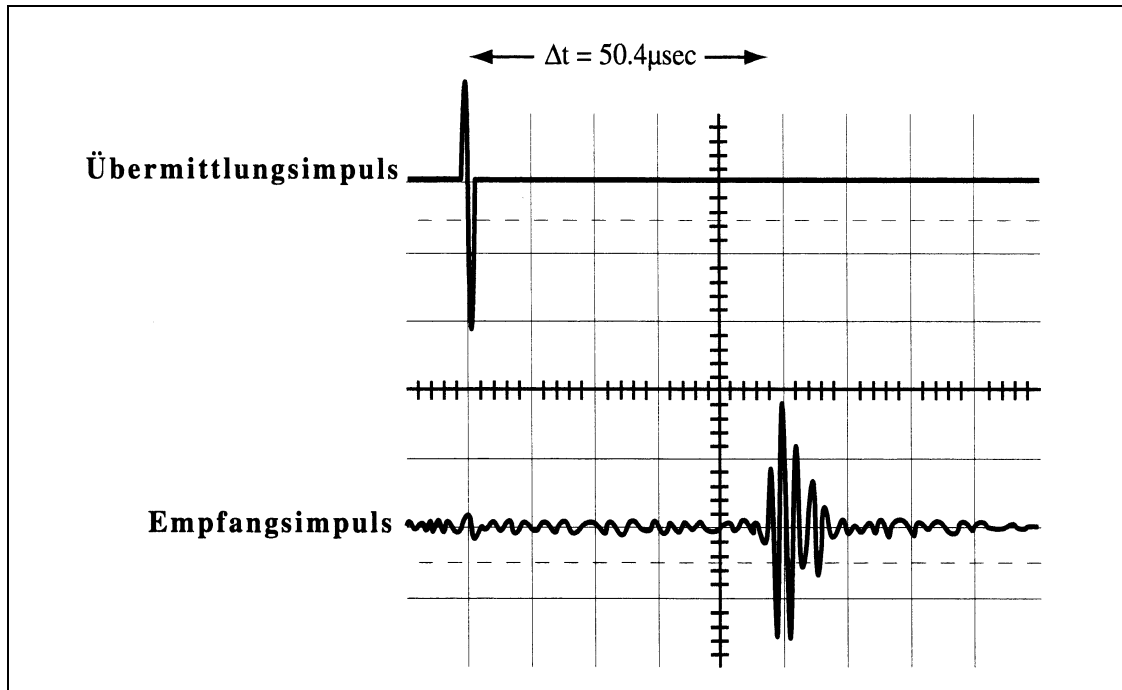
Zur Berechnung der Schalleitungsgeschwindigkeit am Calcaneus werden drei unterschiedliche Methoden angewandt:

- die Messung der Ultraschallgeschwindigkeit durch die ganze Ferse, d. h. durch Calcaneus und umgebendes Weichteilgewebe
- die Messung der Ultraschallgeschwindigkeit durch den Calcaneus ohne Weichteilgewebe
- die Messung der „Time of flight velocity“ mit einem gleich bleibenden Abstand zwischen zwei Transducern.

Obwohl nicht genau der gleiche Wert bestimmt wird, korrelieren diese Geschwindigkeitsmessungen stark miteinander ($r = 0,83 - 0,98$) (Hans et al. 1998).

Wird die SOS an der Ferse bestimmt, müssen die Breite der Ferse an der Messstelle und die Zeit, die die Schallwellen zur Durchquerung der Ferse benötigen, gemessen werden. Diese Zeitspanne wird mit der Zeit verglichen, die das gleiche Signal bei der Durchquerung des leeren Wasserbades benötigt.

Die Durchlaufzeit zeigt dabei die Zeitspanne zwischen Beginn der Pulswellenübertragung und dem Beginn des Empfangs der Ultraschallwelle an (s. Abb.). Diese Zeitspanne (Δt) wird mit einer kristallgesteuerten Hochfrequenzuhr gemessen.



Aus der Länge der Laufzeit in einer Substanz mit bekannter Schallgeschwindigkeit, also dem Wasser, kann der Abstand der beiden Transducer nach folgender Gleichung berechnet werden:

$$\text{Abstand [m]} = \text{Geschwindigkeit [m/ s]} \times \text{Zeit [s]}$$

Die Schallgeschwindigkeit in destilliertem Wasser bei einem Druck von einer Atmosphäre kann über folgende Gleichung ermittelt werden:

$$\text{Geschwindigkeit [m/ s]} = 1403 + 5t - 0,06t^2 + 0,0003t^3$$

Hierbei entspricht t der Wassertemperatur in $^{\circ}\text{C}$.

Die Messgenauigkeit der SOS in vivo beträgt ca. 4 m/ s. Ein typischer Wert der SOS im trabekulären Knochen beträgt ca. 1520 m/ s.

2.6.3.2. Breitband-Ultraschall-Abschwächung (BUA)

Die BUA wird von der Dichte und der Mikroarchitektur des Knochens beeinflusst. Beim Durchwandern des Knochens wird das Ultraschallsignal durch verschiedene Mechanismen abgeschwächt, d. h. es verliert an Energie. Hierzu zählen Ausbreitung des Signals in der Materie (Diffraction), Streuung, Absorption und „mode conversion“ in Knochen, Knochenmark und Weichteilgewebe (Hans et al. 1998). Die Verkleinerung der Amplitude des Schallsignals wird hauptsächlich durch Absorption und Streuung verursacht, wobei die Absorption auf die Umwandlung der Energie in Hitze zurückzuführen ist. Die Streuung dagegen kann auf die Reemission des Schalls durch die innere Struktur des Knochens zurückgeführt werden. Ein Teil der Ultraschallabschwächung hängt von der Knochenmasse ab, aber auch die Mikroarchitektur des Knochens spielt durch ihre Streuungs-Mechanismen eine Rolle (Njeh et al. 2001). Die BUA beschreibt die Messung der Frequenzabhängigkeit der Abschwächung eines Ultraschallsignals. Diese Abhängigkeit ist im Frequenzbereich der meisten QUS-Geräte zwischen 0,1 und 1 MHz nahezu linear (Hans et al. 1997).

Zur Messung der BUA wird eine Breitband-Ultraschall-Pulswelle durch den Knochen gesendet und die Abnahme der Schallintensität bei verschiedenen Frequenzen gemessen. Schickt man eine Spannungsspitze in den Transducer, wird eine Schallwelle mit breitem Frequenzspektrum erzeugt, dessen Schalldämpfung bei verschiedenen Frequenzen ermittelt wird. Anschließend werden die ermittelten Werte von dem Spektrum subtrahiert, das entsteht, wenn eine Schallwelle ein schwach dämpfendes Referenzmedium, wie z. B. Wasser, durchdringt. So wird für jede Frequenz ein Netto-Dämpfungswert errechnet. Durch die Punkte der Netto-Dämpfungskurve wird eine Regressionslinie gezogen, um die Dämpfungsneigung zu ermitteln (dB/ MHz). Die Neigung der Regressionslinie entspricht dem BUA-Wert (s. Abb. 2.6.3.2 A, B, C, D, S. 55f.). Das Amplituden-/ Frequenzspektrum bestimmt der Rechner durch eine „Diskrete Fourier-Transformation“ (DFT) des empfangenen Ultraschallsignals. Diese wird nach der folgenden Gleichung ausgeführt:

$$X(\omega) = \int x(t) \times e^{-j\omega t} dt$$

Abb. 2.6.3.2 A: Zunahme der Dämpfung in Abhängigkeit von der Zeit

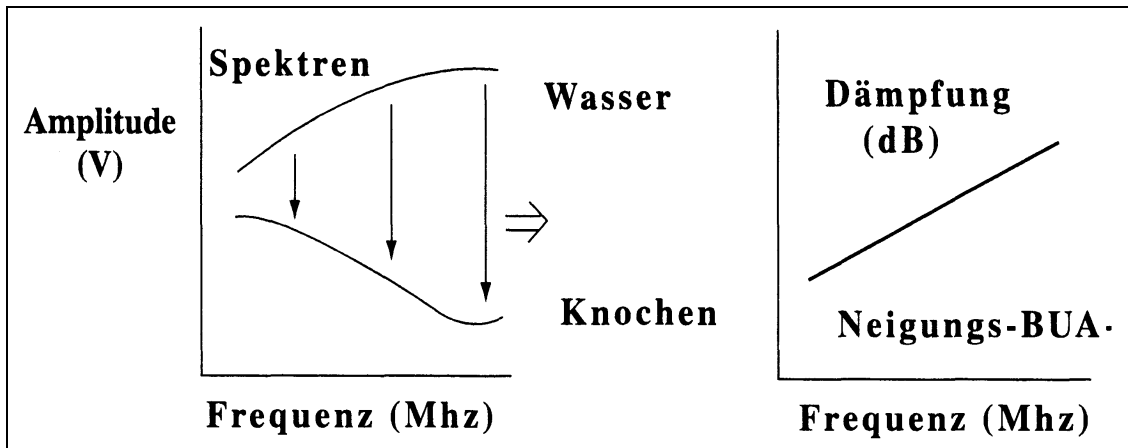


Abb. 2.6.3.2 B: Frequenzspektrum nach Passieren der Ferse

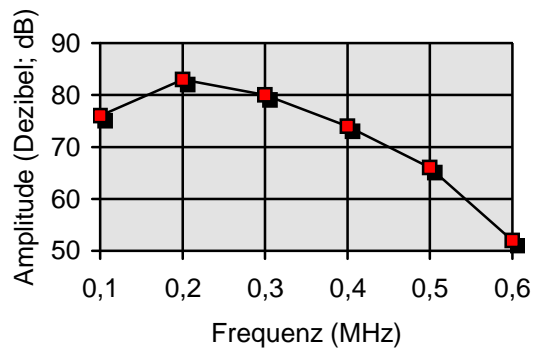


Abb. 2.6.3.2 C: Frequenzspektrum nach Passieren von Wasser

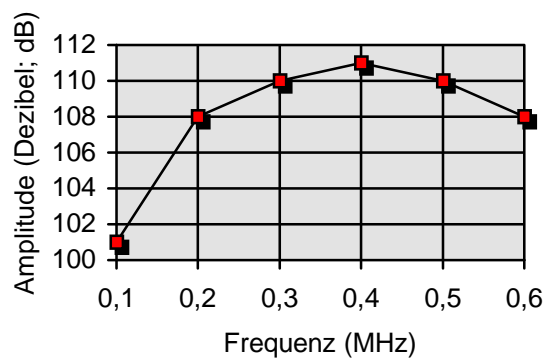
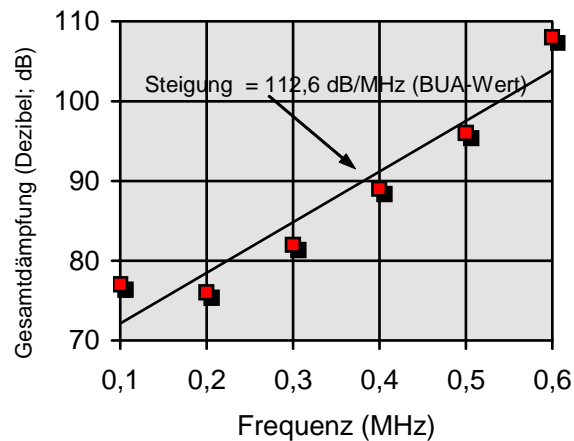


Abb. 2.6.3.2 D: Gesamtdämpfung im Calcaneus in Relation zur Frequenz



Die Werte des empfangenen Ultraschallsignals werden mehrfach mit den entsprechenden Sinus- und Cosinuswerten multipliziert und die Ergebnisse nach folgender Gleichung summiert:

$$\begin{aligned}
 X(\Omega) &= 1/N \sum x[n] e^{j\omega t} \\
 &= 1/N \sum x[n] \cos 2\pi f t - j \sin 2\pi f t \\
 &= 1/N \sum x[n] (X_R - X_I)
 \end{aligned}$$

wobei:

- X_R = Realteil der DFT
- X_I = Imaginärteil der DFT
- $x[n]$ = Kurvenwert in der Zeitreihe
- t = mit $x[n]$ verknüpfte Zeit
- n = Kurven- Arrayelementzahl
- N = Gesamtzahl der Kurvenpunkte
- F = untersuchte Frequenzkomponente
- Ω = $2\pi f / N$
- ω = Kreisfrequenz
- j = imaginäre Konstante $[-1^{1/2}]$
- e = umgekehrter natürlicher Logarithmus von 1

Die Amplitude jeder spezifischen Frequenzkomponente ist gegeben durch die Gleichung:

$$DB = \tan^{-1} X_I / X_R$$

Die BUA wird in vivo mit einem Präzisionsfehler von etwa 2 dB/ MHz gemessen. Ein typischer Wert für die BUA in trabekulärem Knochen beträgt 110 dB/ MHz.

2.6.3.3. Steifigkeits-Index (SI)

Im Stiffness-Index sind die Werte der SOS und der BUA zu einem einzigen Wert zusammengefasst. Dies soll die Interpretation der Messergebnisse für den Kliniker vereinfachen. Zusätzlich kann durch diesen Parameter die Präzision der Messergebnisse erhöht werden. Es konnte gezeigt werden, dass unter Berücksichtigung des SI besser zwischen osteoporotischen und gesunden Personen unterschieden werden kann, als mit SOS oder BUA allein (Hadji et al. 1999).

Die Messergebnisse von BUA und SOS sind von der Wassertemperatur und der Stärke des den Calcaneus umgebenden Weichteilgewebes abhängig. Bei ausgeprägtem Weichteilgewebe oder Erhöhung der Wassertemperatur des Fersenbades steigen die Messergebnisse der BUA übermäßig an. Die Ergebnisse der SOS fallen dagegen ab.

Solche Messabweichungen werden durch das Errechnen des Steifigkeits-Indexes, der eine lineare Kombination von SOS und BUA darstellt, ausgeglichen. Er wird berechnet, indem man aus den „normalisierten“ Werten (1380 m/ s und 50 dB/ MHz) von SOS und BUA die jeweils niedrigsten Werte subtrahiert und die Ergebnisse skaliert. Der Steifigkeits-Index stellt damit die Summe der normalisierten und skalierten SOS- und BUA-Werte dar (s. Tab. 2.6.3.3, S. 58).

Die Formel zur Berechnung des Steifigkeits-Indexes lautet:

$$\text{Stiffness -Index (SI)} = 0,67 \times \text{BUA} + 0,28 \times \text{SOS} - 420$$

Tab. 2.6.3.3: Steifigkeits-Index (SI)

	unangepasst		normalisiert und skaliert		
	BUA	SOS	nBUA	nSOS	SI = nBUA + nSOS
Alter 20 Jahre	125	1560	50	50	100
Alter 60 Jahre	108	1520	39	39	78
Osteoporose	95	1485	30	30	60

2.6.4. Messwertinterpretation

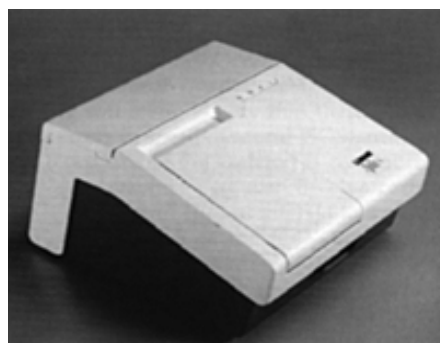
Das Ergebnis einer Knochendichtemessung wird in T- und Z-Werten angegeben. Der T-Wert entspricht der Abweichung des Messwertes vom Mittelwert des Referenzkollektivs von jungen gesunden Personen des gleichen Geschlechts um das 30. Lebensjahr, d. h. zum Zeitpunkt der peak bone mass. Der Z-Wert entspricht der Abweichung des Messwertes vom Mittelwert des Referenzkollektivs von alters- und geschlechtsgleichen gesunden Personen.

Auf der Basis des T-Wertes, gemessen mit der DXA-Methode am proximalen Femur, ist die Osteoporose von der WHO definiert worden (WHO 1994). Hierbei gilt ein T-Wert von 0 bis -1 SD als normal (entspricht bis zu 10% Knochendichteverlust). Die Osteopenie definiert sich als ein T-Wert zwischen -1 und -2,5 SD, was ca. 10 - 25% Knochendichteverlust bedeutet. Liegt der T-Wert niedriger als -2,5 SD, so handelt es sich um Osteoporose; hier besteht ein Knochendichteverlust von mehr als 25%. Ist bereits eine Fraktur aufgetreten, so spricht man von einer manifesten Osteoporose.

Mit Abnahme der Knochendichte um eine Standardabweichung (SD) steigt das Frakturrisiko um 50%. Der T-Wert gilt als Beurteilung des aktuellen Zustands der Knochendichte und gibt daher Auskunft über das momentane Frakturrisiko und die mögliche Belastbarkeit des Knochens (Hadji et al. 2001b). Allerdings würde ein hoher Anteil an Frauen über 70 Jahren nach der Definition der WHO an Osteoporose leiden, obwohl sie völlig gesund sind, da in dieser Einteilung der altersphysiologische Knochenabbau nicht berücksichtigt wird (Faulkner et al. 1999). Anders ist dies beim Z-Wert, bei dem der altersphysiologische

Knochendichteverlauf mit eingerechnet wird. Er dient der prospektiven Frakturvorhersage und wird so für die Therapieentscheidung herangezogen. Werden Anamnese, Ergebnisse der körperlichen Untersuchung und Laborwerte des einzelnen Patienten berücksichtigt, kann ein Z-Wert von -1 SD als Richtwert für das Einleiten einer Therapie gelten (Hadji et al. 2001a). Auch bei der Beurteilung des Knochens mittels QUS werden die Werte des Steifigkeits-Indexes SI als T- und Z-Werte angegeben.

Zu dem Zeitpunkt, als die WHO-Definition der Osteoporose aufgestellt wurde, existierten nur wenige Messgeräte zur Bestimmung der Knochendichte. Mittlerweile steht eine Vielzahl von Geräten, die mit unterschiedlichen Methoden (wie DXA, QCT, QUS) und an unterschiedlichen Messorten die Knochendichte messen, zur Verfügung. Mehrere Studien zeigen, dass die Prävalenz der Osteoporose großen Schwankungen unterliegt, wenn der T-Wert an unterschiedlichen Ultraschallgeräten bestimmt wird. Wegen dieser Schwankungen können die WHO-Kriterien, die eigentlich nur für die Messung der Knochendichte der Wirbelsäule mittels DXA festgelegt worden sind, nicht auf die Beurteilung des Calcaneus oder auf andere Messorte angewendet werden. Es müssen vielmehr für jedes Ultrasonometer bestimmte Cut-off-Werte festgelegt werden, bei deren Unterschreitung von einem hohen Risiko für Osteoporose auszugehen ist. Da die meisten Studien an peri- bzw. post-menopausalen Frauen durchgeführt worden sind, sollten diese Werte nicht ohne weiteres für die Messung an jüngeren Frauen oder Männern übernommen werden (Hans et al. 2002). Mit dem von uns verwendeten Ultrasonometer Achilles Plus (s. Abb.) sind bisher nur wenige Studien an Kindern vorgenommen worden (Fielding et al. 2003, Jaworski et al. 1995, Sawyer et al. 2001).



Vom Hersteller existieren keine Referenzdaten für Kinder. Es konnte bisher gezeigt werden, dass es mittels QUS möglich ist, zwischen mit einer anderen Messmethode als osteopenisch eingestuften Kindern und gesunden Kontrollen zu unterscheiden (Fielding et al. 2003, Jaworski et al. 1995). Bislang konnte mittels Achilles Plus keine prospektive Frakturvorhersage bei Kindern nachgewiesen werden. Daher sollte die Diagnose einer Osteoporose weiterhin nach den oben genannten klinischen und densitometrischen Kriterien erfolgen.

2.7. Praktische Durchführung der Messung

Der Patient wird vor dem Ultraschallgerät plaziert und die Haut der Ferse mittels Desinfektionsmittel gereinigt und entfettet. Anschließend wird der Fuß des Probanden in definierter Position in die Messkammer des Ultraschallgerätes gestellt und durch Positionierungshilfen fixiert. Es folgt die automatische Füllung der Messkammer mit ca. 35° C warmem, mit so genanntem Surfactant der Firma Lunar Corp. versetztem Wasser, welches die akustische Kopplung zwischen Transducer und der Ferse des Patienten ermöglicht. Der Surfactant bewirkt ein gleichmäßiges Benetzen der Haut sowie die Desinfektion des Wasserbades. Hierauf folgt die Messung des Ultraschallsignals, welches von der Messelektronik digitalisiert und gespeichert wird. Die vom Gerät ermittelten Rohdaten werden im angeschlossenen Rechner analysiert und als SOS und BUA sowie SI auf dem Bildschirm dargestellt.

Das Wasser wird im Anschluss an die Messung automatisch in den Ablauftank gepumpt. Die vom Gerät vorgegebene interne Qualitätskontrolle wurde täglich durchgeführt.

2.8. Statistik

Die Datenanalyse erfolgte unter Beratung durch das biometrische Institut Hars in Berlin mit Hilfe des „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS für Windows, Version 9.01). Da alle Variablen eine hinreichende Normalverteilung zeigten, kam der parametrische t-Test nach Student zum Vergleich der

Mittelwerte zwischen Kontrollen und Anorexiepatientinnen zur Anwendung. Um den Einfluss von Störgrößen wie Alter, Größe und Menarchalter zu eliminieren, wurde ein paarweises Matching durchgeführt. Die statistische Signifikanz wurde durch die „one-way analysis of variance“ (ANOVA) für parametrische Variablen und mittels Chi²-Test für nichtparametrische Variablen bestimmt. Die Korrelationskoeffizienten wurden nach Pearson berechnet, wobei eine statistische Signifikanz bei $p < 0,05$ festgelegt wurde. Um die kombinierten Auswirkungen der verschiedenen Variablen und Einflussgrößen auf die Messwerte der QUS zu untersuchen, wurde eine lineare multiple Regressionsanalyse durchgeführt. Untersucht wurden die Auswirkungen auf die Schalleitungsgeschwindigkeit SOS, die Breitbandultraschallabschwächung BUA und den daraus abgeleiteten Steifigkeits-Index SI. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Tabellenform. Zusätzlich wurde der Verlauf der QUS-Parameter mit dem Alter in dieser Kohorte mittels Punktwolkendiagrammen dargestellt.

3. Ergebnisse

3.1. Vergleich Studien- und Kontrollgruppe

An der Untersuchung nahmen insgesamt 183 Mädchen und Frauen teil. 46 von ihnen waren Anorexiepatientinnen der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universität Marburg, die in der kindergynäkologischen Sprechstunde der Universitätsfrauenklinik hinsichtlich ihres Osteoporoserisikos untersucht wurden. Die 137 Kontrollpersonen wurden aus Freiwilligen rekrutiert. Zum Teil waren dies Schwesternschülerinnen der Universitätskinderklinik Marburg, Mädchen aus dem Ort Alfter-Gielsdorf und Schülerinnen des Sportunterrichts der Klassen 6 bis 13 des Parler-Gymnasiums in Schwäbisch Gmünd. 13 Mädchen mussten im Nachhinein von der Teilnahme ausgeschlossen werden, da sich während des Interviews herausstellte, dass sie an Begleiterkrankungen mit Auswirkungen auf die Knochendichte litten. Ein Mädchen wurde wegen Hochwuchses mit Östrogenen behandelt, zwei weitere erhielten wegen Minderwuchses Wachstumshormon. 2 Mädchen wurden wegen Asthma bronchiale über 8 Jahre mit inhalativem Kortikoid bzw. mit systemischen Kortikoiden therapiert. 5 Mädchen hatten eine Amenorrhoe von 4 Monaten bis hin zu einem Jahr, ein Mädchen gab an, über 2 Jahre eine Anorexie gehabt zu haben. Ein Mädchen hatte 5 Jahre zuvor ein sehr niedriges Gewicht gehabt. Schließlich musste eine junge Frau wegen Chemotherapie nach Ovarialkarzinom ausgeschlossen werden.

Das mittlere Alter der 124 Kontrollen betrug $15,4 \pm 3,3$ Jahre, das der Anorexiepatientinnen $16,2 \pm 2,5$ Jahre. Aus dem Pool der Mädchen, die an der Studie teilnahmen, wurden mittels Matched-Pair-Analyse (Kriterien siehe Statistik) den Anorexiepatientinnen die entsprechenden Mädchen der Kontrollgruppe zugeordnet. In Tab. 3.1 (S. 63) sind die Eigenschaften von Anorexiepatientinnen und Mädchen der Kontrollgruppe dargestellt. Bei einer großen Anzahl der Variablen zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Kontrollpersonen gaben keinen niedrigsten BMI an, von den Patientinnen taten dies nur 35 von 46. Nur 93 von 124 Kontrollen gaben den Zeitpunkt der Menarche an. Die übrigen Mädchen hatten noch keine

Tab. 3.1: Basiswerte der Kontrollen und Anorexiepatientinnen (alle, ungefiltert und ungematcht)

	Kontrollen						Anorexie-Patientinnen						t-test/ U-Test	
	N	Mittelwert	SD	Median	Maximum	Minimum	N	Mittelwert	SD	Median	Maximum	Minimum	tv;	p
Alter [Jahre]	124	15,4	3,3	15,0	25,0	11,0	46	16,2	2,5	16,0	25,0	13,0	ns	
Gewicht [kg]	124	52,9	11,5	53,0	83,0	28,0	46	44,8	6,1	44,3	59,0	33,1	4,50	≤0,001
Größe [cm]	124	162,9	8,8	164,5	178,0	138,0	46	164,7	6,8	164,0	183,0	144,0	ns	
BMI [kg/m ²]	124	19,70	2,89	19,42	28,72	14,29	46	16,45	1,52	16,38	20,08	13,43	7,25	≤0,001
BMI tief [kg/m ²]	0						35	13,77	1,60	13,89	16,73	8,99	-	
Menarchealter [Jahre]	93	12,73	1,25	13,00	17,00	10,00	38	12,66	1,63	12,50	17,00	9,00	ns	
BUA [dB/MHz]	124	111,1	12,0	110,8	144,5	87,5	46	110,9	10,4	111,0	143,0	88,5	ns	
SOS [m/s]	124	1566,6	25,3	1564,5	1631,0	1510,0	46	1585,5	41,8	1575,5	1665,5	1513,0	3,58	≤0,001
SI (y) [%]	124	92,5	13,5	91,5	130,0	65,0	46	97,6	15,7	95,0	138,0	70,5	2,09	0,038
SI (agerel.) [%]	124	90,4	13,9	89,0	127,0	62,0	39	97,0	15,5	94,5	135,0	70,0	2,51	0,013
Z-Wert	124	-0,77	1,10	-0,89	2,14	-3,10	39	-0,29	1,43	-0,52	3,28	-2,73	2,21	0,029
T-Wert	124	-0,57	1,03	-0,66	2,27	-2,72	39	-0,09	1,43	-0,23	3,48	-2,68	2,30	0,023

N: Anzahl der Fälle

SD: Standardabweichung

tv: t-value = t-Testgröße

p: Signifikanzniveau

ns: nicht signifikant

Bis auf das Menarchealter sind alle Variablen hinreichend normalverteilt.

Menarche. Ähnliches gilt für die Patientinnen: nur 38 von 46 hatten bereits eine Regelblutung gehabt.

In der vorliegenden Untersuchung haben Anorexiepatientinnen hoch signifikant höhere Werte für SOS und signifikant höhere Werte für SI bzw. T- und Z-Wert gegenüber denen der Kontrollgruppe. Die Werte der Patientinnen für die BUA sind dagegen im Vergleich zu denen der Kontrollgruppe erniedrigt; dies allerdings nicht signifikant.

In der Basisauswertung wurde nur die Zugehörigkeit zur Anorexiesprechstunde als Kriterium zu dieser Gruppe gewertet. Allerdings hatten 26,1% dieser Personen einen BMI, der oberhalb bzw. auf der 10. Perzentile des altersentsprechenden BMI nach Krohmeyer-Hauschild et al. (2001) lag. Daher wurden diese Patientinnen im Folgenden aus der Anorexiegruppe ausgeschlossen. Ebenso hatten 7 Mädchen der Kontrollgruppe BMI-Werte unterhalb der 10. Perzentile und 8 Mädchen galten nach der Perzentilkurve des BMI als adipös. Auch diese 15 Personen wurden aus den weiteren Berechnungen ausgeschlossen. Im Folgenden kann daher nur noch mit 34 Anorexiepatientinnen und 109 Kontrollen gerechnet werden.

Zum Ausschluss störender Einflussgrößen wie Alter, Menarchealter und Größe erfolgte im Anschluss ein paarweises Matching.

3.2. Vergleich Studien- und Kontrollgruppe – gematcht

Die Tab. 3.2 (S. 65) zeigt die Basisdaten für 30 Anorexiepatientinnen, verglichen mit der gleichen Anzahl von gesunden Kontrollpersonen, die nach Größe (± 6 cm), Alter (± 1 Jahr) und Menarchealter (± 2 Jahre) gematcht wurden. Entsprechend Matching beträgt das mittlere Alter sowohl der Patientinnen als auch der Kontrollen 16 Jahre. Die mittlere Größe der Kontrollen beträgt $165,4 \pm 6,8$ cm, die der Anorexiepatientinnen $164,1 \pm 5,2$ cm. Das Menarchealter beträgt im Mittel $12,9 \pm 1,2$ versus $12,8 \pm 1,5$ Jahre. Das mittlere Gewicht der Kontrollen beträgt $55,5 \text{ kg} \pm 8,5$ kg, das der Patientinnen $42,8 \pm 4,4$ kg.

Es zeigt sich eine mit $110,1 \pm 10,1$ signifikant niedrigere BUA bei den Anorexiepatientinnen gegenüber den Kontrollen, bei denen die BUA $116,9 \pm$

Tab. 3.2: Basiswerte der Kontrollen und Anorexiepatientinnen (gematcht)

	Kontrollen						Anorexie-Patientinnen						t-test	
	N	Mittelwert	SD	Median	Maximum	Minimum	N	Mittelwert	SD	Median	Maximum	Minimum	tv;	p
Alter [Jahre]	30	16,0	2,1	16,5	20,0	12,0	30	16,0	1,7	16,0	19,0	13,0	ns	
Gewicht [kg]	30	55,5	8,5	54,5	74,4	41,0	30	42,8	4,4	43,0	52,5	36,2	7,28	≤0,001
Größe [cm]	30	165,4	6,8	166,0	175,0	150,0	30	164,1	5,2	163,0	174,0	155,0	ns	
BMI [kg/m ²]	30	20,19	2,18	19,65	24,98	17,06	30	15,85	1,03	15,81	17,85	14,14	9,87	≤0,001
BMI tief [kg/m ²]							24	13,41	1,61	13,17	16,00	8,99	-	
Menarchealter [Jahre]	26	12,9	1,2	13,0	17,0	11,0	26	12,8	1,5	13,0	16,0	9,0	ns	
BUA [dB/MHz]	30	116,9	13,6	114,5	144,5	93,0	30	110,1	10,1	111,0	128,5	88,5	2,21	0,031
SOS [m/s]	30	1572,6	29,8	1573,8	1631,0	1519,0	30	1586,0	45,0	1578,3	1665,5	1513,0	(1,56	0,180)
SI (y) [%]	30	98,1	15,9	97,8	130,0	69,0	30	97,3	15,9	96,3	120,5	70,5	ns	
SI (agerel.) [%]	30	96,0	15,7	95,3	127,0	68,0	24	97,9	15,5	103,5	116,5	70,0	ns	
Z-Wert	30	-0,32	1,24	-0,39	2,14	-2,54	24	-0,20	1,44	0,29	1,53	-2,73	ns	
T-Wert	30	-0,15	1,22	-0,18	2,27	-2,37	24	0,01	1,45	0,48	1,85	-2,68	ns	

N: Anzahl der Fälle

SD: Standardabweichung

tv: t-value = t-Testgröße

p: Signifikanzniveau

ns: nicht signifikant

Alle Variablen sind hinreichend normalverteilt.

13,6 beträgt. Für die SOS sowie für SI und daher auch T- und Z-Werte sind zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede feststellbar.

3.3. Auswirkungen der Anorexiedauer auf SOS, BUA und SI

Die Dauer der Anorexie ist für 44 von 46 (96%) Anorexiepatientinnen bekannt, für die beiden fehlenden gibt es in den Akten keine Angaben. Von den Patientinnen, die zum Matching geeignet waren, ist die Anorexiedauer für 29 der 30 Mädchen bekannt. Für eine Patientin fehlt diese Angabe. Die mittlere Dauer der Anorexie betrug 20 Monate (min. 5, max. 60 Monate).

Die im Folgenden dargestellten Korrelationen wurden auf Grund hinreichender Normalverteilung der Parameter nach Pearson berechnet. Dabei gibt "R" den Korrelationskoeffizienten, "P" das Signifikanzniveau sowie "N" die Fallzahl an.

Zunächst wurde eine Korrelationsanalyse der Dauer der Anorexie aller 46 Anorexiepatientinnen mit den allgemeinen Parametern Menarchealter, Sport (ja/nein), Sporthäufigkeit (1 - 2 x/ Woche, 3 - 4 x/ Woche, > 4 x/ Woche), Raucher (ja/nein), Häufigkeit des Tabakkonsums (gelegentlich, bis 5/ Tag, 5 - 10/ Tag, > 10/ Tag), Alter, Gewicht, BMI und Größe durchgeführt.

Aus Tab. 3.3.1 (S. 67) ist ein Zusammenhang zwischen der Anorexiedauer und dem Alter der Patientinnen erkennbar, auf weitere Parameter hat sie statistisch keinen Einfluss. Anschließend wird der Einfluss der Anorexiedauer auf die QUS-Parameter BUA, SOS, SI, T- und Z-Wert untersucht (s. Tab. 3.3.2, S. 67). In der Matchinggruppe korreliert diese signifikant negativ mit der SOS, dem SI, dem T- und Z-Wert (s. Tab. 3.3.3, S. 67).

Nach für das Alter kontrollierter partieller Korrelationsanalyse der Anorexiedauer mit den QUS-Parametern zeigt sich ein signifikant negativer Zusammenhang mit SOS, SI, T- und Z-Wert. Auch die BUA ist tendenziell von der Anorexiedauer abhängig, wobei kein signifikanter Zusammenhang vorliegt (s. Tab. 3.3.4 und 3.3.5, S. 67).

Um den entscheidenden Einflussfaktor auf die Knochendichte zu ermitteln, führten wir bei den 44 Patientinnen, bei denen die Anorexiedauer bekannt war, eine schrittweise lineare Regressionsanalyse durch. Alter, Gewicht, Größe, BMI und Anorexiedauer wurden als unabhängige Variablen und die QUS-Parameter

Tab. 3.3.1: Korrelation der Anorexiedauer [Monate] mit allgemeinen Parametern (alle Anorexiepatientinnen)

	Menar. [Jahre]	Sport	Sporthäuf.	Raucher	R-Menge	Alter* [Jahre]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m ²]	Größe [cm]
R	0,060	0,172	-0,042	0,054	-0,118	0,440	-0,083	0,036	-0,181
P	0,726	0,269	0,832	0,725	0,447	0,003	0,591	0,817	0,240
N	36	43	28	44	44	44	44	44	44

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tab. 3.3.2: Korrelation der Anorexiedauer [Monate] mit QUS-Parametern (alle Anorexiepatientinnen)

	BUA [dB/MHz]	SOS [m/s]*	SI (y) [%]	SI (age rel.)[%]	Z-Wert	T-Wert
R	-0,024	-0,342	-0,266	-0,263	-0,262	-0,294
P	0,878	0,023	0,081	0,111	0,113	0,073
N	44	44	44	38	38	38

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tab. 3.3.3: Korrelation der Anorexiedauer [Monate] mit QUS-Parametern (Matchinggruppe)

	BUA [dB/MHz]	SOS [m/s]**	SI (y) [%]*	SI (age rel.)[%]*	Z-Wert*	T-Wert*
R	0,00	-0,50	-0,40	-0,48	-0,48	-0,50
P	0,991	0,006	0,031	0,016	0,019	0,014
N	29	29	29	24	24	24

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tab. 3.3.4: Partielle Korrelation der Anorexiedauer mit QUS kontrolliert für das Alter (alle Anorexiepatientinnen)

	BUA [dB/MHz]	SOS [m/s]*	SI (y) [%]*	SI (age rel.) [%]*	Z-Wert*	T-Wert*
R	-0,2428	-0,4676	-0,4785	-0,5628	-0,5516	-0,5138
P	0,117	0,002	0,001	0,000	0,000	0,001
N	41	41	41	35	35	35

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tab. 3.3.5: Partielle Korrelation der Anorexiedauer mit QUS kontrolliert für das Alter (Matchinggruppe)

	BUA [dB/MHz]	SOS [m/s]**	SI (y) [%]*	SI (age rel.) [%]*	Z-Wert*	T-Wert*
R	-0,0921	-0,5725	-0,4791	-0,4897	-0,4814	-0,4814
P	0,676	0,004	0,021	0,018	0,020	0,020
N	21	21	21	21	21	21

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

BUA, SOS und SI als abhängige Variable verwendet. Anschließend wurde eine Analyseserie durchgeführt, bei der die Variablen schrittweise eliminiert wurden, bis die unabhängigen Variablen signifikante β -Werte aufwiesen.

Wird die Berechnung mit BUA als abhängiger Variable und den oben genannten Parametern als unabhängigen Variablen durchgeführt, bleibt einzig die Größe übrig. Dies bedeutet, dass mit der Variable Größe 26% der Variation der BUA erklärt werden können. Die Größe hat einen positiven Einfluss auf die BUA (Korrelation $\beta = 0,52$).

Alter, Gewicht, BMI und Anorexiedauer haben keinen statistisch nachweisbaren zusätzlichen Einfluss auf die BUA.

Wird die lineare multiple Regressionsanalyse mit SOS als abhängiger Variable und Alter, Gewicht, Größe, BMI und Anorexiedauer als unabhängigen Variablen durchgeführt, bleibt als einzige Variable die Anorexiedauer übrig. Dies bedeutet, dass 1% der Variation der SOS durch die Anorexiedauer erklärt werden kann. Es ergibt sich ein negativer Zusammenhang (Korrelation $\beta = -0,34$).

Alter, Gewicht, Größe und BMI haben keinen statistisch nachweisbaren zusätzlichen Einfluss auf die SOS.

Die lineare multiple Regressionsanalyse mit SI young als abhängiger Variable und Alter, Gewicht, Größe, BMI und Anorexiedauer als unabhängigen Variablen zeigt, dass nur die Größe einen signifikanten Einfluss auf die Variation des SI hat. Dieser Einfluss ist positiv (Korrelation $\beta = 0,36$). Durch die Größe können 11% der Variation des SI erklärt werden.

Alter, Gewicht, BMI und Anorexiedauer haben keinen eigenständigen, statistisch nachweisbaren zusätzlichen Einfluss auf den SI young.

3.4. Auswirkungen der Amenorrhöedauer auf SOS, BUA und SI

Als Dauer der Amenorrhöe wird die Zeit in Monaten gezählt, in der keine Regelblutung eintrat. Zusätzlich wird zwischen primärer oder sekundärer Amenorrhöe unterschieden. Der Amenorrhöe-Status ist von allen Studienteilnehmerinnen bekannt. 95 (55,9%) von ihnen hatten eine regelmäßige Menstruation, ein Mädchen (0,6%) war oligomenorrhöeisch, 40

Teilnehmerinnen (23,5%) hatten eine primäre und 34 (20%) eine sekundäre Amenorrhoe.

In Tab. 3.4.1 (S. 70) sind sowohl Patientinnen als auch Kontrollen gemeinsam dargestellt. Unter „primäre Amenorrhoe“ sind Mädchen aus beiden Gruppen subsummiert, während es sich bei den Personen mit sekundärer Amenorrhoe um Patientinnen handelt und bei denen ohne Amenorrhoe um Kontrollen.

Die Mädchen mit primärer Amenorrhoe sind ca. 4 Jahre jünger als diese mit keiner oder sekundärer Amenorrhoe, welche das gleiche Alter aufweisen. Die Mädchen mit regelmäßiger Blutung und sekundärer Amenorrhoe haben höhere QUS-Werte als solche mit primärer Amenorrhoe, wobei die BUA der Mädchen mit sekundärer Amenorrhoe niedriger, SOS und SI aber höher sind als bei den Mädchen mit normaler Regelblutung.

Die mittlere Dauer der Amenorrhoe betrug bei allen Patientinnen 16,1 Monate (minimal 2, maximal 60 Monate), bei den zum Matching herangezogenen Anorexiepatientinnen 17,4 Monate (minimal 2, maximal 60 Monate).

Tab. 3.4.2 (S. 70) zeigt, dass das Alter mit der Dauer der Amenorrhoe signifikant korreliert.

Bei Berücksichtigung des Alterseffektes in einer partiellen Korrelationsanalyse hat die Amenorrhoeedauer allerdings keinen signifikanten Einfluss auf die QUS-Parameter. Es besteht ein Trend zu schlechteren QUS-Werten bei länger andauernder Amenorrhoe (s. Tab. 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5 und 3.4.6, S. 70f.).

3.5. Auswirkungen des Menarchealters auf SOS, BUA und SI

Das Menarchealter ist von 131 (dies entspricht 77% von 170) der Studienteilnehmerinnen bekannt; es beträgt im Mittel 12,7 Jahre (min. 9, max. 17 Jahre). Sowohl in der Patientinnen- als auch in der Kontrollgruppe fehlten von jeweils 4 Mädchen die Angaben zum Menarchenalter. In allen 8 Fällen lag eine primäre Amenorrhoe vor. Betrachtet man nur die Anorexiepatientinnen, beträgt das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Menarche 12,9 Jahre, das der Kontrollen 12,8 Jahre. In beiden Gruppen gilt: je später die Teilnehmerinnen ihre Menarche hatten, desto älter und größer sind sie (s. Tab. 3.5.1 und 3.5.2, S. 71). Es zeigt sich eine signifikante Korrelation des Menarchealters mit der

Tab. 3.4.1: Allgemeine Angaben nach Amenorrhoe-Status (keine, primäre, sekundäre)

	keine				primäre				Sekundäre			
	N	MW	Median	SD	N	MW	Median	SD	N	MW	Median	SD
Alter [Jahre]	95	16,5	16,0	2,9	40	12,6	12,0	2,4	34	16,4	17,0	2,2
Gewicht [kg]	95	57,2	55,0	9,1	40	39,7	38,8	5,7	34	45,3	44,4	6,1
BMI [kg/m ²]	95	20,52	19,81	2,64	40	16,90	16,64	1,70	34	16,36	16,20	1,63
Größe [cm]	95	166,7	167,0	5,6	40	153,1	154,0	7,2	34	166,2	165,5	5,9
BUA [dB/MHz]	95	114,5	112,5	10,7	40	101,8	100,0	9,1	34	112,2	112,3	11,2
SOS [m/s]	95	1570,9	1571,0	26,1	40	1555,5	1555,0	18,4	34	1593,8	1595,8	44,1
SI (y) [%]	95	96,0	94,5	12,7	40	83,1	82,8	9,6	34	100,9	100,5	16,6
SI (agerel.) [%]	95	94,3	93,0	12,8	40	80,1	80,3	9,4	27	101,7	104,0	15,8
Z-Wert	95	-0,46	-0,52	1,01	40	-1,65	-1,78	0,75	27	0,15	0,36	1,45
T-Wert	95	-0,31	-0,44	0,98	40	-1,33	-1,48	0,73	27	0,33	0,50	1,47

N: Anzahl der Fälle

SD: Standardabweichung

Tab. 3.4.2: Korrelation der Amenorrhoeedauer [Monate] mit allgemeinen Parametern (alle Anorexiepatientinnen)

	Menar. [Jahre]	Sport	Sporthäuf.	Raucher	R-Menge	Alter** [Jahre]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m ²]	Größe [cm]
R	0,118	-0,085	-0,077	0,073	-0,041	0,466	-0,149	-0,045	-0,251
P	0,494	0,626	0,732	0,671	0,813	0,004	0,385	0,797	0,140
N	36	35	22	36	36	36	36	36	36

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tab. 3.4.3: Korrelation der Amenorrhoeedauer [Monate] mit QUS-Parametern (alle Anorexiepatientinnen)

	BUA [dB/MHz]	SOS [m/s]	SI (y) [%]	SI (agerel.) [%]	Z-Wert	T-Wert
R	-0,087	-0,227	-0,206	-0,195	-0,196	-0,227
P	0,613	0,183	0,228	0,310	0,308	0,237
N	36	36	36	29	29	29

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tab. 3.4.4: Korrelation der Amenorrhöedauer [Monate] mit QUS-Parametern (Matchinggruppe)

	BUA [dB/MHz]	SOS [m/s]	SI (y) [%]	SI (agerel.) [%]	Z-Wert	T-Wert
R	-0,105	-0,274	-0,264	-0,337	-0,341	-0,348
P	0,602	0,166	0,183	0,135	0,131	0,122
N	27	27	27	21	21	21

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tab. 3.4.5: Partielle Korrelation der Amenorrhöedauer mit QUS kontrolliert für das Alter (alle Anorexiopatientinnen)

	BUA [dB/MHz]	SOS [m/s]	SI (y) [%]	SI (agerel.) [%]	Z-Wert	T-Wert
R	-0,1383	-0,1354	-0,1605	-0,1700	-0,1685	-0,1675
P	0,483	0,492	0,415	0,387	0,391	0,394
N	26	26	26	26	26	26

Tab. 3.4.6: Partielle Korrelation der Amenorrhöedauer mit QUS kontrolliert für das Alter (Matchinggruppe)

	BUA [dB/MHz]	SOS [m/s]	SI (y) [%]	SI (agerel.) [%]	Z-Wert	T-Wert
R	-0,1982	-0,1305	-0,2019	-0,2146	-0,2181	-0,2167
P	0,402	0,583	0,393	0,364	0,356	0,359
N	18	18	18	18	18	18

Tab. 3.5.1: Korrelation des Menarchealters mit allgemeinen Variablen (alle Teilnehmerinnen: Kontrollen und Anorektikerinnen)

Menar	Sport [%]	Sport pro Woche	Raucher (ja/nein)	R-Menge	Alter** [Jahre]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m ²]	Größe** [cm]
R	0,037	-0,126	0,134	-0,130	0,355	0,130	0,041	0,245
P	0,678	0,243	0,128	0,140	0,000	0,139	0,646	0,005
N	130	88	130	131	131	131	131	131

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tab. 3.5.2: Korrelation des Menarchealters mit allgemeinen Variablen (Matchinggruppe)

Menar	Sport [%]	Sport pro Woche	Raucher (ja/nein)	R-Menge	Alter** [Jahre]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m ²]	Größe** [cm]
R	-0,016	0,013	0,103	0,082	0,362	0,189	0,053	0,435
P	0,909	0,932	0,467	0,565	0,008	0,179	0,707	0,001
N	51	49	52	52	52	52	52	52

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

BUA. Dies bedeutet, dass die BUA umso höher ist, je später die Menarche eintritt (s. Tab. 3.5.3, S. 73). Bei der enger eingegrenzten Matchinggruppe ergibt sich kein Zusammenhang des Alters bei Eintreten der Menarche mit den Parametern der QUS (s. Tab. 3.5.4, S. 73). Führt man für alle Studienteilnehmerinnen eine für das Alter kontrollierte partielle Korrelationsanalyse durch, zeigt sich ein signifikant negativer Zusammenhang mit der SOS (s. Tab. 3.5.5, S. 73). Dies bedeutet, dass die SOS umso niedriger ist, je später die Teilnehmerin ihre Menarche hatte. Dieser Effekt geht bei der für das Alter kontrollierten partiellen Korrelationsanalyse bei der Matchinggruppe verloren (s. Tab. 3.5.6, S. 73).

3.6. Auswirkungen der Körpergröße auf SOS, BUA und SI

Die mittlere Größe aller Teilnehmerinnen beträgt 163,4 cm (min. 138 cm, max. 183 cm). Unterteilt man Kontrollen und Patientinnen, fällt auf, dass die Kontrollen im Mittel mit 162,9 cm (min. 138, max. 178 cm) kleiner sind als die Patientinnen, deren mittlere Größe 164,7 cm (min. 144, max. 183 cm) beträgt. Die mittlere Größe der Matchinggruppe beträgt 164,8 cm (min. 150, max. 175 cm), die der dazu zählenden Patientinnen 164,1 cm (min. 155, max. 174 cm), die der Kontrollen 165,4 cm (min. 150, max. 175 cm). Zunächst wird die Korrelation der Größe mit anderen anamnestischen Daten betrachtet. Dies wird einerseits für alle Teilnehmerinnen und andererseits für die Matchinggruppe berechnet: Die Größe korreliert signifikant mit dem Menarchealter, dem Alter, dem Gewicht und dem BMI (s. Tab. 3.6.1, S. 73). In der Gesamtgruppe bleiben diese Korrelationen auch nach einer partiellen, für das Alter kontrollierten Korrelationsanalyse bestehen, abgesehen vom BMI. In der Matchinggruppe bleibt nach einer solchen partiellen Korrelationsanalyse die Signifikanz bis auf das Gewicht bestehen (s. Tab. 3.6.2, S. 74). Im Anschluss wird die Auswirkung der Größe auf die QUS-Parameter betrachtet: je größer die Patientinnen, umso besser die QUS-Parameter. Dies gilt auch nach für das Alter kontrollierter partieller Korrelation für alle Knochendichteparameter außer der SOS (s. Tab. 3.6.3 und 3.6.5, S. 74). Für die Matchinggruppe ist ein positiver Zusammenhang mit der BUA und dem Z-Wert nachzuweisen (s. Tab. 3.6.4, S. 74).

Tab. 3.5.3: Korrelation des Menarchealters mit QUS-Parametern (alle Teilnehmerinnen)

Menar	BUA [dB/MHz]*	SOS [m/s]	SI (y) [%]	SI (agerel.) [%]	Z-Wert	T-Wert
R	0,194	-0,104	0,035	0,113	0,098	0,059
P	0,026	0,237	0,695	0,212	0,281	0,518
N	131	131	131	124	124	124

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tab. 3.5.4: Korrelation des Menarchealters mit QUS-Parametern (Matchinggruppe)

Menar	BUA [dB/MHz]	SOS [m/s]	SI (y) [%]	SI (agerel.) [%]	Z-Wert	T-Wert
R	0,147	-0,258	-0,103	-0,016	-0,031	-0,052
P	0,300	0,065	0,466	0,917	0,840	0,731
N	52	52	52	46	46	46

Tab. 3.5.5: Partielle Korrelation des Menarchealters mit QUS kontrolliert für das Alter (alle Teilnehmerinnen)

	BUA [dB/MHz]	SOS [m/s]*	SI (y) [%]	SI (agerel.) [%]	Z-Wert	T-Wert
R	0,0609	-0,1761	-0,0898	-0,0499	-0,0629	-0,0636
P	0,491	0,045	0,309	0,584	0,489	0,485
N	128	128	128	121	121	121

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tab. 3.5.6: Partielle Korrelation des Menarchealters mit QUS kontrolliert für das Alter (Matchinggruppe)

	BUA [dB/MHz]	SOS [m/s]*	SI (y) [%]	SI (agerel.) [%]	Z-Wert	T-Wert
R	0,1745	-0,1506	-0,0069	-0,0057	-0,0125	-0,0139
P	0,252	0,323	0,964	0,971	0,935	0,928
N	43	43	43	43	43	43

Tab. 3.6.1: Korrelation der Größe mit anderen anamnestischen Faktoren (alle Teilnehmerinnen)

Größe	Menar** [Jahre]	regelm. Sport [%]	Sport- häuf.	Raucher (ja/nein)	R- Menge	Alter * [Jahre]	Gewicht**[kg]	BMI*
R	0,244	0,111	-0,106	0,029	0,025	0,204	0,551	0,217
P	0,006	0,211	0,234	0,748	0,778	0,021	0,000	0,014
N	128	128	128	128	128	128	128	128

Die Signifikanz bleibt bei partiellen Korrelation nach Alter erhalten, bis auf BMI

* / ** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) / 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tab. 3.6.2: Korrelation der Größe mit anderen anamnestischen Faktoren (Matchinggruppe)

Größe	Menar** [Jahre]	regelm. Sport [%]	Sport- häuf.	Raucher (ja/nein)	R- menge	Alter [Jahre]	Gewicht**[kg]	BMI*
R	0,440	0,022	-0,131	0,101	0,072	0,213	0,584	0,304
P	0,002	0,882	0,369	0,489	0,623	0,142	0,000	0,034
N	49	49	49	49	49	49	49	49

Die Signifikanz bleibt bei partiellen Korrelation nach Alter erhalten, bis auf Gewicht

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tab.: 3.6.3: Korrelation der Größe mit den QUS-Parametern (alle Teilnehmerinnen)

Größe	BUA [dB/MHz]**	SOS [m/s]**	SI (y) [%]**	SI (agerel.) [%]**	Z-Wert**	T-Wert**
R	0,571	0,222	0,449	0,487	0,485	0,439
P	0,000	0,004	0,000	0,000	0,000	0,000
N	163	163	163	163	163	163

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tab. 3.6.4: Korrelation der Größe mit den QUS-Parametern (Matchinggruppe)

Größe	BUA [dB/MHz]**	SOS [m/s]	SI (y) [%]	SI (agerel.) [%]	Z-Wert*	T-Wert
R	0,404	0,022	0,231	0,260	0,269	0,236
P	0,002	0,876	0,092	0,058	0,049	0,085
N	54	54	54	54	54	54

Die Signifikanz bleibt bei partieller Korrelation nach Alter nur noch für BUA erhalten

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tab. 3.6.5: Partielle Korrelation der Größe mit QUS kontrolliert für das Alter (alle Teilnehmerinnen)

Größe	BUA [dB/MHz]**	SOS [m/s]	SI (y) [%]**	SI (agerel.) [%]**	Z-Wert**	T-Wert**
R	0,4501	0,1392	0,3278	0,3225	0,3265	0,3269
P	0,000	0,077	0,000	0,000	0,000	0,000
N	160	160	160	160	160	160

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Auch nach partieller Korrelationsanalyse bleibt die Signifikanz für die BUA bestehen. Die Größe hat hier keinen Einfluss auf die übrigen QUS-Parameter.

3.7. Auswirkungen des tiefsten BMI auf SOS, BUA und SI

Der tiefste BMI wurde nur von den Anorexiepatientinnen erfragt; 35 der 46 Patientinnen, d. h. 76%, machten hier eine Angabe. Der tiefste BMI lag im Mittel bei $13,7 \pm 1,5 \text{ kg/ m}^2$. Die Menarche trat umso später ein, je tiefer der BMI vormals gewesen war, und je leichter die Patientinnen damals waren, desto leichter sind sie auch heute noch. Diese negative Korrelation ist erkennbar, aber gerade nicht mehr signifikant. Aktueller BMI und aktuelles Gewicht korrelieren jeweils signifikant positiv mit dem historisch schlechtesten BMI-Wert (s. Tab. 3.7.1, S. 76). Die Korrelationsanalyse des tiefsten BMI mit den QUS-Parametern ergibt keine signifikanten Zusammenhänge (s. Tab. 3.7.2, S. 76).

3.8. Auswirkungen der Intensität des Sports auf SOS, BUA und SI

Von 170 Teilnehmerinnen gaben 167 (98%) eine Antwort zur Häufigkeit der sportlichen Ertüchtigung. 26,3% hiervon betrieben keinen Sport, 46,7% der Mädchen betätigten sich 1 - 2 x/ Woche sportlich, 19,8% 3 - 4 x/ Woche und 7,2% öfter als 4 x/ Woche. Es wird ein negativer Zusammenhang mit dem Rauchen, der gerade nicht mehr signifikant ist, und ein negativ signifikanter Zusammenhang mit der Rauchmenge festgestellt. D. h. je mehr Sport die Teilnehmerinnen treiben, desto seltener sind sie Raucher und desto weniger rauchen sie (s. Tab. 3.8.1, S. 76). Für die Matchinggruppe lassen sich diese Zusammenhänge nicht bestätigen, auch nicht bei einer für das Alter kontrollierten partiellen Korrelationsanalyse.

Bei der Korrelation von Sporthäufigkeit und Knochendichteparametern ergeben sich keine signifikanten Zusammenhänge (s. Tab. 3.8.2, S. 76). Betrachtet man allerdings die Ergebnisse der für das Alter kontrollierten partiellen Korrelationsanalyse, so gibt es Trends bzw. für SI age-related eine einfache Signifikanz (s. Tab. 3.8.3, S. 76).

Tab. 3.7.1: Korrelation des tiefsten BMI mit anamnestischen Daten

BMI Tief	Menar	Sport (ja/nein)	Sport pro Woche	Raucher (ja/nein)	R-Menge	Alter	Gewicht*	BMI**	Größe
R	-0,358	-0,065	0,060	0,021	0,016	0,043	0,416	0,470	0,133
P	0,057	0,716	0,795	0,903	0,925	0,805	0,013	0,004	0,447
N	29	34	21	35	35	35	35	35	35

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tab. 3.7.2: Korrelation des tiefsten BMI mit den QUS-Parametern

BMI Tief	BUA [dB/MHz]	SOS [m/s]	SI (y) [%]	SI (agerel.) [%]	Z-Wert	T-Wert
R	0,253	-0,042	0,067	0,074	0,082	0,076
P	0,171	0,824	0,721	0,694	0,662	0,683
N	31	31	31	31	31	31

Tab. 3.8.1: Korrelation der Sporthäufigkeit mit anderen anamnestischen Parametern (alle Teilnehmerinnen)

Sport pro Woche	Menar [Jahre]	Raucher (ja/nein)	R-Menge*	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m ²]	Größe [cm]
R	-0,059	-0,157	-0,187	-0,045	-0,017	-0,017	-0,019
P	0,507	0,077	0,034	0,617	0,845	0,846	0,830
N	128	128	128	128	128	128	128

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tab. 3.8.2: Korrelation der Sporthäufigkeit mit QUS-Parametern (alle Teilnehmerinnen)

Sport pro Woche	BUA [dB/MHz]	SOS [m/s]	SI (y) [%]	SI (agerel.) [%]	Z-Wert	T-Wert
R	0,094	0,108	0,116	0,106	0,095	0,110
P	0,233	0,172	0,142	0,178	0,228	0,165
N	162	162	162	162	162	162

Tab. 3.8.3: Partielle Korrelation der Sporthäufigkeit mit QUS kontrolliert für das Alter (alle Teilnehmerinnen)

Sport pro Woche	BUA [dB/MHz]	SOS [m/s]	SI (y) [%]	SI (agerel.) [%]*	Z-Wert	T-Wert
R	0,1423	0,1269	0,1551	0,1602	0,1457	0,1453
P	0,072	0,109	0,050	0,042	0,065	0,066
N	159	159	159	159	159	159

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Die für das Alter kontrollierte partielle Korrelationsanalyse der Sporthäufigkeit mit den QUS-Parametern zeigt für die Matchinggruppe einen signifikanten Zusammenhang mit der BUA (s. Tab. 3.8.4, S. 78). Unterteilt man die Matchinggruppe noch einmal nach Kontrollen und Anorexiepatientinnen, findet sich für die Kontrollen ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen Sporthäufigkeit und QUS-Parametern (BUA, Steifigkeit, T- und Z-Wert) (s. Tab. 3.8.5 A, S. 78). Für die Patientinnen lässt sich kein Zusammenhang zwischen Sporthäufigkeit und QUS-Parametern nachweisen (s. Tab. 3.8.5 B, S. 78).

3.9. Auswirkungen der Intensität des Rauchens auf SOS, BUA und SI

Es rauchen 31 (18,2%) der Teilnehmerinnen, 139 (81,8%) der Mädchen sind Nichtraucher. 1,2% der Teilnehmerinnen rauchen gelegentlich, 8,8% rauchen bis 5 Zigaretten täglich, 6,5% rauchen 5-10 Zigaretten am Tag und 1,8% der Mädchen rauchen mehr als 10 Zigaretten täglich.

Bei Betrachtung der Gesamtgruppe lässt sich ein negativ signifikanter Zusammenhang zwischen Rauchmenge und sportlicher Aktivität sowie ein signifikant positiver Zusammenhang mit Alter und Gewicht nachweisen (s. Tab. 3.9.1, S. 78). Für die Matchinggruppe gibt es, auch bei einer für das Alter kontrollierten partiellen Korrelationsanalyse, keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Rauchmenge und anamnестischen Parametern.

Bei der Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der Intensität des Rauchens und QUS-Parametern scheint die Rauchmenge mit dem SI age-related zu korrelieren (s. Tab. 3.9.2, S. 78). Bei einer partiellen Korrelationsanalyse sind keine signifikanten Zusammenhänge nachzuweisen.

Auch für die Matchinggruppe können weder für die allgemeine noch für die partielle Korrelationsanalyse signifikante Zusammenhänge gefunden werden.

3.10. Auswirkungen der Einnahme von Anti-Baby-Pillen auf SOS, BUA, SI

Für alle 170 Teilnehmerinnen liegen gültige Werte für die Einnahme von Anti-Baby-Pillen vor. Mittels Chi²-Test wurde berechnet, dass es hinsichtlich der

Tab. 3.8.4: Partielle Korrelation der Sporthäufigkeit mit QUS kontrolliert für das Alter (Matchinggruppe)

Sport pro Woche	BUA [dB/MHz]	SOS [m/s]	SI (y) [%]	SI (agerel.) [%]*	Z-Wert	T-Wert
R	0,2967	0,0060	0,1575	0,1607	0,1506	0,1481
P	0,033	0,966	0,265	0,255	0,287	0,295
N	50	50	50	50	50	50

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tab. 3.8.5: Partielle Korrelation der Sporthäufigkeit mit QUS kontrolliert für das Alter (Matchinggruppe - Patientinnen und Kontrollen getrennt)

A: Kontrollen

Sport pro Woche	BUA [dB/MHz]*	SOS [m/s]	SI (y) [%]*	SI (agerel.) [%]*	Z-Wert*	T-Wert*
R	0,4666	0,2320	0,3715	0,3727	0,3729	0,3722
P	0,011	0,226	0,047	0,046	0,046	0,047
N	27	27	27	27	27	27

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

B: Anorexie-Patientinnen

Sport pro Woche	BUA [dB/MHz]	SOS [m/s]	SI (y) [%]	SI (agerel.) [%]	Z-Wert	T-Wert
R	0,3023	-0,0804	0,0630	0,0672	0,0664	0,0664
P	0,172	0,722	0,781	0,766	0,769	0,769
N	20	20	20	20	20	20

Tab. 3.9.1: Korrelationen der Rauchmenge mit anamnestischen Daten (alle Teilnehmerinnen)

R-Menge	Menar [Jahre]	Sport (ja/nein)**	Sport pro Woche	Alter** [Jahre]	Gewicht** [kg]	BMI** [kg/m ²]	Größe [cm]
R	0,074	-0,239	-0,134	0,267	0,237	0,265	0,025
P	0,406	0,007	0,130	0,002	0,007	0,003	0,778
N	128	128	128	128	128	128	128

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tab. 3.9.2: Korrelationen der Rauchmenge mit QUS-Parametern (alle Teilnehmerinnen)

R-Menge	BUA [dB/MHz]	SOS [m/s]	SI (y) [%]	SI (agerel.) [%]*	Z-Wert	T-Wert
R	0,142	0,080	0,127	0,156	0,149	0,116
P	0,071	0,309	0,107	0,047	0,057	0,140
N	163	163	163	163	163	163

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Einnahme von Anti-Baby-Pillen bei der Matchinggruppe keine signifikanten Verteilungsunterschiede zwischen Kontrollen und Anorexiopatientinnen gibt. Jeweils 70% der Mädchen nehmen kein Kontrazeptivum ein, 30% nehmen eine Anti-Baby-Pille.

Sowohl für die Gesamtgruppe als auch für die Matchinggruppe korreliert die Pilleneinnahme signifikant mit der Tatsache, dass die Teilnehmerin raucht, mit der Rauchmenge, mit dem Alter sowie dem Gewicht und dem BMI. Nach einer für das Alter kontrollierten partiellen Korrelationsanalyse bleiben nur noch Raucher und Rauchmenge hochsignifikant. D. h. je eher eine Patientin die Pille nimmt, umso eher und mehr raucht sie (s. Tab. 3.10.1, S. 80).

Eine partielle Korrelationsanalyse, bei welcher der Effekt des Alters herausgerechnet wurde, ergibt weder für die Gesamt- noch für die Matchinggruppe signifikante Zusammenhänge zwischen Pilleneinnahme und Knochendichteparametern.

Die Mädchen, die die Anti-Baby-Pille einnehmen, sind im Durchschnitt 4 Jahre älter als die Mädchen, die kein Kontrazeptivum einnehmen. Das Gewicht bei Pilleneinnahme liegt mit 57,7 kg höher als bei den Mädchen, die keine Pille nehmen: Bei diesen beträgt es im Mittel 48,2 kg. Erstere Gruppe ist mit 167,5 cm größer als letztere (ohne Pilleneinnahme) mit 162 cm. Die Mädchen der ersten Gruppe rauchen im Durchschnitt mehr, treiben weniger Sport. Bei Pilleneinnahme scheinen die QUS-Werte höher zu sein als ohne Pilleneinnahme. Bis auf SOS und Sport sind hierbei alle Parameter hochsignifikant unterschiedlich (s. Tab. 3.10.2, S. 80).

Bei einer Unterteilung der Teilnehmerinnen der Matchinggruppe in Kontrollen und Anorektikerinnen und einer für das Alter kontrollierten partiellen Korrelationsanalyse werden zwar keine signifikanten Werte nachgewiesen, aber es ist ein klarer Trend zu erkennen, dass die QUS-Parameter bei den Kontrollen mit Pilleneinnahme kaum beeinflusst sind. Bei den Anorektikerinnen dagegen scheint ein stark negativer Zusammenhang zwischen Pilleneinnahme und QUS-Parametern vorzuliegen. D. h. je eher die an Anorexie erkrankten Mädchen die Pille einnehmen, desto niedriger fallen ihre QUS-Werte aus (s. Tab. 3.10.3, S. 81).

Tab. 3.10.1: Korrelation der Pilleneinnahme mit anamnestischen Parametern (alle Teilnehmerinnen)

Anti-Baby-Pillen Einnahme	Menar [Jahre]	Sport (ja/nein)	Sport pro Woche	Raucher** (ja/nein)	R-Menge**	Alter** [Jahre]	Gewicht** [kg]	BMI** [kgm ²]	Größe [cm]
R	0,041	-0,080	-0,121	0,453	0,475	0,533	0,265	0,261	0,099
P	0,647	0,370	0,175	0,000	0,000	0,000	0,002	0,003	0,265
N	128	128	128	128	128	128	128	128	128

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tab. 3.10.2: Anamnestische und QUS-Parameter unterteilt nach Pilleneinnahme (alle Teilnehmerinnen)

	Anti-Baby-Pillen Einnahme											
	nein						ja					
	N	MW	Median	Min.	Max.	SD	N	MW	Median	Min.	Max.	SD
Alter [Jahre]	125	14,5	14,0	11,0	25,0	2,5	45	18,6	18,0	14,0	25,0	2,6
Gewicht [kg]	125	48,2	47,0	28,0	83,0	9,7	45	57,7	58,0	38,0	82,0	11,1
BMI [kg/m ²]	125	18,22	17,88	13,43	28,72	2,57	45	20,49	20,31	14,48	28,26	3,36
Größe [cm]	125	162,0	162,0	138,0	183,0	8,7	45	167,5	167,0	152,0	178,0	5,8
Raucher [%]	125	8,0					45	46,7				
Sport [%]	124	77,4					45	64,4				
BUA [dB/MHz]	125	109,2	109,5	87,5	137,0	10,7	45	116,1	114,5	93,0	144,5	12,5
SOS [m/s]	125	1569,9	1564,0	1510,0	1665,5	32,7	45	1576,6	1574,0	1526,5	1653,0	28,3
SI (y) [%]	125	92,2	88,0	65,0	127,0	13,9	45	98,7	98,0	70,5	138,0	14,4
SI (agerel.)	122	89,7	87,3	62,0	125,0	13,8	41	99,0	97,0	70,0	135,0	14,4
Z-Wert	122	-0,84	-1,07	-3,10	1,95	1,15	41	-0,09	-0,22	-2,73	3,28	1,21
T-Wert	122	-0,60	-0,94	-2,72	2,08	1,10	41	-0,04	-0,04	-2,68	3,48	1,21

Tab. 3.10.3: Partielle Korrelation der Pilleneinnahme gegen QUS kontrolliert für das Alter (Matchinggruppe - Patientinnen und Kontrollen getrennt)

A: Kontrollen

Pille	BUA [dB/MHz]	SOS [m/s]	SI (y) [%]	SI (agerel.) [%]	Z-Wert	T-Wert
R	0,0553	0,1575	0,1133	0,1131	0,1137	0,1134
P	0,776	0,415	0,558	0,559	0,557	0,558
N	27	27	27	27	27	27

B: Anorexie-Patientinnen

Pille	BUA [dB/MHz]	SOS [m/s]	SI (y) [%]	SI (agerel.) [%]	Z-Wert	T-Wert
R	-0,3049	-0,2585	-0,3338	-0,3434	-0,3365	-0,3365
P	0,157	0,234	0,120	0,109	0,116	0,116
N	21	21	21	21	21	21

3.11. Verlauf der QUS-Parameter

Abschließend wird der Verlauf der QUS-Werte mit dem Alter dargestellt (s. Abb. 3.11 A und B). Hierbei ist zu beachten, dass es sich nicht um eine Verlaufs-darstellung von Individuen handelt, sondern um den Unterschied der QUS-Parameter mit dem Alter in einer Kohorte.

Unterteilt man die Matchinggruppe in Kontrollen und Patientinnen, nehmen alle QUS-Parameter bei den Patientinnen mit dem Alter ab, bei den Kontrollen dagegen nehmen BUA und SI mit dem Alter zu.

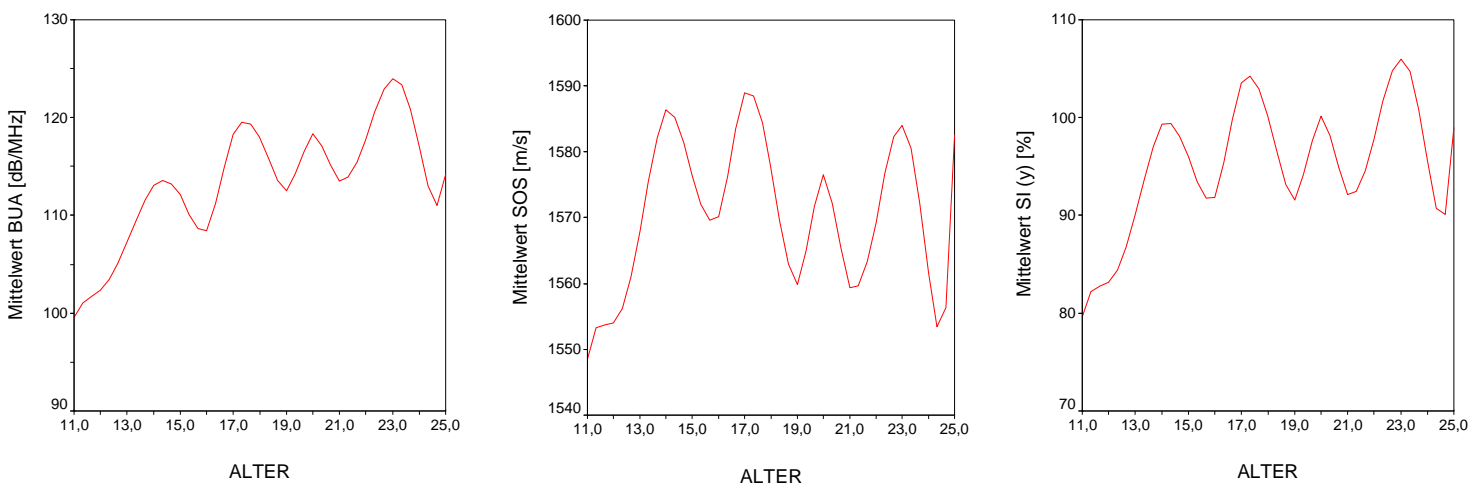


Abbildung 3.11 A: Verlauf des BUA, SOS und SI mit dem Alter (alle Teilnehmerinnen)

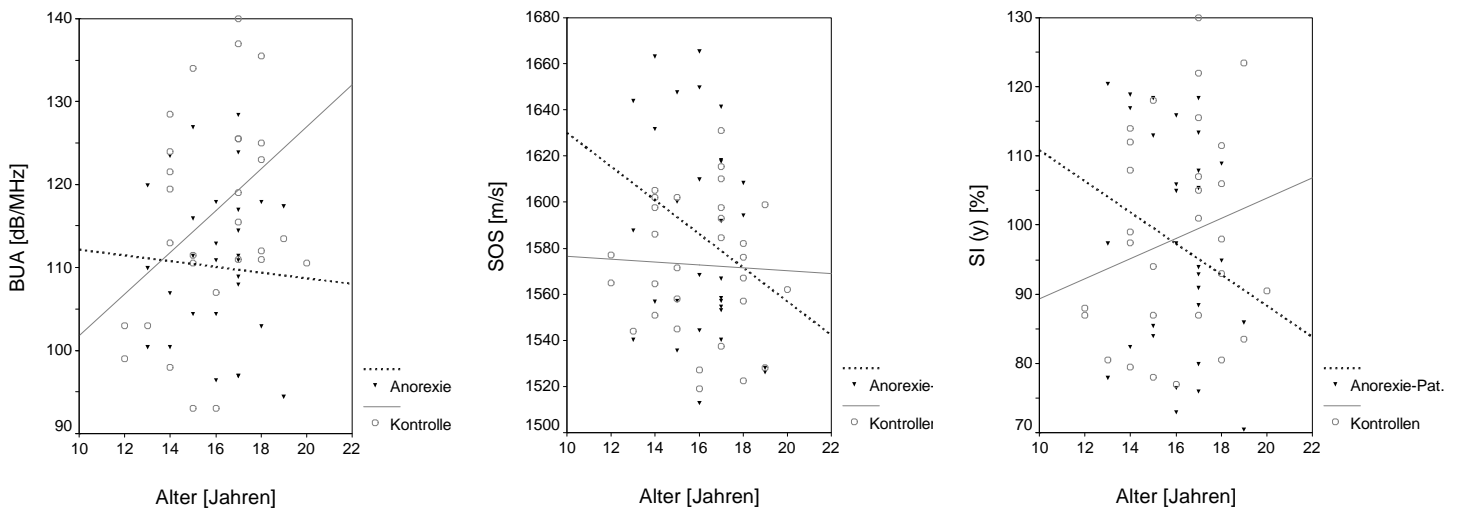


Abbildung 3.11 B: Verlauf des BUA, SOS und SI mit dem Alter (Matchinggruppe unterteilt in Kontrollen und Anorexie-Patientinnen). Altersverlauf zwischen 11 und 20 Jahre (nur wenige Fälle über 20)

4. Diskussion

In westlichen Ländern liegt die Anorexia nervosa zusammen mit anderen Essstörungen bei weiblichen Jugendlichen an dritter Stelle unter den chronischen Krankheiten (Golden 2003).

Die Tatsache, dass diese Erkrankung negative Auswirkungen auf die Knochendichte hat, ist schon seit längerer Zeit bekannt. Vor ca. 20 Jahren berichteten Ayers et al. (1984) von einer signifikanten Osteopenie bei 14 zwischen 13 und 21 Jahre alten Frauen mit Anorexia nervosa und sekundärer Amenorrhoe. Alle Patientinnen zeigten geringere Werte für die kortikale Dicke des zweiten Metakarpal-Knochens der nicht-dominanten Hand und weitere Durchmesser des Knochenmarkraums als die Kontrollpersonen.

Im gleichen Jahr berichteten Rigotti et al. (1984) erstmals von der Entwicklung einer Osteoporose bei 18 an Anorexie erkrankten Frauen, deren Knochendichte mittels direkter Photonen-Absorptiometrie am Radius gemessen wurde. Die Patientinnen, von denen zwei Wirbelkörperkompressionsfrakturen entwickelten, hatten im Vergleich zu den Kontrollen eine signifikant verringerte Knochendichte. Interessanterweise wiesen die Patientinnen mit hoher körperlicher Aktivität eine höhere Knochendichte auf als solche, die weniger aktiv waren. Hieraus wurde geschlossen, dass Patientinnen mit Anorexia nervosa eine verminderte Knochendichte aufweisen, körperliche Aktivität ihre Knochen aber schützen kann.

Seitdem konnte immer wieder bestätigt werden, dass Anorexie-Patientinnen im Vergleich zu gleichaltrigen, gleichgeschlechtlichen Kontrollpersonen eine verminderte Knochenmineraldichte aufweisen (Hay et al. 1992, Klibanski et al. 1995, Kooh et al. 1996, Salisbury und Mitchell 1991, Seeman et al. 1992, Zipfel et al. 2001).

Biller et al. fanden 1989 heraus, dass die Knochendichte der lumbalen Wirbelsäule bei 50% der Anorektiker mehr als 2,5 SD unterhalb derer von gleichaltrigen Gesunden liegt. Außerdem ist das Risiko, atraumatische pathologische Frakturen zu erleiden, bei Anorektikerinnen sieben Mal höher als bei gesunden Frauen (Rigotti et al. 1991). Mehrfach wurde über Fälle pathologischer Frakturen bei jungen Menschen mit Anorexie berichtet (LaBan et

al. 1995, Maugars et al. 1996b, Oza und Elgazzar 2003, Rose et al. 1999). Nach Lucas et al. (1999) stellen osteoporotische Frakturen eine Spätkomplika-tion der Anorexie dar. Das Langzeitrisiko, in den Folgejahren nach der Diagnose einer Anorexie Frakturen zu erleiden, sei im Vergleich zur Normalbe-völkerung um das 2,9fache erhöht. Daher ist es wichtig, bei Mädchen und jungen Frauen mit Anorexie eine Knochendichtemessung durchzuführen. Nach Lennkh et al. (1999) und Mehler (2003) kann die Kenntnis über eine schwere Schädigung des Körpers mit Folgeschäden bei einigen Mädchen zur Krankheitseinsicht führen.

Die Beurteilung des Knochenmineralgehalts, der Knochenmasse bzw. -struktur bei Anorexiepatientinnen wurde in der Vergangenheit mittels konventioneller Röntgenaufnahmen (Ayers et al. 1984), single und dual Photonenabsorp-tiometrie (Bachrach et al. 1990, Maugars et al.1996a, Mazess et al. 1990), DXA (Castro et al. 2000, Grinspoon et al. 1999, Kooh et al. 1996, Seeman et al. 1992, Zipfel et al. 2001) oder QCT (Biller et al. 1989, Hay et al. 1992, Klibanski et al. 1995) vorgenommen. Da es sich hierbei um radiologische Messmethoden handelt, die nach einem völlig anderen Prinzip messen als die QUS, kann man die Ergebnisse dieser Studien nicht direkt mit den unsrigen vergleichen.

Eher vergleichbar sind dagegen die Daten von vier Studien, in denen der Knochen mittels quantitativer Ultrasonometrie bei Kindern oder Jugendlichen mit Anorexia nervosa beurteilt wurde. Dennoch bestehen auch hier Unterschiede: einmal wurde die QUS an den Fingern vorgenommen, in drei anderen Studien wurde zwar ebenfalls am Calcaneus gemessen, es kamen aber andere Messgeräte zum Einsatz.

1) Zipfel et al. verglichen 1999 die SOS-Werte der digitalen Ultrasonometrie von 81 anorektischen Patienten mit denen einer nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollgruppe von 72 Personen. Außerdem wurden die QUS-Daten der Patienten mit einer DXA-Aufnahme der Hüfte verglichen. Die Patienten zeigten im Vergleich zu den Kontrollpersonen eine leichte, nicht-signifikante Verminderung der SOS der nicht-dominanten Hand. Die Dauer der Erkrankung und die Dauer der Amenorrhoe korrelierten signifikant sowohl mit der Knochenmineraldichte (BMD) der Hüfte als auch mit der Gesamt-BMD. Es bestand nur eine schwache Übereinstimmung zwischen den Werten der QUS und der DXA. Die BMD war bei Anorexie-Patienten signifikant erniedrigt,

während die SOS im Vergleich zu den Kontrollpersonen nur leicht vermindert war. Außerdem korrelierten die Werte der QUS mit keinem der klinischen Parameter, die in einem knochenspezifischen Interview erfragt worden waren.

2) Resch et al. (2000) setzten an einem Patientenkollektiv von 20 Anorexiepatientinnen die Quantitative Ultrasonometrie mit dem Parameter BUA vergleichend zu peripherer QCT und DXA ein. Diese Daten wurden mit 20 nach Alter gematchten Kontrollen verglichen. Die BUA-Messungen korrelierten hoch signifikant mit den BMD-Werten. Die BUA war bei den Patientinnen signifikant erniedrigt und zeigte im Vergleich zu den anderen Messmethoden den größten Unterschied zwischen Kranken und Gesunden. Außerdem korrelierten BUA und Dauer der Anorexie signifikant. Die mittlere Anorexie-Dauer betrug 27,8 Monate, während keine Angaben über eventuelle Amenorrhoe-Zeiten gemacht wurden.

3) Kutilek und Bayer (2001) verglichen die Ultraschallparameter BUA und VOS von 26 Patientinnen mit Anorexia nervosa mit Referenzdaten von 87 gesunden Mädchen im Alter von 12 bis 16 Jahren. Die BUA-Werte der Anorektikerinnen waren signifikant niedriger als die der Kontrollgruppe, während die Werte für VOS unverhältnismäßig hoch lagen. Die Autoren fanden keine Korrelation zwischen BUA und Gewicht oder Größe, während eine Signifikanz zwischen BUA und BMI bestand. Gewicht und BMI korrelierten umgekehrt signifikant mit der VOS. In dieser Untersuchung hatten weder Dauer der Anorexie noch Dauer der Amenorrhoe einen Einfluss auf die QUS. Signifikant korrelierte die Dauer des Sports mit der VOS.

4) Milos et al. (2005) matchten 26 anorektische junge Frauen zwischen 18 und 30 Jahren mit 30 gesunden Frauen nach dem Alter und verglichen die Auswirkungen auf den Knochen mittels 3D-pQCT am distalen Radius, DXA an Wirbelsäule und Hüfte und QUS am Calcaneus. Die Knochendichte an Wirbelsäule und Hüfte sowie die BUA am Calcaneus war bei den Patientinnen signifikant niedriger. Auch die mittels 3D-pQCT gemessene Anzahl der Trabekel war bei den Anorexiepatientinnen signifikant erniedrigt.

Unseres Wissens ist unsere Arbeit die erste Matched-Pair-Analyse mit mehreren Matchingparametern, die den Verlust der Knochenmasse bei Anorexia nervosa mit der QUS untersucht. In den oben zitierten Studien wurden

die Daten der Patientinnen nur mit einem mehr oder weniger großen Referenzkollektiv bzw. nach Alter gematcht verglichen. In unserer Arbeit wurde zusätzlich zu den QUS- Parametern SOS und BUA der daraus ermittelte Stiffness-Index untersucht.

Auffällig ist, dass bei den oben genannten Untersuchungen von Resch et al. (2000), Kutilek und Bayer (2001) sowie Milos et al. (2005) ebenso wie in unserer Arbeit bei den Anorexiepatientinnen im Vergleich zu den Kontrollen als einziger QUS-Parameter die BUA erniedrigt ist. Die SOS dagegen zeigt in unserer Arbeit keinen signifikanten Unterschied, ist im Vergleich zu den Kontrollen tendenziell sogar leicht erhöht, wie dies auch schon von Kutilek und Bayer (2001) beschrieben wurde.

Die Schalleitungsgeschwindigkeit SOS repräsentiert Elastizität und Dichte von trabekulärem und kortikalem Knochen. Die Ultraschallabschwächung BUA wird von der Dichte und der Mikroarchitektur des Knochens beeinflusst, d. h. sie hängt auch von der Orientierung der Trabekel im Raum ab (Bouxsein und Radloff 1997, Njeh et al. 2001). Möglicherweise ist die Elastizität und Dichte des Knochens bei den verhältnismäßig jungen Patientinnen noch nicht gestört, während die Knochen trabekel bereits durch die Unterernährung einer Veränderung durch vermehrten Knochenabbau unterliegen.

In der vorliegenden Arbeit konnte zudem gezeigt werden, dass die Dauer der Anorexie signifikant ($p < 0,05$) mit der SOS, dem SI sowie dem T- und Z-Wert korreliert. Nach partieller Korrelation gegen das Alter zeigt sich zusätzlich ein Trend in Richtung geringerer BUA-Werte. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Kutilek und Bayer (2001) sowie Zipfel et al. (1999), die keinen Einfluss der Aorexie-Dauer auf die QUS-Parameter nachweisen konnten. Resch et al. (2000) hingegen konnten einen signifikanten Zusammenhang mit der BUA nachweisen, was uns nicht gelang. Es wird aber deutlich, dass auch mittels QUS eine Verschlechterung der Knochenbeschaffenheit im Verlauf der Erkrankung nachgewiesen werden kann, was für die Knochendichtemessung mittels DXA und QCT schon lange bekannt ist (Hay et al. 1992, Herzog et al. 1993).

Im Zusammenhang mit der Anorexia nervosa tritt fast immer eine Amenorrhoe auf. Die Knochenmineraldichte korreliert mit der Dauer der Amenorrhoe (Bachrach et al. 1990, Biller et al. 1989, Castro et al. 2000, Herzog et al. 1993,

Iketani et al. 1995, Miller und Klibanski 1999). Hierbei scheint der Verlust des trabekulären Knochens größer zu sein als der des kortikalen Knochens (Salisbury und Mitchell 1991).

Die sekundäre Amenorrhoe bei Anorexie ist laut Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (2003) definiert als ein Ausbleiben der Regelblutung über 3 Monate. Dagegen ist es schwierig, eine primäre Amenorrhoe von einem noch physiologischen, im Vergleich zum Durchschnitt aber späten Einsetzen der Menarche abzugrenzen. Die Menarche tritt in unseren Breitengraden im Durchschnitt mit einem Alter von $13,4 \pm 1,1$ Jahren auf. Der Streubereich ist allerdings sehr groß, so dass es auch noch als normal anzusehen ist, wenn ein Mädchen bereits mit 10,5 Jahren oder erst mit 17 Jahren die erste Regelblutung hat. Interessanterweise korreliert die Menarche mit dem Knochenalter deutlich enger als mit dem chronologischen Alter. Sie tritt im Mittel bei einem Knochenalter von 13,2 Jahren auf. 90% der Mädchen haben ihre Menarche bei einem Knochenalter zwischen 12,5 und 14,5 Jahren. Für das Einsetzen der Menarche scheint auch ein bestimmtes Körpergewicht Voraussetzung zu sein, da sie bei einem mittleren Körpergewicht von 48 kg mit einer Streuung von 33,3 bis 72,5 kg einsetzt (Largo 2003).

In dieser Arbeit konnten wir einen Unterschied in den QUS-Werten mit niedrigeren Werten für BUA, SOS und SI zwischen Mädchen mit primärer Amenorrhoe und regelmäßig menstruierenden Mädchen aufzeigen. Die Mädchen mit primärer Amenorrhoe sind allerdings im Mittel 4 Jahre jünger (12,6 vs. 16,5 Jahre) und somit auch kleiner (153,1 cm vs. 166,7 cm) und leichter (39,7 kg vs. 57,2 kg) als die Mädchen ohne Amenorrhoe. Es lässt sich also nicht sicher sagen, ob dieser Effekt nur auf Grund der bereits eingesetzten Menstruation oder auf Grund des Alters besteht. Interessanterweise ließ sich kein Unterschied zwischen regelmäßig menstruierenden Mädchen und solchen mit sekundärer Amenorrhoe nachweisen.

Auch die Dauer der Amenorrhoe hatte bei einer partiellen Korrelationsanalyse gegen das Alter keinen signifikanten Einfluss auf die QUS-Parameter. Dies stimmt mit anderen Untersuchungen überein, die die QUS bei Anorexie einsetzten (Kutilek und Bayer 2001, Zipfel et al. 1999). Allerdings fanden wir einen Trend zu niedrigeren QUS-Werten bei zunehmender Dauer der Amenorrhoe. Möglicherweise zeigt die Tatsache, dass die Dauer der Anorexie, nicht

aber die Dauer der Amenorrhoe einen Einfluss auf die QUS-Parameter hat, dass nicht nur die Amenorrhoe, sondern auch viele weitere Mechanismen einen Einfluss auf die Knochendichte haben.

Auch für das Menarchealter konnte nach partieller Korrelation gegen das Alter bei den in die Matchinggruppe aufgenommenen Mädchen kein signifikanter Zusammenhang mit den QUS-Parametern gefunden werden. Dagegen war das Menarchealter bei allen Studienteilnehmerinnen betrachtet mit der SOS signifikant negativ korreliert. Dies bedeutet, je später die Mädchen ihre Menarche hatten, umso schlechter war ihre SOS. Vielleicht war die Matchinggruppe zu klein, um einen solchen Zusammenhang aufzuzeigen. Van den Bergh et al. (2000) sowie Babaroutsi et al. (2005) konnten nachweisen, dass Mädchen, die bereits ihre Menarche hatten, signifikant höhere BUA und SOS hatten als prämenarchiale Mädchen und dass eine späte Menarche mit signifikant niedrigerer BUA einhergeht. Eine späte Menarche zählt zu den Risikofaktoren der Osteoporose (Scheidt-Nave et al. 2003). Bereits in der Adoleszenz zeigt sich, dass bei Mädchen mit primärer Amenorrhoe die Osteopenie gravierender ist als bei regelmäßig menstruierenden (Bachrach et al. 1990, Muñoz et al. 2002). Die Beobachtung, dass Mädchen mit spätem Menarchealter bzw. mit primärer Amenorrhoe schlechtere SOS haben, zeigt, dass auch in diesem Alter bereits Änderungen des Knochens mittels QUS abgebildet werden können.

In einer Studie an 311 gesunden amerikanischen Kindern und Jugendlichen zwischen 6,6 und 20 Jahren, die ebenfalls mit dem Achilles-Gerät der Firma Lunar gemessen worden waren, war eine stetige Zunahme der QUS-Werte mit dem Alter bis zum Erreichen eines Plateaus bei 16-18 Jahren festgestellt worden (Sawyer et al. 2001). Bei jüngeren Kindern wurde eine stete Zunahme der QUS-Parameter mit dem Alter beschrieben (Jaworski et al. 1995).

Es lässt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Menarchealter und Alter sowie Größe aufzeigen: je später die Teilnehmerinnen ihre Menarche hatten, desto älter und größer sind sie. Wahrscheinlich verhält es sich eher anders herum: je älter die Mädchen bei Eintritt der Menarche waren, desto länger hatten sie Zeit zu wachsen. Dies ist durch den bei niedrigerem Östrogenspiegel noch ausgebliebenen Verschluss der Epiphysenfugen zu erklären (Largo 2003).

Die Größe aller Studienteilnehmerinnen korreliert signifikant mit dem Menarchealter, dem Alter, dem Gewicht und dem BMI. Auch nach partieller Korrelationsanalyse gegen das Alter bleibt die Signifikanz für das Menarchealter und das Gewicht bestehen. Diese logischen Zusammenhänge wurden oben bereits erklärt. Auch in der Matchinggruppe bleibt nach partieller Korrelation gegen das Alter eine Signifikanz der Zusammenhänge von Größe und Menarchealter sowie BMI bestehen.

Die Größe hat ebenfalls einen Einfluss auf die QUS-Parameter: je größer die Mädchen sind, umso besser, d. h. höher sind die QUS-Parameter. In der Gruppe der gesamten Studienteilnehmerinnen zeigt sich eine signifikante Korrelation mit allen QUS-Werten, die auch nach partieller Korrelationsanalyse gegen das Alter bestehen bleibt. Für die Matchinggruppe lässt sich statistisch nur ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Größe und der BUA nachweisen. Dieser Zusammenhang war bereits durch die schrittweise lineare Regressionsanalyse nachgewiesen worden, in der einzig die Größe einen statistisch nachweisbaren Einfluss auf die BUA hatte, die 26 % der Varianz der BUA erklären konnte. Gleiches wiesen auch Falcini et al. (2003) nach, in deren Berechnung die Größe 11% der Varianz der BUA erklären konnte. Eine signifikante Korrelation der Größe mit den QUS-Parametern wird auch von anderen Autoren beschrieben, die die QUS bei Kindern einsetzten (Falcini et al. 2003, Mentzel et al. 2005, Sawyer et al. 2001, Wünsche et al. 2000). Keinen Einfluss der Größe fanden dagegen Kutilek und Bayer (2001).

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Menarche umso später eintrat, je tiefer der BMI jemals war. Dies unterstützt die Theorie, dass ein bestimmtes Gewicht notwendig ist, um die Menarche bzw. pubertäre Entwicklung auszulösen (Largo 2003). Signifikant korrelieren der tiefste BMI und das aktuelle Gewicht sowie der aktuelle BMI. Offenbar sind die Mädchen, die am restriktivsten mit ihrer Ernährung waren auch weiterhin am konsequentesten und behalten ihr niedriges Gewicht eher bei, als jene, die nicht ganz so streng mit ihrem Körper umgegangen waren. Einen Einfluss des tiefsten BMI auf die QUS-Parameter konnten wir jedoch nicht nachweisen.

In vorliegender Arbeit lässt sich ein negativer Zusammenhang von sportlicher Tätigkeit mit dem Rauchen feststellen, der gerade nicht signifikant ist. Dagegen ist der Zusammenhang zwischen Sport und der Rauchmenge signifikant

negativ. Dies bedeutet, je sportlicher die Teilnehmerinnen sind, desto weniger rauchen sie. Im Allgemeinen sind sportliche Personen Gesundheitsbewusster als solche, die keinen Sport treiben. So ist dieser Zusammenhang wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die Sportler eher beachten, dass Rauchen der Gesundheit schadet. Die Korrelationsanalyse von Sporthäufigkeit und Knochendichteparametern zeigt keine signifikanten Zusammenhänge.

Interessant ist jedoch, dass die für das Alter kontrollierte partielle Korrelationsanalyse der Sporthäufigkeit gegen die QUS-Parameter für die Matchinggruppe einen signifikanten Zusammenhang mit der BUA erkennen lässt. Wird die Matchinggruppe noch einmal nach Kontrollen und Anorexiepatientinnen unterteilt, zeigt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Sporthäufigkeit und QUS-Parametern nur für die Kontrollgruppe, dafür ist dieser aber signifikant für BUA, Steifigkeit, T- und Z-Wert.

Sportliche Aktivität hat bei Anorexiepatientinnen sowohl einen positiven als auch einen negativen Effekt auf die Knochendichte. Zu viel Sport kann einen weiteren Abbau der Knochensubstanz bewirken, wie unter dem Namen „Female athlete triad“ beschrieben wird (Roth et al. 2000). Rigotti et al. zeigten 1984, dass häufiger oder intensiver Sport treibende Anorexiepatientinnen zwar eine höhere Knochendichte aufwiesen als solche, die weniger aktiv waren, aber es fand sich kein Unterschied zu gar nicht sportlich aktiven. Im Vergleich der Knochendichte von wenig, mäßig und viel Sport treibenden Anorektikerinnen konnte kein Zusammenhang mit der Sportintensität gefunden werden (Bachrach et al. 1990). Auch Soyka et al. (1999) konnten bei Anorexiepatientinnen keine Korrelation zwischen sportlicher Betätigung und der Knochendichte ausmachen. Dagegen ist der Knochen aufbauende und protektive Effekt von sportlicher Aktivität sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen hinreichend bekannt (Bachrach 2001, Davies et al. 2005, Gleeson 1998, Gordon 2003). Hier stimmen unsere Ergebnisse also mit früheren Untersuchungen überein. Ein möglicher Grund dafür, dass für die Patientinnen kein Zusammenhang mit der sportlichen Aktivität gefunden werden konnte, kann sein, dass das intensive körperliche Training bei den Anorexiepatientinnen zu einer weiteren Gewichtsreduktion führt und über diese eine weitere Abnahme der Knochendichte bewirkt (Mehler 2003). Kutilek und Bayer (2001) fanden im Gegensatz zu unseren Ergebnissen einen positiven

Zusammenhang zwischen sportlicher Aktivität und der VOS bei Anorexiepatienten. Es konnte aber nicht ausgeschlossen werden, ob dieser Effekt auf die VOS nicht an dem extrem verminderten Anteil an subkutanem Fettgewebe lag. Dass sportliche Aktivität bei Gesunden die QUS-Parameter erhöht, ist bereits in mehreren Studien nachgewiesen worden (Jawed et al. 2001, Mentzel et al. 2005, Nurmi-Lawton et al. 2004, Sawyer et al. 2001). Möglicherweise ist dieser Effekt aber nur kurzzeitig nach sportlicher Betätigung nachweisbar: nach Beenden der sportlichen Aktivität sanken sowohl SOS als auch BUA wieder ab (Bennell et al. 1998, Lehtonen-Veromaa et al. 2001). Paakkunainen et al. (2002) berichteten über vergleichsweise niedrige BUA-Werte bei Kindern, die nur 1 x pro Woche Sport treiben, während Kinder, die keiner sportlichen Aktivität nachgingen, und solche, die viel Sport trieben, ähnliche BUA-Werte zeigten. Es wurde allerdings kein Zusammenhang zwischen Sport und der SOS gefunden.

Nach partieller Korrelationsanalyse, die für das Alter kontrolliert, zeigt sich weder bei allen Teilnehmerinnen noch bei den zur Matchinggruppe gehörenden Mädchen ein Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen und den QUS-Parametern. Keinen Effekt des Rauchens auf die QUS-Parameter beschreiben auch Babaroutsi et al. (2005), wohingegen Bernaards et al. (2004) bei Frauen einen signifikant negativen Zusammenhang zwischen aktuellem Rauchen sowie der Tatsache, jemals geraucht zu haben, und der BUA fanden. Sowohl für Frauen und Männer beschrieben sie einen negativ signifikanten Zusammenhang mit der SOS. Sie kamen zu dem Schluss, dass Rauchen zu einer Veränderung der Knochenqualität, aber nicht zu einer Verminderung der Knochendichte führt. Der für das Entstehen einer Osteoporose nachgewiesene Risikofaktor Rauchen (DVO 2006) hat möglicherweise bei den Teilnehmerinnen an unserer Studie noch keinen negativen Effekt auf den Knochen gehabt, da sie noch relativ jung sind und daher noch nicht lange rauchen. Außerdem rauchen die meisten Mädchen sehr wenig, und nur wenige rauchen mit mehr als 10 Zigaretten am Tag im Vergleich viel.

Nach unseren Ergebnissen korreliert die Einnahme eines Kontrazeptivums nach partieller Korrelationsanalyse gegen das Alter sowohl signifikant mit der Tatsache, dass die Teilnehmerin raucht als auch mit der Rauchmenge. Je eher ein Mädchen die Pille nimmt, umso eher und mehr raucht sie. Dieses Verhalten

dürfte das Gefühl der Mädchen widerspiegeln, mit Einnahme der Pille und mit Zigarettenrauchen reifer und älter zu wirken.

Zwischen Pilleneinnahme und Knochendichteparametern konnten wir dagegen nach partieller Korrelationsanalyse, bei welcher der Effekt des Alters herausgerechnet wurde, keine signifikanten Zusammenhänge nachweisen. Bei einer Unterteilung der Teilnehmerinnen der Matchinggruppe in Kontrollen und Anorektikerinnen konnten nach partieller Korrelationsanalyse gegen das Alter zwar keine signifikanten Werte gefunden werden, es war jedoch ein klarer Trend zu erkennen, dass die QUS-Parameter bei den Kontrollen unter Pilleneinnahme kaum beeinflusst waren. Ähnliches berichten Murphy et al. (1993), die in einer großen Querschnittstudie keinen Effekt von Kontrazeptiva auf die mit DXA gemessene Knochendichte an Wirbelsäule oder Hüfte nachweisen konnten. In unserer Untersuchung liegt dagegen bei den Anorektikerinnen ein stark negativer, allerdings nicht signifikanter Zusammenhang zwischen Pilleneinnahme und QUS-Parametern vor. Dies bedeutet, je eher eine Anorexiepatientin die Pille einnimmt, desto niedriger fallen ihre QUS-Werte aus. Dieses Ergebnis ist erstaunlich, werden doch zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose schon seit langem Östrogene bzw. SERM's eingesetzt. Auch bei amenorrhoeischen Sportlerinnen wirkt die Einnahme eines Kontrazeptivums oder die Hormonersatztherapie knochenprotektiv (Roth et al. 2000). Bei der Osteoporose der Anorexiepatientinnen haben Östrogene jedoch keinen positiven, Knochen aufbauenden Effekt auf die Knochendichte (Golden et al. 2002, Heer et al. 2004, Klibanski et al. 1995, Mehler 2003, Muñoz et al. 2002). Klibanski et al. berichteten 1995 in einer prospektiven Studie, dass trotz Östrogen-Ersatztherapie die Osteopenie bei jungen Frauen mit Anorexie weiter fortschritt. Dagegen zeigte sich ein deutlicher Anstieg der spinalen Knochendichte bei Patientinnen, deren Regelblutung während der Studiendauer spontan wieder einsetzte. Offenbar reagiert der Körper anders auf die Wiederherstellung der normalen Gonadenfunktion als auf die exogene Hormonersatztherapie. Als mögliche Erklärung hierfür wurde die Tatsache angegeben, dass die Osteopenie bei Anorexia nervosa auf viele verschiedene Faktoren begründet ist, die nicht alle durch den Ausgleich des Östrogendefizits behoben werden können. Auch Golden et al. (2002) berichteten, dass die Osteopenie unter oralen Kontrazeptiva bei Anorexiepatientinnen weiter bestand

und sogar zunahm. Diese Ergebnisse sind mit unseren Daten konform, eine Ursache für schnelleren Knochenabbau unter oraler Kontrazeption wurde allerdings nicht gefunden. Weitere Untersuchungen in dieser Richtung wären sicher sehr interessant. Es finden sich aber auch gegenteilige Studien, die einen positiven Effekt von Kontrazeptiva auf die Knochendichte anorektischer Patienten zeigen (Karlsson et al. 2000, Seeman et al. 1992). In Deutschland ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt jedoch keine Hormontherapie zur Osteoporoseprophylaxe bei anorektischen Mädchen empfohlen (Holtkamp und Herpertz-Dahlmann 2005).

Biller et al. berichteten 1991, dass die durchschnittliche Knochenmineraldichte anorektischer Mädchen vergleichbar mit der postmenopausaler Frauen zwischen dem 7. und 8. Lebensjahrzehnt sei. Mehrere Studien zeigten, dass die vertebrale Knochendichte anorektischer Frauen im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant, sogar bis zu 32%, niedriger ist (Bachrach et al. 1990, Biller et al. 1989, Mazess et al. 1990, Newman und Halmi 1989, Treasure et al. 1986). An einem peripheren Messort wie dem Radius war die Verminderung der Knochendichte dagegen weniger gravierend, die stärkste Verminderung mit 18% unter der Dichte gesunder Kontrollen konnten Rigotti et al. (1991) zeigen (Rigotti et al. 1984, Treasure et al. 1986). Möglicherweise ist der peripher gemessene weniger ausgeprägte Knochendichteverlust ein Grund dafür, dass wir in unserer Untersuchung am Calcaneus bezüglich der QUS-Werte keinen eindeutigen Unterschied zwischen Anorexiepatientinnen und Kontrollen ausmachen konnten. Einen weiteren Einfluss hierauf könnte auch die Calcaneus-Breite haben, welche nach Van den Bergh et al. (2000) signifikant positiv mit der BUA und negativ mit der SOS korreliert. In unserer Untersuchung nahmen wir keine Korrektur nach der Breite des Calcaneus vor.

Dass mit der QUS nicht nur die Knochendichte gemessen wird, sondern offenbar auch andere Eigenschaften des Knochens dargestellt werden (Bouxsein und Radloff 1997, Njeh et al. 2001, Van den Bergh et al. 2000), könnte ebenfalls ein Grund dafür sein, dass wir keinen deutlichen Unterschied zwischen Anorektikerinnen und Kontrollen finden konnten.

Der Zeitpunkt des Beginns der Amenorrhoe im Rahmen der Anorexie ist besonders wichtig im Hinblick auf die Verminderung der Knochenmasse und die daraus folgende Erhöhung des Frakturrisikos. Obwohl die peak bone mass

auch von genetischen Faktoren abhängt, sind Fehl- bzw. Unterernährung und Östrogenmangel in der Pubertät besonders schädlich für den Knochen, da die Adoleszenz eine kritische Phase für das spätere Erreichen der peak bone mass ist (Biller et al. 1989, Bonjour 1998, Davies et al. 2005, Golden 2003, Gordon 2003). Frauen, die vor dem 18. Lebensjahr eine Anorexia nervosa mit Amenorrhoe entwickeln, haben eine signifikant niedrigere lumbale Knochendichte als solche, die später amenorrhoeisch werden (Biller et al. 1989). Dies ist unabhängig davon, wie lange die Phase der Amenorrhoe andauert. Obwohl die Knochenmasse mit einer Gewichtszunahme und dem Wiedereinsetzen der Menstruation auch wieder ansteigt, kann eine signifikante Osteopenie persistieren (Bachrach et al. 1991, Baker et al. 2000, Hartmann et al. 2000, Herzog et al. 1993, Iketani et al. 1993, Maugars et al. 1996a, Rigotti et al. 1991, Valla et al. 2000, Zipfel et al. 2001). Es wird kontrovers beurteilt, ob die vertebrale Knochendichte bereits im ersten Jahr nach der Diagnosestellung signifikant vermindert ist (Bachrach et al. 1990, Wong et al. 2001). Gerade deshalb ist aber eine frühzeitige Intervention wichtig.

Leider waren die Angaben in den Akten der anorektischen Patientinnen zur Dauer ihrer Erkrankung zu ungenau bzw. nicht vollständig und bei jeder Patientin vorhanden, so dass wir dieser Frage nicht weiter nachgehen konnten.

Die Knochenumbaurate kann mittels so genannter Knochenmarker bestimmt werden. Bei der Osteoporose bei Anorexie fällt auf, dass die Resorption des Knochens gesteigert ist, während die Knochenneubildung normal bis leicht vermindert ist (Bolton und Patel 2001, Grinspoon et al. 1999, Lennkh et al. 1999, Powers 1999). Auch Heer et al. berichteten 2004 über gegenüber Kontrollpersonen deutlich verminderte Marker für die Knochenbildung, die mit Gewichtszunahme anstiegen und sich denen der Kontrollpersonen angleichen. Dagegen nahm die Konzentration von carboxyterminalem Typ-I-Kollagen-Telopeptid, welches ein Marker der Knochenresorption ist, mit der Gewichtszunahme ab. Soyka et al. berichteten 1999 dagegen über eine erniedrigte Knochenbildung bei normaler Resorption.

Es wäre sehr interessant gewesen, hätten wir diese Knochenmarker oder Hormone wie das Leptin und Glukokortikoide zusätzlich zur Messung der QUS bestimmt. Hier zeigt sich eine der Limitationen der vorliegenden Arbeit:

Während der normalen gynäkologischen Sprechstunde werden diese Parameter nicht routinemäßig untersucht. So lagen von den Anorexiepatientinnen meist nur Werte für LH und FSH vor. Auch hätten wir den Kontrollen Blut abnehmen müssen, um der Frage des Knochenbaus nachzugehen. Die Mädchen aus Freiwilligen zu rekrutieren gestaltete sich aber auch schon ohne die Information über eine eventuell schmerzhaftes Blutentnahme sehr schwierig, so dass wir sicherlich noch weniger Probandinnen gefunden hätten.

Eine weitere Limitation der Untersuchung ist ebenfalls darin begründet, dass wir eine retrospektive Analyse aus den vorhandenen Daten der kindergynäkologischen Sprechstunde aus dem Behandlungszusammenhang durchgeführt haben. Das hierdurch vorgegebene Durchschnittsalter der Probandinnen ist der Zeitraum, in dem die peak bone mass mit einer sehr großen Variabilität und unterschiedlicher Geschwindigkeit aufgebaut wird. Eventuell haben daher einige der Patientinnen bereits mehr Knochendichte vor dem Beginn ihrer Krankheit aufgebaut als gesunde Kontrollpersonen.

Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass es für kaukasische Kinder für das von uns verwendete Gerät Achilles Plus keine Normwerte gibt. Für deutsche Kinder zwischen 5 und 15 Jahren liegen Referenzwerte für das CUBA McCue Ultrasonics, Winchester, UK, vor (Wünsche et al. 2000). Wir dagegen verwendeten die Software für Frauen ab 20 Jahren, so dass die T- und Z-Werte nicht ohne kritische Betrachtung übernommen werden können. Aus diesem Grund haben wir uns eher auf die QUS-Parameter SOS, BUA und SI gestützt.

Ebenso wie Paakkunainen et al. (2002) und Wünsche et al. (2000) nahmen wir am Gerät gegenüber der Benutzung bei Erwachsenen keine Modifikation vor. So könnten die Ultraschallwellen bei jüngeren Mädchen eventuell an etwas anderen Stellen den Calcaneus passiert haben als bei den älteren. Andererseits wurde dadurch sichergestellt, dass das Gerät selbst immer auf die gleiche Art und Weise misst, und der Schall nicht versehentlich durch anderes Material gesendet wird, was bei der Verwendung von so genannten Shims (Jaworski et al. 1995, Sawyer et al. 2001) möglicherweise nicht gewährleistet ist.

Im Gegensatz zu anderen Gruppen, die die QUS bei Kindern und Jugendlichen einsetzten (Jaworski et al. 1995, Paakkunainen et al. 2002, Van den Bergh et al. 2000) maßen wir die Fußgröße der Probanden nicht extra aus, sondern

verließen uns auf die Positionierung der Ferse mittels zum Gerät gehörenden Positionierungshilfen. Auch verwendeten wir keine auf die Fersenbreite normalisierten Werte (Van den Bergh et al. 2000). Bei den Angaben zu Größe und Gewicht verließen wir uns auf die Angaben der Probandinnen und maßen diese nicht nach. Dies kann einerseits als Fehler gedeutet werden, spiegelt aber wahrscheinlich realistischere Bedingungen in einer Praxis wider.

Fazit: die QUS ist bei Anorexie-Patientinnen im Alter zwischen 11 und 25 Jahren nicht geeignet, das Frakturrisiko vorherzusagen. Es gibt zwischen Patientinnen und Kontrollen zwar einen signifikanten Unterschied in der BUA mit niedrigeren Werten bei den Patientinnen, dieser liegt aber so nah an den Werten der Kontrollpersonen, dass keine ausreichende Diskriminierung vorliegt und somit für die Klinik keine ausreichende Relevanz besteht.

Dennoch sollte das Osteoporoserisiko auch nach einer QUS-Messung individuell begutachtet werden. Auch wenn kein eindeutig nachweisbarer Unterschied zwischen der Patientinnen- und der Kontrollgruppe nachzuweisen war, sollte z. B. ein T-Wert von -3 bei einer 20jährigen Patientin Anlass zu weiteren Untersuchungen geben.

Bislang wurde bei Adoleszenten noch keine Studie mittels QUS zur Frakturvorhersage durchgeführt. Es wurde aber bereits gezeigt, dass Kinder, die schon pathologische Frakturen erlitten hatten und mittels DXA-Methode als Osteoporose-Patienten eingestuft wurden, auch niedrigere QUS-Werte aufwiesen (Fielding et al. 2003).

Weitere Untersuchungen zur Frakturvorhersage mittels QUS bei Kindern und Jugendlichen mit Risikofaktoren für Osteoporose wie der Anorexia nervosa sind notwendig, um einen sinnvollen und flächendeckenden Einsatz dieser röntgenstrahlenfreien und kostengünstigen Messmethode zu unterstützen.

5. Zusammenfassung

Einleitung: Von der Knochenstoffwechselkrankheit Osteoporose, die durch niedrige Knochenmasse und Störung der Mikroarchitektur des Knochengewebes mit erhöhter Knochenbrüchigkeit charakterisiert ist, sind in Deutschland mehr als 6 Millionen Menschen betroffen. Besonders häufig leiden postmenopausale Frauen an Osteoporose. Sie kann jedoch auch bei Männern, Kindern und Jugendlichen auftreten, hier allerdings meist als so genannte sekundäre Osteoporose im Rahmen anderer Grundkrankheiten, wie beispielsweise der Anorexia nervosa, einer Störung des Essverhaltens, die durch einen absichtlich herbeigeführten Gewichtsverlust und Untergewicht mit entsprechenden Folgen gekennzeichnet ist, und von der eine zunehmende Zahl jugendlicher Mädchen betroffen ist. Eine der wahrscheinlich nicht komplett reversiblen Folgen der Magersucht ist die Osteoporose, die bei mehr als 50% der Anorektikerinnen auftritt. Auf Grund der Nahrungsverweigerung kommt es über die verminderte Kalziumzufuhr sowie Vitamin-D-Mangel und das reduzierte Körpergewicht mit geringem Körperfettanteil zu einer Verminderung der peak bone mass. Erhöhte Kortisolspiegel, Verminderung des IGF-1 und exzessive körperliche Betätigung tragen ebenso wie die gestörte Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse mit Amenorrhoe und Hypoöstrogenämie zur Entstehung der Osteoporose bei.

Material und Methoden: In unsere Untersuchung zur Auswirkung einer Anorexia nervosa auf die Messergebnisse der QUS wurden in einer Querschnittstudie 46 Anorexiepatientinnen im Alter zwischen 11 und 25 Jahren und 124 gesunde Kontrollpersonen gleichen Alters eingeschlossen. Bei allen Personen wurden mittels standardisiertem Fragebogen erhobene anamnestische Daten sowie am Calcaneus mit Hilfe des Achilles Plus Ultrasonometers (GE/ Lunar) gemessene SOS, BUA und SI erfasst. Mädchen mit Knochenstoffwechsel-relevanten Erkrankungen wurden ausgeschlossen.

Die erhobenen Daten wurden durch Matched-Pair-Analyse nach Alter, Größe und Menarchealter verglichen. Um die kombinierten Auswirkungen der verschiedenen Variablen und Einflussgrößen auf die Messwerte der QUS zu untersuchen, wurde eine lineare multiple Regressionsanalyse durchgeführt.

Ergebnisse: Nach paarweisem Matching hatten die Anorexiepatientinnen signifikant niedrigere BUA-Werte als die Kontrollen. Für die übrigen QUS-Werte lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen vor. Wir fanden einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen QUS-Parametern und Anorexiendauer. Für die Amenorrhöedauer fand sich ein Trend zu niedrigeren QUS-Werten, welcher nicht signifikant war. Dabei wiesen Mädchen mit regelmäßiger Blutung bzw. mit sekundärer Amenorrhöe höhere QUS-Werte auf als solche mit primärer Amenorrhöe. Für das Menarchealter ließ sich ein signifikanter negativer Zusammenhang mit der SOS nachweisen. Signifikante positive Zusammenhänge mit QUS-Parametern fanden wir für Größe und Sporthäufigkeit (allerdings nicht für die Subgruppe der Patientinnen). Unter der Einnahme von Kontrazeptiva lagen für die Gesamtheit der Studienteilnehmerinnen höhere QUS-Werte vor, bei den Anorektikerinnen dagegen zeigte sich hierunter ein starker Trend zu schlechteren QUS-Parametern. Für den tiefsten BMI sowie die Intensität des Rauchens konnten keine signifikanten Zusammenhänge mit den QUS-Parametern gefunden werden.

Diskussion: Vorliegende Arbeit ist die erste Matched-Pair-Analyse mit mehreren Matchingparametern, die den Verlust der Knochenmasse bei Anorexia nervosa mit der QUS untersucht. Ebenso wie in anderen Untersuchungen ist bei Anorexiepatientinnen im Vergleich zu den Kontrollen als einziger QUS-Parameter die BUA signifikant erniedrigt, liegt aber sehr nah an den Werten der gesunden Kontrollpersonen, so dass für die Praxis keine ausreichende Diskriminierung vorliegt. Dennoch wird deutlich, dass auch mittels QUS eine Verschlechterung der Knochenbeschaffenheit im Verlauf der Erkrankung nachgewiesen werden kann.

Bislang wurde bei Adoleszenten noch keine Studie zur Frakturvorhersage mittels QUS durchgeführt. Es wurde aber bereits gezeigt, dass Kinder, die schon pathologische Frakturen erlitten hatten und mittels DXA-Methode als Osteoporose-Patienten eingestuft wurden, auch niedrigere QUS-Werte aufwiesen. Weitere Untersuchungen zur Frakturvorhersage mittels QUS bei Kindern und Jugendlichen mit Risikofaktoren für Osteoporose wie der Anorexia nervosa sind notwendig, um einen sinnvollen und flächendeckenden Einsatz dieser röntgenstrahlenfreien und kostengünstigen Messmethode zu unterstützen.

6. Literaturverzeichnis

1. de Aloysio D, Rovati LC, Cadossi R, Paltrinieri F, Mauloni M, Mura M, Penacchioni P, Ventura V: Bone effects of transdermal hormone replacement therapy in postmenopausal women as evaluated by means of ultrasound: an open one-year prospective study. *Maturitas* 1997; 27(1):61-68.
2. Allolio B: Osteoporose. In: Berdel WE, Böhm M, Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Schmiegel W (Hrsg.): *Classen/ Diehl/ Kochsiek Innere Medizin*, 5. Aufl. Urban & Fischer Verlag München Jena, 2004; S. 1765-1775
3. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. DSM IV. American Psychiatric Press, Washington (D.C.), 1994
4. Ayers JWT, Gidwani GP, Schmidt IMV, Gross M: Osteopenia in hypoestrogenic young women with anorexia nervosa. *Fertil Steril* 1984; 41:224-228
5. Babaroutsi E, Magkos F, Manios Y, Sidossis LS: Lifestyle factors affecting heel ultrasound in Greek females across different life stages. *Osteoporos Int* 2005; 16:552-561
6. Bachrach LK: Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *TRENDS in Endocrinol Metab* 2001; 12,1:22-28
7. Bachrach LK, Guido D, Katzman D, Litt IF, Marcus R: Decreased Bone Density in Adolescent Girls With Anorexia Nervosa. *Pediatrics* 1990; 86: 440-447
8. Bachrach LK, Katzman DK, Litt IF, Guido D, Marcus R: Recovery from Osteopenia in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:602-606
9. Baker D, Roberts R, Towell T: Factors Predictive of Bone Mineral Density in Eating-Disordered Women: A Longitudinal Study. *Int J Eat Disord* 2000; 27:29-35
10. Bartl R: *Osteoporose Prävention Diagnostik Therapie*. Thieme, Stuttgart 2001; S. 3-13

11. Bauer D, Glüer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK, Black DM : Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arch Intern Med 1997; 157:629-34.
12. Bennell KL, Hart P, Nattrass C, Wark JD: Acute and Subacute Changes in the Ultrasound Measurements of the Calcaneus Following Intense Exercise. Calcif Tissue Int 1998; 63:505-509
13. Bernaards CM, Twisk JW, Snel J, van Mechelen W, Lips P, Kemper HC: Smoking and quantitative ultrasound parameters in the calcaneus in 36-year-old men and women. Osteoporos Int 2004; 15:735-741
14. Biller BMK, Coughlin JF, Saxe V, Schoenfeld D, Spratt DI, Klibanski A: Osteopenia in women with hypothalamic amenorrhea: a prospective study. Obstet Gynecol 1991; 78:996-1001
15. Biller BMK, Saxe V, Herzog DB, Rosenthal DI, Holzman S, Klibanski A: Mechanisms of Osteoporosis in Adult and Adolescent Women with Anorexia Nervosa. J Clin Endocrinol Metab 1989; 68,3:548-554
16. Black DM, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, Palermo L, Browner W : Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. J Bone Miner Res 1992; 7:633-8.
17. Black DM, Palermo L, Sorensen T, Jorgensen Lewis C, Tylavsky F, Wallace R, Harris E, Cummings SR: A normative reference database study for Pronosco X-posure System. J Clin Densitom 2001; 4:5-12.
18. Blake GM, Glüer CC, Fogelman I: Bone densitometry: current status and future prospects. Br J Radiol 1997; 70, S177-186
19. Bolotin HH, Sievänen H: Inaccuracies inherent in dual-energy X-ray absorptiometry in vivo bone mineral density can seriously mislead diagnostic/prognostic interpretations of patient-specific bone fragility. J Bone Miner Res 2001; 16:799-805
20. Bolten W: Osteoporose. In: Bolten W: Rückenschmerz 1. Aufl. UNI-MED, Bremen, 2001; S. 39-43
21. Bolton GF, Patel S: Osteoporosis in anorexia nervosa. J Psychosom Res 2001; 50:177-178

22. Bonjour JP: Delayed puberty and peak bone mass. *Eur J Endocrinol* 1998; 139:257-259
23. Bouxsein ML, Radloff SE: Quantitative ultrasound of the calcaneus reflects the mechanical properties of calcaneal trabecular bone. *J Bone Miner Res* 1997; 12:839-846
24. Castro J, Lázaro L, Pons F, Halperin I, Toro J: Predictors of Bone Mineral Density Reduction in Adolescents With Anorexia Nervosa. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:1365-1370
25. Cheng S, Suominen H, Era P, Heikkinen E : Bone density of the calcaneus and fractures in 75- and 80-year-old men and women. *Osteoporos Int* 1994; 4:48-54
26. Cheng S, Suominen H, Sakari-Rantala R, Laukkanen P, Avikainen V, Heikkinen E: Calcaneal bone mineral density predicts fracture occurrence: a five-year follow-up study in elderly people. *J Bone Miner Res* 1997; 12:1075-82
27. Cooper C: Epidemiology of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999 Suppl. 2: S2-S8
28. Cooper C, Hanley D, Benamou L, Valent D, Seeman E, Lindsay R: Prevalent fractures predict new vertebral fractures in 1 year. *Calcif Tissue Int* 2000; 66:1117
29. Copeland PM: Anorexia nervosa and eating disorders. In: *Textbook of internal medicine*, Kelly WN, DeVita VT Jr (Hrsg.), 2. Aufl., J. B. Lippincott Company, 1992; S. 2077-2079
30. Crisp AH, Palmer RL, Kalucy RS :How common is anorexia nervosa? A prevalence study. *Br J Psychiatry* 1976; 128:549-554
31. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM: Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332:767-73
32. Davies JH, Evans BAJ, Gregory JW: Bone mass acquisition in healthy children. *Arch Dis Child* 2005; 90: 373-378
33. Deuber HJ: Pathogenese und Therapieansätze der renalen Osteopathie. *Osteologie forum* 2001; 7:2-5

34. Dt. Ges. f. Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie u.a. (Hrsg.): Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. 2. überarbeitete Auflage 2003, Deutscher Ärzte Verlag, ISBN: 3-7691-0421-8
35. DVO-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr. Dachverband Osteologie e.V., 2006, 2. Auflage
36. Falcini F, Bindi G, Simonini G, Stagi S, Galluzzi F, Masi L, Cimaz R: Bone Status Evaluation with Calcaneal Ultrasound in Children with Chronic Rheumatic Diseases. A One Year Followup Study. J Rheumatol 2003; 30:179-184
37. Faulkner KG, von Stetten E, Miller P: Discordance in patient classification using T-scores. J Clin Densitom 1999; 2:343-50
38. Fichter MM: Anorektische und bulimische Essstörungen. In: Berger (Hrsg.): Psychiatrie und Psychotherapie, Urban & Schwarzenberg, München, 1999; S. 715-739
39. Fielding KT, Nix DA, Bachrach LK: Comparison of Calcaneus Ultrasound and Dual X-Ray-Absorptiometry in Children at Risk of Osteopenia. J Clin Densitom 2003; 6:7-15
40. Fischer-Posovsky P, Wabitsch M: Entwicklung und Funktion des Fettgewebes. Monatsschrift Kinderheilkd 2004; 152:834-842
41. Frölich J, von Gontard A, Lehmkuhl G, Pfeiffer E, Lehmkuhl U: Pericardial effusions in anorexia nervosa. Eur Child Adolesc Psychiatry 2001; 10:54-57
42. Frost ML, Blake GM, Fogelman I: Quantitative Ultrasound and Bone Mineral Density Are Equally Strongly Associated with Risk Factors for Osteoporosis. J Bone Miner Res 2001; 16:406-16
43. Frost ML, Blake GM, Fogelman I: A Comparison of Fracture Discrimination Using Calcaneal Quantitative Ultrasound and Dual X-ray Absorptiometry in Women with a History of Fracture at Sites Other Than the Spine and Hip. Calcif Tissue Int 2002; 71: 207-211
44. Gleeson PB: Osteoporosis and the Young Woman. Osteoporosis 1998; 7,2:179-198

45. Glüer CC: Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. The International Quantitative Ultrasound Consensus Group. *J Bone Miner Res* 1997; 12:1280-1288
46. Glüer CC, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Barkmann R, Timm W, Blenk T, Armbrecht G, Stewart A, Clowes J, Thomasius FE, Kolta S: Association of Five Quantitative Ultrasound Devices and Bone Densitometry With Osteoporotic Vertebral Fractures in a Population-Based Sample: The OPUS Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19:782-793
47. Golden NH: Osteopenia and Osteoporosis in Anorexia Nervosa. *Adolesc Med* 2003; 14:97-108
48. Golden NH, Lanzkowsky L, Schebendach J, Palestro CJ, Jacobson MS, Shenker IR: The effect of estrogen-progestin treatment on bone mineral density in anorexia nervosa. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2002; 15:135-143
49. Gordon CM: Normal Bone Accretion and Effects of Nutritional Disorders in Childhood. *J Women's Health* 2003; 12:137-143
50. Gregg EW, Kriska AM, Salamone LM et al.: The Epidemiology of Quantitative Ultrasound: A Review of the Relationships with Bone Mass, Osteoporosis and Fracture Risk. *Osteoporosis Int* 1997; 7:89-99
51. Grinspoon S, Miller K, Coyle C, Krempin J, Armstrong C, Pitts S, Herzog D, Klibanski A: Severity of Osteopenia in Estrogen-Deficient Women with Anorexia Nervosa and Hypothalamic Amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2049-2055
52. Grinspoon S, Thomas E, Pitts S, Gross E, Mickley D, Miller K, Herzog D, Klibanski A: Prevalence and Predictive Factors for Regional Osteopenia in Women with Anorexia Nervosa. *Ann Intern Med* 2000; 133:790-794
53. Hadji P Diagnostik und Therapie der Osteoporose- Möglichkeiten und Grenzen in der gynäkologischen Praxis. In: Keck C Keulen J Behre HM Breckwoldt M (Hrsg.): *Endokrinologie Reproduktionsmedizin Andrologie*. Thieme, Stuttgart 2002; S.63-81
54. Hadji P, Bock K, Wüster C, Emons G, Gottschalk M, Schulz KD: Osteodensotometrie: Quo vadis? Möglichkeiten und Grenzen der modernen Osteoporosedagnostik. *Reproduktionsmedizin* 2001; 17:261-270 (a)

55. Hadji P, Emons G, Schulz KD: Möglichkeiten und Grenzen der Osteoporoseprävention in der gynäkologischen Praxis. *Frauenarzt* 2001; 42 Nr.2 (b)
56. Hadji P, Hars O, Gorke K, Emons G, Schulz KD: Quantitative ultrasound of the os calcis in postmenopausal women with spine and hip fracture. *J Clin Densitom* 2000; 3:233-9. (a)
57. Hadji P, Hars O, Schuler M, Bock K, Wüster C, Emons G, Schulz KD: Assessment by quantitative ultrasonometry of the effects of hormone replacement therapy on bone mass. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:529-34 (b)
58. Hadji P, Hars O, Sturm G, Bauer T, Emons G, Schulz KD: The effect of long-term, non-suppressive levothyroxine treatment on quantitative ultrasonometry of bone in women. *Eur J Endocrin* 2000; 142: 445-450 (c)
59. Hadji P, Hars O, Wüster 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; 31:221-6
60. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, Delmas PD, Pouilles JM, Breart G, Meunier PJ: Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996; 348:511-514
61. Hans D, Fuerst T, Duboeuf F: Quantitative ultrasound bone measurement. *Eur Radiol* 1997; 7(Suppl. 2):S43-S50
62. Hans D, Hartl F, Tahintzi-Zawadynski S, Krieg MA: Knochendichtemessung mit Ultraschall und Screening bei Osteoporose. *J Menopause* 2002; 4:20-24
63. Hans D, Njeh CF, Genant HK, Meunier PJ: Quantitative ultrasound in bone status assessment (Review). *Rev Rhum* 1998; 65:489-498
64. Hartl F, Tyndall A, Kraenzlin M, Bachmeier C, Gückel C, Senn U, Hans D, Theiler R: Discriminatory Ability of Quantitative Ultrasound Parameters and Bone Mineral Density in a Population-Based Sample of Postmenopausal Women With Vertebral Fractures: Results of the Basel Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2002; 17:321-330

65. Hartmann D, Crisp A, Rooney B, Rackow C, Atkinson R, Patel S: Bone Density of Women Who Have Recovered from Anorexia Nervosa. *Int J Eat Disord* 2000; 28:107-112
66. Hay PJ, Delahunt JW, Hall A, Mitchell A, Harper G, Salmond C: Predictors of Osteopenia in Premenopausal Women with Anorexia Nervosa. *Calcif Tissue Int* 1992; 50:498-501
67. Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R, Matkovic V, Weaver C: Peak bone mass. *Osteoporos Int* 2000; 11:985-1009
68. Heer M, Mika C, Grzella I, Heussen N, Herpertz-Dahlmann B: Bone turnover during inpatient nutritional therapy and outpatient follow-up in patients with anorexia nervosa compared with that in healthy control subjects. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:774-781
69. Herpertz-Dahlmann B, Remschmidt H: Anorexia und Bulimia nervosa im Jugendalter. *Dtsch Ärztebl* 1994; 91:C781-786
70. Herzog W, Minne H, Deter C, Leidig G, Schellberg D, Wüster C, Gronwald R, Sarembe E, Kröger F, Bergmann G, Petzold E, Hahn P, Schepank H, Ziegler R: Outcome of Bone Mineral Density in Anorexia Nervosa Patients 11.7 Years After First Admission. *J Bone Miner Res* 1993; 8:597-605
71. Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann, B: Anorexia und Bulimia nervosa im Kindes- und Jugendalter. *Dtsch Ärztebl* 2005; 102: A50-58
72. Iketani T, Kiriike N, Nakanishi S, Nakasuji T: Effects of Weight Gain and Resumption of Menses in Reduced Bone Density in Patients with Anorexia Nervosa. *Biol Psychiatry* 1995; 37:521-527
73. Inagaki T, Yamamoto M, Tsubouchi K, Miyaoka T, Uegaki J, Maeda T, Horiguchi J, Yamane Y, Kato Y: Echocardiographic investigation of pericardial effusion in a case of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2003; 33:364-366
74. Jakob F: Primäre und sekundäre Osteoporose. *Internist* 2005; [Suppl 1] 46:S24-S30
75. Jawed S, Horton B, Masud T: Quantitative heel ultrasound variables in powerlifters and controls. *Br J Sports Med* 2001; 35:274-275
76. Jaworski M, Lebidowski M, Lorenc RS, Trempe J: Ultrasound Bone Measurement in Pediatric Subjects. *Calcif Tissue Int* 1995; 56:368-371

77. Jergas M, Schmid G: Konventionelle Radiologie der Osteoporose und Röntgenabsorptiometrie. *Radiologe* 1999; 39:174-185
78. Kanis JA: Osteoporose. Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin 1995; S.44
79. Kanis JA: Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359:1929-36
80. Kanis JA, McCloskey EV : Risk factors in osteoporosis. *Maturitas* 1998; 30:229-33
81. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N : The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1137-41.
82. Karlsson MK, Weigall SJ, Duan Y, Seeman E: Bone Size and Volumetric Density in Women with Anorexia Nervosa Receiving Estrogen Replacement Therapy and in Women Recovered from Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3177-3182
83. Klibanski A, Biller BMK, Schoenfeld DA, Herzog DB, Saxe VC: The Effects of Estrogen Administration on Trabecular Bone Loss in Young Women with Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80,3:898-904
84. Kooh SW, Noriega E, Leslie K, Müller C, Harrison JE: Bone Mass and Soft Tissue Composition in Adolescents with Anorexia Nervosa. *Bone* 1996; 19:181-188
85. Köhle K, Subic-Wrana C, Albus C, Simons C: Anorexia nervosa. In: Uexküll Psychosomatische Medizin Modelle ärztlichen Denkens und Handelns. Hrsg.: Adler RH, Herrmann JM, Köhle K, Langewitz W, Schonecke OW, von Uexküll T, Wesiack W, Urban & Fischer, München, 6. Aufl. 2003, S.687-706
86. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, von Hippel A, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer, F, Wittchen H-U, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J: Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149:807-818
87. Kutilek S, Bayer M: Ultrasound parameters of calcaneal bone density in girls with anorexia nervosa. *Eating Weight Disord* 2001; 6:220-224

88. Largo RH: Wachstum und Entwicklung- Adoleszenz. In: Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J (Hrsg.): Pädiatrie Grundlagen und Praxis. Springer 2003; 2. Auflage, S. 50-53
89. LaBan MM, Wilkins JC, Sackeyfio AH, Taylor RS: Osteoporotic stress fractures in anorexia nervosa: etiology, diagnosis, and review of four cases. Arch Phys Med Rehabil 1995; 76:884-887
90. Langenbeck U: Erb- und Umweltfaktoren in der Entstehung der Osteoporose Wege zu Prädiktion und Prävention. Dtsch Ärztebl 2005; 102:A 664-672
91. Lee SH, Dargent-Molina P, Bréard G: Risk Factors for Fractures of the Proximal Humerus: Results From the EPIDOS Prospective Study. J Bone Miner Res 2002; 17:817-825
92. Lehtonen-Veromaa M, Möttönen T, Kautiainen H, Heinonen O, Viikari J: Influence of Physical Activity and Cessation of Training on Calcaneal Quantitative Ultrasound Measurements in Peripubertal Girls: A 1-Year Prospective Study. Calcif Tissue Int 2001; 68:146-150
93. Lennkh C, de Zwaan M, Bailer U, Strnad A, Nagy C, El Giamal N, Vytiska E, Kasper S: Osteoporose bei Anorexia nervosa Neue Aspekte der Pathogenese und Therapie Nervenarzt 1999; 70:823-829
94. Looker AC, Bauer DC, Chesnut CH 3rd, Gundberg CM, Hochberg MC, Klee G, Kleerekoper M, Watts NB, Bell NH : Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. Osteoporos Int 2000; 11:467-80
95. Lucas AR, Melton LJ 3rd, Crowson CS, O'Fallon WM: Long-term Fracture Risk Among Women With Anorexia Nervosa: A Population-Based Cohort Study. Mayo Clin Proc 1999; 74:972-977
96. Marshall D, Johnell O, Wedel H: Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ 1996; 312:1254-1259.
97. Matzen P: Allgemeinerkrankungen des Skeletts - Osteopathien in: Matzen P: Praktische Orthopädie. Thieme, Stuttgart 2002; S.96-107
98. Maugars YM, Berthelot J-MM, Forestier R, Mammari N, Lalande S, Venisse J-L, Prost AM: Follow-up of bone mineral density in 27 cases of anorexia nervosa. Eur J Endocrinol 1996; 135:591-597 (a)

99. Maugars YM, Berthelot J-MM, Lalande S, Charlier C, Prost A: Osteoporotic fractures revealing anorexia nervosa in five females. *Rev Rhum Engl Ed* 1996; 63:201-206 (b)
100. Mazess RB, Barden HS, Ohlrich ES: Skeletal and body-composition effects of anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:438-441
101. Mehler PS: Osteoporosis in Anorexia Nervosa: Prevention and Treatment. *Int J Eat Disord* 2003; 33:113-126
102. Mentzel HJ, Wünsche K, Malich A, Böttcher J, Vogt S, Kaiser WA: Einfluss sportlicher Aktivität von Kindern und Jugendlichen auf den Kalkaneus - Eine Untersuchung mit quantitativem Ultraschall. *Röfo* 2005; 177:524-529
103. Miller KK, Klibanski A: Amenorrhoeic Bone Loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84,6:1775-1783
104. Milos G, Spindler A, Ruegsegger P, Seifert B, Muhlebach S, Uebelhart D, Hauselmann HJ: Cortical and trabecular bone density and structure in anorexia nervosa. *Osteoporos Int.* 2005; 16:783-790.
105. Minne HW, Pfeifer M, Begerow B, Pollähne W: Osteoporose. *Internist* 2002; 43:1430-1452
106. Monck E, Graham P, Richman N, Dobbs R: Eating and weight-control problems in a community population of adolescent girls aged 15-20 years. In: Remschmidt H, Schmidt MH (Hrsg.): *Anorexia nervosa*. Hogrefe & Huber, Toronto 1990
107. Muñoz MT, Morandé G, García-Centenera JA, Hervás F, Pozo J, Argente J: The effects of estrogen administration on bone mineral density in adolescents with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2002; 146:45-50
108. Murphy S, Khaw KT, Compston JE: Lack of relationship between hip and spine bone mineral density and oral contraceptive use. *Eur J Clin Invest* 1993; 23:108-111
109. Newman MM, Halmi KA: Relationship of Bone Density to Estradiol and Cortisol in Anorexia Nervosa and Bulimia. *Psychiatry Res* 1989; 29:105-112
110. Njeh CF, Hans D, Li J, Fan B, Fuerst T, He YQ, Tsuda-Futami E, Lu Y, Wu CY, Genant HK: Comparison of six calcaneal quantitative ultrasound devices: precision and hip fracture discrimination. *Osteoporos Int* 2000; 11:1051-1062

111. Njeh CF, Fuerst T, Diessel E, Genant HK: Is Quantitative Ultrasound Dependent on Bone Structure? A Reflection. *Osteoporos Int* 2001; 12:1-15
112. Nurmi-Lawton JA, Baxter-Jones AD, Mirwald R, Bishop JA, Taylor P, Cooper C, New SA: Evidence of Sustained Skeletal Benefits From Impact-Loading Exercise in Young Females: A 3-Year Longitudinal Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19:314-322
113. Oza UD, Elgazzar A: Multiple insufficiency fractures in a young woman with anorexia nervosa and bulimia. *Clin Nucl Med* 2003; 28:250-251
114. Paakkunainen U, Raittinen P, Viikari J, Seppänen R, Simell O: The Impact of Low-Saturated Fat, Low Cholesterol Diet on Bone Properties Measured Using Calcaneal Ultrasound in Prepubertal Children. *Calcif Tissue Int* 2002; 71:219-226
115. Pollähne W, Grieser T, Pfeifer M, Minne HW: Körperliche Untersuchung. In: Pollähne W, Grieser T, Pfeifer M, Minne HW (Hrsg.): *Bad Pyrmont Repetitorium Osteologicum Diagnostik und Differenzialdiagnostik primärer und sekundärer Osteoporosen - unter besonderer Berücksichtigung der bildgebenden Verfahren*. Thieme, Stuttgart 1996; S.14
116. Powers P: Mini-Review Osteoporosis and Eating Disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1999; 12:51-57
117. Ramacciotti CE, Coli E, Biadi O, Dell'Osso L: Silent pericardial effusion in a sample of anorexic patients. *Eat Weight Disord* 2003; 8:68-71
118. Rautenstrauch J: Essstörungen werden immer häufiger Diäten sind die „Einstiegsdroge“. *Gynäkologie und Geburtshilfe* 2001; 5: 48-50
119. Remschmidt H, Schulz E: Substanzmißbrauch und Drogenabhängigkeit im Kindes- und Jugendalter: Neuere Befunde der Forschung. *Dt Ärztebl* 1999; 96:A-414-418
120. Resch H, Newrkla S, Grampp S, Resch A, Zapf S, Piringer S, Hockl A, Weiss P: Ultrasound and X-ray-Based Bone Density in Patients with Anorexia Nervosa. *Calcif Tissue Int* 2000; 66:338-341
121. Rigotti NA, Nussbaum SR, Herzog DB, Neer RM: Osteoporosis in women with anorexia nervosa. *N Engl J Med* 1984; 311:1601-1606
122. Rigotti NA, Neer RM, Skates SJ, Herzog DB, Nussbaum SR: The Clinical Course of Osteoporosis in Anorexia Nervosa- A Longitudinal Study of Cortical Bone Mass. *JAMA* 1991; 265:1133-1138

123. Ringe JD, Dorst AJ, Faber H: Osteoporosis in men- Clinical assessment of 400 patients and 205 controls by risk factor analysis, densitometry, and x-ray findings. *Osteologie* 1997; 6:81-86
124. Rose M, Hildebrandt M, Schoeneich F, Danzer G, Klapp BF: Severe anorexia nervosa associated with osteoporotic-linked femoral neck fracture and pulmonary tuberculosis: a case report. *Int J Eat Disord* 1999; 25:463-467
125. Roth D, Meyer Egli C, Kriemler S, Birkhäuser M, Jaeger P, Imhof U, Mannhart C, Seiler R, Marti B: Female Athlete Triad. Diagnose, Therapie und Prävention von gestörtem Essverhalten, Amenorrhoe und Osteoporose. *Schweizerische Zeitschrift für Sportmedizin und Sporttraumatologie* 2000; 48:119-132
126. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S: Puberty and bone development. *Best Practise & Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 16,1:53-64
127. Salisbury JJ, Mitchell JE: Bone Mineral Density and Anorexia Nervosa in Women. *Am J Psychiatry* 1991; 148:768-774
128. Sawyer A, Moore S, Fielding KT, Nix DA, Kiratli J, Bachrach LK: Calcaneus Ultrasound Measurements in a Convenience Sample of Healthy Youth. *J Clin Densitom* 2001; 4:111-120
129. Scheidt-Nave C, Baum E, Dören M, Hadji P, Keck E, Minne HW, Seibel M: DVO-Leitlinie Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. *Osteologie* 2003; 12,2:13-41
130. Schiebler T (Hrsg.): Histologie, Gewebelehre in: Anatomie Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie. Springer, Berlin Heidelberg New York 9. Aufl. 2005; S. 49-56
131. Schlaich C, Minne HW, Bruckner T, Wagner G, Gebest HJ, Grunze M, Ziegler R, Leidig-Bruckner G: Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 1998; 8:261-267
132. Schnabel D, Haffner D: Diagnostik und Therapie der Rachitis. *Monatsschrift Kinderheilkd* 2005; 153:77-90
133. Schulz G, Manns M: Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Osteoporose. In: Schild HH und Heller M (Hrsg.): Osteoporose. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 1992; S. 38

134. Schultes B, Fehm HL: Zirkadiane Rhythmen in der Endokrinologie. Internist 2004; 45:983-993
135. Seeman E, Szukler GI, Formica C, Tsalamandris C, Mestrovic R: Osteoporosis in Anorexia Nervosa: The Influence of Peak Bone Density, Bone Loss, Oral Contraceptive Use, and Exercise. J Bone Miner Res 1992; 7:1467-1474
136. Serpell L, Treasure J: Osteoporosis - A Serious Health Risk in Chronic Anorexia Nervosa. Eur Eating Disord Review 1997; 5:149-157
137. Soyka LA, Grinspoon S, Levitsky LL, Herzog DB, Klinbanski A: The Effects of Anorexia Nervosa on Bone Metabolism in Female Adolescents. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:4489-4496
138. Takahashi M, Kushida K, Hoshino H, Ohishi T, Inoue T: Biochemical markers of bone turnover do not decline after menopause in healthy women. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106:427-431
139. Torgerson DJ, Campbell MK, Thomas RE, Reid DM : Prediction of perimenopausal fractures by bone mineral density and other risk factors. J Bone Miner Res 1996; 11:293-297
140. Treasure J, Fogelman I, Russell GF: Osteopenia of the lumbar spine and femoral neck in anorexia nervosa. Scot Med J 1986; 31:206-207
141. Valla A, Groenning IL, Syversen U, Høiseid A: Anorexia Nervosa: Slow Regain of Bone Mass. Osteoporos Int 2000; 11:141-145
142. Van den Bergh JPW, Noordam C, Özyilmaz A, Hermus ARMM, Smals AGH, Otten BJ: Calcaneal Ultrasound Imaging in Healthy Children and Adolescents: Relation of the Ultrasound Parameters BUA and SOS to Age, Body Weight, Height, Foot Dimensions and Pubertal Stage. Osteoporos Int 2000; 11:967-976
143. Vogel JM, Wasnich RD, Ross PD: The clinical relevance of calcaneus bone mineral measurements: a review. Bone Miner 1988; 5:35-58
144. Walsh BT: Eating disorders. In: Harrison's Principles Of Internal Medicine, Braunwald E (Hrsg.), 15. Aufl., The Mc Grax-Hill Comp., 2001; S. 486-490
145. Wasnich RD, Ross PD, Heilbrun LK, Vogel JM: Prediction of postmenopausal fracture risk with use of bone mineral measurements. Am J Obstet Gynecol 1985; 153:745-751.

146. Windgassen K: Anorexia nervosa Viel beachtet und mißverstanden. Dt
Ärztebl 1993; 90: C 871-874
147. Wong JCH, Lewindon P, Mortimer R, Shepherd R: Bone Mineral Density
in Adolescent Females with Recently Diagnosed Anorexia Nervosa. Int J
Eat Disord 2001; 29:11-16
148. World Health Organization (WHO): Assessment of fracture risk and its
application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a
WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser 1994; 843 1-129,
Konsensuskonferenz Amsterdam 96
149. World Health Organization (WHO): Internationale Klassifikation
psychischer Störungen, ICD-10, Kapitel V (F). Huber, Bern-Göttingen-
Toronto, 1991
150. Wünsche K, Wünsche B, Fähnrich H, Mentzel HJ, Vogt S, Abendroth K,
Kaiser WA: Ultrasound Bone Densitometry of the Os Calcis in Children
and Adolescents. Calcif tissue Int 2000; 67:349-355
151. Wüster C, Albanese C, de Aloysio D, Duboeuf F, Gambacciani M, Gonnelli
S, Glüer CC, Hans D, Joly J, Reginster JY, de Terlizzi F, Cadossi R and
the phalangeal osteosonogrammetry study group: Phalangeal
Osteosonogrammetry Study: Age-related Changes, Diagnostic Sensitivity,
and Discrimination Power. Bone Miner 2000; 15:1603-1614
152. Zipfel SM, Russell JD, Gross G, Touyz S, Herzog W, Beumont PJV:
Quantitative Digital Ultrasound (QUS) and Bone Mineral Density (BMD) in
Patients with Anorexia Nervosa. J Bone Miner Res 1999; Suppl 1,
S257:F242 (abstract)
153. Zipfel SM, Seibel MJ, Löwe B, Beumont PJ, Kasperk C, Herzog W:
Osteoporosis in Eating Disorders: A Follow-Up Study of Patients with
Anorexia and Bulimia Nervosa. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:5227-
5233

7. Anhang

Die Auswirkung der Anorexia nervosa auf die Messergebnisse der Quantitativen Ultrasonometrie am Os calcaneus

Patienten-Nummer	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	Alter:	
Jetzige Körpergröße	_ _ _ cm		
Jetziges Körpergewicht	_ _ _ , _ kg		
Was war in der Vergangenheit das höchste/niedrigste Gewicht?	_ _ _ , _ kg / _ _ _ , _ kg		
Bitte entsprechende Antwort ankreuzen:			
1	Wurde bei Ihnen bereits eine Osteoporose festgestellt?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
2	Wurde bei Ihnen bereits eine Osteoporoseuntersuchung vorgenommen? per Röntgengerät <input type="checkbox"/> per Ultraschall <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
3	Haben Sie sich bei einem geringfügigen Unfall einen Knochen gebrochen? Welchen? Wann? Wurde bei Ihnen eine Röntgenaufnahme der Wirbelsäule durchgeführt? Wann Befund:.....	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
4	Hat jemand in Ihrer näheren Verwandtschaft Osteoporose? Wer? Schenkelhalsbruch <input type="checkbox"/> Wirbelkörperbruch <input type="checkbox"/> Krummer Rücken <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
5	Besteht bei Ihnen eine Milchunverträglichkeit?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
6	Haben Sie Leber-, Nieren-, Darm- oder Schilddrüsenerkrankungen? Wenn ja welche ? Seit wann ?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
7	Besteht bei Ihnen eine Anorexia nervosa? Wenn ja, seit wann?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt

8	Nehmen oder nahmen Sie häufiger Cortison-Präparate ein, z.B. wegen einer Allergie oder Asthma? (z.B. Prednison, Cortison, Dexamethason) Über welchen Zeitraum wann Welches Medikament Dosierung	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
9	Wurde eine Chemotherapie bei Ihnen durchgeführt? Warum und welche Über welchen Zeitraum wann	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
10	Nehmen oder nahmen Sie orale Kontrazeptiva (Pille)? Pille <input type="checkbox"/> welche andere Hormonpräparate <input type="checkbox"/> welche Über welchen Zeitraum wann	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
11	<ul style="list-style-type: none"> • Erste Regelblutung mit Jahren, letzte Blutung am • Bestehen oder bestanden Unregelmäßigkeiten des Zyklus? Über welchen Zeitraum wann • Hat es einmal über einen längeren Zeitraum keine Regelblutung gegeben? Über welchen Zeitraum wann 	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
12	Medikamente , die momentan regelmäßig eingenommen werden:	
13	Betreiben Sie regelmäßig Sport? <input type="checkbox"/> ja mal pro Woche <input type="checkbox"/> nein	
14	Tabak-Konsum <input type="checkbox"/> bis 5 <input type="checkbox"/> 5-10 <input type="checkbox"/> über 10 Zigaretten o.ä. pro Tag Seit 19..... bzw. über ca..... Jahre <input type="checkbox"/> Exraucherin seit	<input type="checkbox"/> nein, nie

PD Dr. med. P. Hadji
Philipps Universität Marburg,
Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Onkologie und Endokrinologie,
Arbeitsbereich Menopause/ Osteologie
Pilgrimstein 3,
35037 Marburg

8. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen waren:

Beier, Bolm, Deuticke, Freyer, Gressner, Joost, Kammermeier, Kaufmann, Graf von Keyserlingk, Korr, Krenz, Mittermeier, Motthagy, Murken, Neuser, Rossaint, Schmidt, Schmidt-Schönbein, Schweizer

Meine akademischen Lehrer an der Université Claude Bernard Lyon I (Frankreich) waren:

Boulez, Claris, Claudy, Martin, Sindou, Thoulon, Trepsat

Meine akademischen Lehrer an der Universität Leipzig waren:

Becker, Berr, Dassow, Geyer, Häntzschel, Kiess, Oeken, Olthoff, Reuter, von Salis-Soglio, Schreinicke, Schuler, Vogtmann

Meine akademischen Lehrer an der Universität de Lausanne (Schweiz) waren:

Bachelin, Berberat, De Roguin, Schroeder, Saillen

Mein akademischer Lehrer an der Philipps-Universität Marburg war:

Hadji

9. Danksagung

Es ist mir ein großes Anliegen, in erster Linie meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Peyman Hadji, für die Überlassung des Themas und seine wertvollen Anregungen und Hinweise zu danken.

Ganz besonderen Dank schulde ich meinem Betreuer, Herrn Dr. Volker Ziller, sowie dem gesamten Team des Arbeitsbereichs Osteologie der Universitätsfrauenklinik Marburg für die freundliche und freundschaftliche Unterstützung auf vielfältige Art und Weise, außerdem Herrn Dr. Olaf Hars vom Biometrischen Institut Hars in Berlin für kompetente Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Außerdem danke ich allen Mädchen und jungen Frauen, die sich für die freiwilligen Messungen zur Verfügung gestellt haben.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, auf die ich immer zählen kann.