

Aus dem Zentrum der Frauenheilkunde und Geburtshilfe
des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität

Frankfurt am Main

Direktor: Prof. Dr. med. M. Kaufmann

Quantitative Ultraschall-Osteodensitometrie bei Frauen mit proliferativer Brustkrankung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von

Christina Sonnenberg-Hirche

aus Worms

Frankfurt am Main, 2002

Dekan: Prof. Dr. J. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. Ch. Sohn

Korreferent: Priv. Doz. Dr. A. Kurt

Tag der mündlichen Prüfung: 03.09.2003

**Meinen Eltern
und Tim**

1. Einleitung	1
1.1. Einführung	1
1.2. Aufgabenstellung	4
2. Material und Methoden	5
2.1. Beschreibung des Patientenkollektivs	5
2.2. Die Quantitative Ultraschall-Osteodensitometrie	6
2.3. Messparameter der Quantitativen Ultraschall-Osteodensitometrie	7
2.3.1. Breitband-Ultraschall-Abschwächung	7
2.3.2. Schalleitungsgeschwindigkeit	7
2.3.3. Stiffness-Index	8
2.3.4. Ergebnisbogen	9
2.4. Technische Angaben zum Ultraschall-Osteodensitometer <i>Achilles</i> ⁺	10
2.5. Anamnestisch erhobene Parameter	11
2.6. Statistische Methoden	12
2.7. Qualitätskontrolle	14

3. Ergebnisse	15
3.1. Beschreibung des Gesamtkollektivs	15
3.1.1. Altersverteilung	15
3.1.2. Histologische Gruppenunterteilung	16
3.1.3. Einteilung der Karzinome anhand der TNM-Klassifikation	18
3.1.4. Tumordifferenzierung und Rezeptorstatus	21
3.2. Vergleich der altersadjustierten Gruppen	23
3.2.1. Ergebnisse der Ultraschallmessung	23
3.2.2. Gruppenvergleich bezüglich relevanter Einflussfaktoren	27
3.2.3. Korrelation der Knochendichte mit relevanten Einflussfaktoren	35
3.3. Ergebnisse der Qualitätskontrolle	37
4. Diskussion	40
4.1. Zusammenhang zwischen malignen Brusterkrankungen und der Knochendichte	40
4.2. Zusammenhang zwischen benignen Brusterkrankungen und der Knochendichte	44
4.3. Einfluss- und Risikofaktoren für proliferative Brusterkrankungen in Korrelation zur Knochendichte	48
4.4. Limitationen der Studie	54
5. Zusammenfassung	57
6. Literaturverzeichnis	60
7. Anhang	79

1. Einleitung

1.1. Einführung

Diagnose und Differentialdiagnose von Veränderungen im Bereich der weiblichen Brust stellen einen Großteil der gynäkologischen Aufgaben dar. Dabei handelt es sich im wesentlichen um proliferative Erkrankungen. Mit einer Inzidenz von etwa 50% aller Frauen, bildet die fibrös-zystische Mastopathie die größte Gruppe [Marx et al. 1969]. Die zweithäufigste benigne Erkrankung der Brust ist das Fibroadenom, mit einem Anteil von 20% aller Brusterkrankungen [Thomas et al. 1996]. Besondere Bedeutung kommt den bösartigen Brusterkrankungen zu: In Deutschland liegt die geschätzte Zahl der Neuerkrankungen an Mammakarzinomen bei jährlich 42.000 Frauen [Schulz et al. 1997, Hofmann et al. 1998]. Seit die Registrierung dieses Tumors 1930 begann, ist eine kontinuierliche Zunahme der Inzidenz zu verzeichnen [Maas 1994, Parkin 1994, Colditz 1993]. Pro Jahr ist in Deutschland mit etwa 17.000 Todesfällen durch diese Erkrankung zu rechnen [Hofmann et al. 1998, Schulz et al. 1997], entsprechend 3,9% der weiblichen Todesfälle insgesamt.

Auf der Suche nach Ätiologie und Pathogenese der Brusterkrankungen konnten bisher mehrere endogene und exogene Risikofaktoren sowie protektive Faktoren benannt werden: Neben anthropomorphen Faktoren (Alter, Gewicht, Körpergröße) werden reproduktive Faktoren (Menarchenalter, Menopausenalter, Nulliparität, Anzahl der ausgetragenen Schwangerschaften, Laktation), genetische und nutritive Faktoren (Alkohol, fettreiche Ernährung, Nikotin) diskutiert [Green 1997, Hebert et al. 1996, Body 1993, Sellers et al. 1992, Adami et al. 1990].

Viele dieser Einflussfaktoren stehen in direktem oder indirektem Zusammenhang mit der endogenen bzw. exogenen Hormonexposition. Dabei scheint dem Östrogen eine besondere Rolle zuzukommen [MacMahon et al. 1973].

Steroidhormone fördern proliferative Vorgänge am Epithel der Brustdrüse [Vorherr 1985]. Dabei handelt es sich um eine Schlüsselfunktion für die Pathogenese sowohl von benignen [Martin et al. 1978; Sitruk-Ware et al. 1977] als auch von malignen Brusterkrankungen [Kelsey 1993; Preston-Martin et al. 1990; Vorherr 1985].

Der Zusammenhang zwischen Östrogen und Brusterkrankungen wird in mehreren Studien kontrovers diskutiert: Während einige Autoren eine positive Korrelation zwischen erhöhten Plasmaöstrogenspiegeln und dem Brustkrebsrisiko nachweisen [Cauley et al. 1999, Colditz 1998, Thomas et al. 1997, Dorgan et al. 1996, Toniolo et al. 1995], finden andere keine entsprechenden Hinweise [Helzlsouer et al. 1994, Garland et al. 1992, Wysowski et al. 1987].

Bei benignen Brusterkrankungen wurden normale [DeBoever et al. 1982, Bagli et al. 1980, Golinger et al. 1978, Swain et al. 1973] bis erhöhte [England et al. 1974] Östrogenspiegel bei erniedrigten Gestagenspiegeln [DeBoever et al. 1982, Sitruk-Ware et al. 1977] beschrieben. Weiterhin wurde bei Frauen mit gutartigen Brusterkrankungen ein signifikant höherer Anteil von ungebundenem Plasma-Östradiol, welchem die entscheidende proliferationsfördernde Rolle zugesprochen wird, nachgewiesen [Reed et al. 1983]. Ausschlaggebend erscheint das hormonelle Ungleichgewicht mit relativem Hyperöstrogenismus [Thomas et al. 1996, Bässler et al. 1989, Martin et al. 1978].

Die Interpretation solcher Studien ist schwierig, da einmalige oder selbst mehrfache Hormonspiegelmessungen nicht die Langzeitöstrogenexposition einer Frau darstellen können. Zudem müssen zirkulierende Blutöstrogenspiegel nicht die biologische Wirkung des Östrogens im Gewebe widerspiegeln.

Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, haben neuere Studien versucht, Indikatoren für eine kumulative Östrogenexposition zu identifizieren.

Einen solchen Indikator könnte die Knochendichte darstellen, da humane Osteoblasten Östrogenrezeptoren enthalten und sensitiv auf Östrogenspiegel reagieren [Eriksen et al. 1988]. Des Weiteren beeinflusst Östrogen die Produktion von verschiedenen Zytokinen, Wachstumsfaktoren und Mediatoren, welche den Knochenaufbau positiv beeinflussen [Horowitz 1993]. Entsprechend wird der postmenopausal physiologische Östrogenmangel wesentlich für eine zu beobachtende Osteoporose verantwortlich gemacht [Richelson et al. 1984]. Im Gegensatz dazu kann eine postmenopausale Hormonersatztherapie vor osteoporotischen Frakturen schützen [Cauley et al. 1995, Grady et al. 1992, Naessén et al. 1990].

Basierend auf diesen Erkenntnissen hat bereits eine limitierte Anzahl von Studien den Zusammenhang zwischen Knochendichte und Brustkrebs untersucht. Einige dieser Studien konnten eine signifikant höhere Knochendichte bei Frauen mit Mammakarzinom nachweisen. Dabei wurden radiologische Messverfahren verwendet [Zhang et al. 1997, Cauley et al. 1996] oder die Zahl osteoporosebedingter Frakturen, entsprechend einer verminderten Knochendichte, untersucht [Persson et al. 1994, Olsson et al. 1992].

Seit einigen Jahren steht mit der Quantitativen Ultraschall-Osteodensitometrie eine zusätzliche Methode der Knochendichtemessung zur Verfügung. Diese Methode bietet die Möglichkeit einer nicht-invasiven, schnell und kostengünstig durchführbaren Messung der Knochendichte, ohne dass der Patient einer Strahlenbelastung ausgesetzt wird.

1.2. Aufgabenstellung

Im Rahmen dieser Studie untersuchten wir unter Verwendung eines Ultraschall-Osteodensitometers die Knochendichte bei Patientinnen mit benignen und malignen proliferativen Brustkrankungen. Als Kontrolle diente ein Kollektiv von Frauen ohne Erkrankungen der Brust.

Folgende Fragen sollen im Rahmen dieser Studie beantwortet werden:

- 1. Besteht ein Zusammenhang zwischen malignen Brustkrankungen und der Knochendichte?**
- 2. Besteht ein Zusammenhang zwischen benignen Brustkrankungen und der Knochendichte?**
- 3. Gibt es Gruppenunterschiede bezüglich Einfluss- und Risikofaktoren und welche Bedeutung besitzen diese für die Knochendichte?**

2. Material und Methoden

2.1. Beschreibung des Patientenkollektivs

Im Rahmen der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie wurde die Knochendichte bei 229 Frauen im Alter zwischen 29 und 78 Jahren bestimmt. Die Messungen wurden mittels Quantitativer Ultraschall-Osteodensitometrie im Zeitraum von November 1997 bis Dezember 1999 durchgeführt. Eingeschlossen wurden 84 Frauen mit Mammakarzinom und 96 Frauen mit benignen Brusterkrankungen, welche sich im Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Johann W. Goethe-Universität Frankfurt am Main sowie in der Gynäkologischen Praxis von Frau Dr. med. B. Husemann, Frankfurt am Main vorstellten. Als Kontrollgruppe dienten 49 Frauen ohne Brusterkrankung.

Alle malignen Erkrankungen wurden histologisch gesichert. Die Sicherung der benignen Erkrankungen erfolgte bei ausreichender Befundsicherheit sonographisch, im Zweifelsfall durch Histologie. Frauen, die anamnestisch bereits eine Erkrankung der Brust aufwiesen oder an einer Knochenstoffwechselstörung erkrankt waren, wurden nicht in diese Studie aufgenommen. Ein weiteres Ausschlusskriterium stellte die Exposition gegenüber Faktoren, welche den Knochenstoffwechsel beeinflussen, wie Immobilität, Chemotherapie, Antiepileptika oder glukokortikoidhaltige Medikamente sowie das Vorliegen einer Schwangerschaft, dar.

2.2. Die Quantitative Ultraschall-Osteodensitometrie

Mit der Quantitativen Ultraschall-Osteodensitometrie sind Messungen der physikalischen Eigenschaften des Knochens, insbesondere seiner Knochenmineraldichte, möglich. Die Messergebnisse der Ultraschall-Osteodensitometrie am Os calcaneus zeigen eine hohe Korrelation zu der röntgenologisch gemessenen Knochendichte an Wirbelsäule, Femurhals und Os calcaneus mit Korrelationseffizienten zwischen 0.8-0.9 [Lunar 1996]. In dieser Studie wurde zur Durchführung der Quantitativen Ultraschall-Osteodensitometrie das *Achilles*⁺-Gerät der Firma Lunar verwendet.

Durchführung der Ultraschall-Messung:

Nach Entfettung der Haut wird das Fersenbein in die Messkammer des Ultraschallgerätes platziert. Um eine exakte und vergleichbare Positionierung zu gewährleisten, wird der Fuß durch eine Haltevorrichtung fixiert. Die Messkammer wird automatisch mit Wasser aufgefüllt, welches als akustisches Kopplungsmedium fungiert und eine exakt definierte Schallvorlaufstrecke gewährleistet. Durch ein Heizsystem wird während der Messung eine konstante Wassertemperatur von 37°C aufrechterhalten.

An beiden Seiten der Messkammer sind parallel zum Fersenbein zwei Transducer (ein Ultraschallsender und ein Ultraschallempfänger) installiert. Das Ultraschallsignal wird von einem Transducer mit einer mittleren Frequenz von 500 kHz ausgesandt und durchquert das sich im Wasserbad befindende Fersenbein der Patientin. Das Signal wird von dem Transducer, der auf der gegenüberliegenden Seite installiert ist, und der eine Bandbreite von 0.1-0.6 MHz hat, aufgenommen.

Die empfangenen Ultraschallsignale werden in der Messelektronik digitalisiert und gespeichert. Nach Abschluss der Messung werden die gespeicherten Daten an den Rechner zur Auswertung weitergeleitet.

Durch Integration der Messwerte werden die drei Parameter BUA, SOS und Stiffness-Index (SI) ermittelt, welche die Dichte, Struktur und Qualität des Knochens beschreiben.

2.3. Messparameter der Quantitativen Ultraschall-Osteodensitometrie

2.3.1. Breitband-Ultraschall-Abschwächung (BUA)

Nach Aussendung eines breitbandigen Ultraschallimpulses wird die frequenzabhängige Schalldämpfung nach Transmission des Fersenbeins gemessen. Durch Anlegen einer Spannungsspitze an den Transducer wird ein aufgefächertes Signal mit breitem Frequenzspektrum erzeugt. Hierdurch wird die Messung der Dämpfung einzelner Frequenzanteile ermöglicht. Die Messwerte werden mit Standardwerten verglichen, welche bei Schalltransmission durch ein Wasserbad erhalten werden. Die frequenzspezifischen Differenzen werden graphisch aufgetragen und eine Ausgleichsgerade angelegt. Aus der Steigung dieser Geraden ergibt sich die Breitband-Ultraschall-Abschwächung (Broadband-Ultrasound-Attenuation BUA) in Dezibel pro Megahertz [dB/MHz]. Mit dem Ultraschall-Osteodensitometer *Achilles*⁺ lässt sich die BUA mit einem Präzisionsfehler von ca. 2 dB/MHz (entsprechend einem Variationskoeffizient von 1,7%) in vivo bestimmen [Lunar 1996]. Die BUA korreliert direkt mit dem Knochenmineralgehalt des Os calcaneus und lässt Rückschlüsse auf strukturelle Elemente des Knochens zu [Herd et al. 1993, Turner et al. 1991, Baran et al. 1988].

2.3.2. Schalleitungsgeschwindigkeit (SOS)

Durch Messung der Transmissionsgeschwindigkeit des Schalls durch den Knochen errechnet sich der SOS-Wert. Dieser wird in Meter pro Sekunde [m/s] angegeben. Die Schalleitungsgeschwindigkeit (Speed of Sound SOS) steht in direktem Bezug zur Knochenmasse im Schallstrahl. Dieser Parameter spiegelt vor allem die Dichte und Elastizität des Knochens wider [Herd et al. 1993, Turner et al. 1991]. Während die Schallgeschwindigkeit bei Messungen an der Ferse im Mittel 1500m/sec beträgt, liegt die Messpräzision des verwendeten *Achilles*⁺-Gerätes bei ± 4 m/sec, entsprechend einem Variationskoeffizienten von 0,3% [Lunar 1996].

SOS und BUA zeigen jeweils eine gegenläufige Abhängigkeit von der Wassertemperatur und der Stärke des Weichteilmantels um den Os calcaneus. So erfolgt bei erhöhter Temperatur oder starkem Weichteilmantel ein übermäßiger Anstieg der Messergebnisse von BUA, während SOS im Verhältnis abfällt. Diese Fehlerquellen können durch die Kombination von BUA und SOS deutlich reduziert werden [Hans et al. 1994].

2.3.3. Stiffness-Index (SI)

Durch Kombination von SOS und BUA wird ein Parameter generiert, welcher als Stiffness-Index (SI) bzw. Steifigkeit bezeichnet wird. Im Gegensatz zu der bereits etablierten biomechanischen Definition der Steifigkeit, stellt der SI-Wert eine relationale Variable dar und wird wie folgt berechnet:

$$\mathbf{SI = 0.67 \times BUA + 0.28 \times SOS - 420}$$

Dieser Wert fasst die drei folgenden Eigenschaften des Knochens zusammen: Dichte, Struktur und Elastizität.

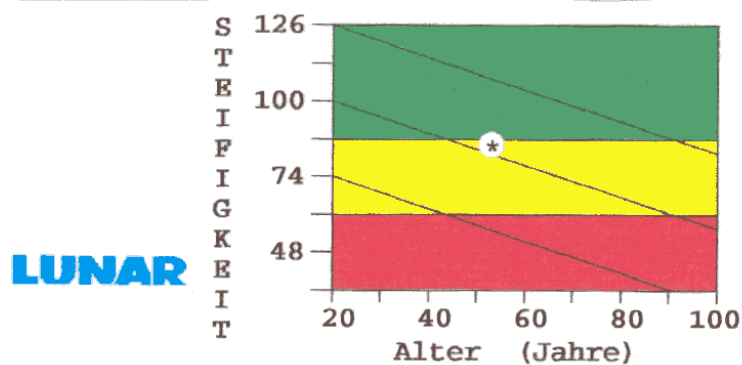
Der Stiffness-Index wird durch zahlreiche retrospektiv und prospektiv angelegte Studien als geeigneter Parameter zur Vorhersage osteoporotischer Wirbelkörper- und Schenkelhalsfrakturen beschrieben [Schott et al. 1995, Hans et al. 1995, Waud et al. 1992] und findet bereits breite klinische Verwendung.

2.3.4. Ergebnisbogen

ACHILLES ULTRASCHALL RESULTATE
ZFG

Prof. Dr. Sohn
Theodor-Stern-Kai-7 60590 Frankfurt/Main

Pat.-ID : 1	SCAN: 2.04	11.08.1999
NAME: Sonnenberg, Maria	ANALYSE: 2.04	13.08.1999



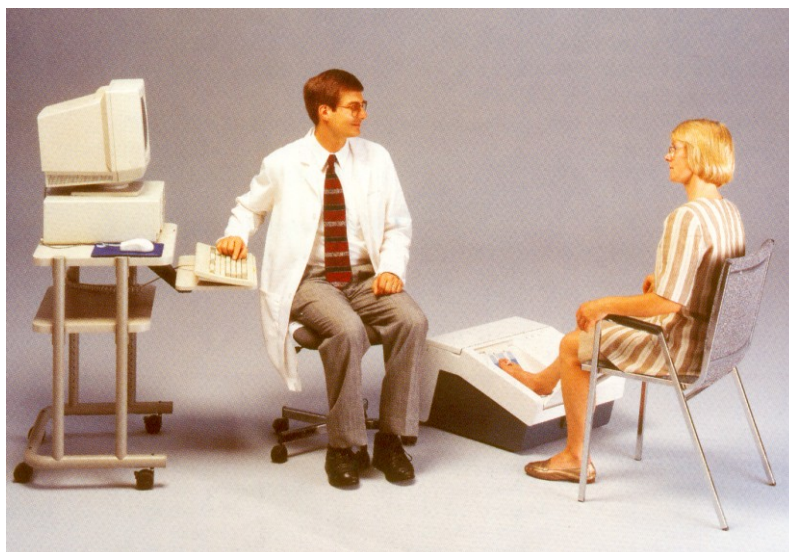
Steifigkeit	88 ± 2
% J.Erwachsene	88 ± 2
% altersgemäß	107 ± 2

RECHTE FERSE

Alter (Jahre).....52	Gewicht (kg).....56	Ethnik.....W
M/F.....F	Größe (cm).....157	System.....9745
STEIFIGKEIT.....88	SOS (m/s).....1540	BUA (dB/MHz).....115

2.4. Technische Angaben zum Ultraschall-Osteodensitometer *Achilles* ⁺

- Methode der Transducer:* - Flüssigkeitsgekoppelte
Transmissions-Ultraschalltechnik
- Mittlere Frequenz bei 0,5 MHz
 - Eichung und Qualitätskontrolle mit
Phantom-Nr.: 9745
- Kopplungssystem:* - Exakt temperiertes Wasserbad (37°C)
- Unabhängiges Vorrats- und Abflusssystem
 - Füllung und Abfluss voll automatisiert
- Stromversorgung:* - 230 V \pm 20; 3.75 A; 50-60 Hz
- Abmessungen:* - 51 x 33 x 61 cm
- Gewicht:* - ca. 20 kg
- Computer:* - IEC 950/EN 60950, IEC 801-5
- DOS kompatibler PC, min. 80486 DX/66
 - VGA-Bildschirm und Grafikkarte
- System-Software:* - dBase-kompatible Datenbank
- MS-DOS, WfW 3.11, WIN 95
- Bezugsquelle:* Firma LUNAR GmbH,
Horbeller Strasse 33, 50858 Köln



2.5. Anamnestisch erhobene Parameter

Während der Messung erfolgte bei jeder Probandin eine detaillierte Anamneseerhebung. Hierbei fand ein von uns etablierter Fragebogen Verwendung. In die Anamnese wurden die für den Knochenstoffwechsel sowie für die Proliferation von Brustdrüsengewebe relevanten Faktoren einbezogen. Diesbezüglich wurden Fragen zu Körpergröße und Körpergewicht, zu reproduktiven Merkmalen, chirurgischer- und medizinischer Anamnese, Medikamenteneinnahme, familiärer Vorbelastung, körperlicher Betätigung sowie zu Ernährungsgewohnheiten gestellt.

Anamnesebogen

Patientennummer:		Datum:
Geburtsdatum:	Größe [m]:	Gewicht [kg]:
Gewichtsschwankungen:		Beruf:
Menarchenalter:	Menopausenalter:	Zykluslänge:
Anzahl der Schwangerschaften:		Geburten:
Summe aller Stillzeiten [Monate]:		
Einnahmedauer hormoneller Antikonzeptiva u/o HRT [Jahre]:		
Knochenfrakturen [wann und Lokalisation]:		
Vorerkrankungen:	Gastrointestinal-Trakt: Schilddrüse: Nebenschilddrüse: Diabetes mellitus:	Lunge: Nieren: Epilepsie: Allergien:
Operationen v.a. an Brust, Uterus oder Ovarien:		
Bisherige Therapie mit:	Steroiden: Heparin:	Barbituraten: Chemotherapie:
Momentane Medikation:		
Familienanamnese bezüglich:	Brusttumore: Osteoporose:	
Nikotin [packyears]:		Alkohol:
Sport und körperliche Betätigung:		
Ernährungsgewohnheiten u. Nahrungsunverträglichkeiten:		
Brustbefund vor der Operation:		

2.6. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie des Klinikums der Universität Essen durchgeführt.

Dabei fand das statistische Auswertungssystem SAS [SAS Institute Inc. 1998] sowie das Statistikprogramm SPSS für Windows (Version 9.0) Verwendung.

Für die Aussage der statistischen Signifikanz eines gefundenen p-Wertes wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha \leq 0.05$ als Schwelle festgelegt. Die empirisch gefundenen p-Werte wurden deskriptiv genannt. Auf eine α -Adjustierung bei multiplen Tests wurde verzichtet.

Üblicherweise werden die Daten in Text und Diagrammen anhand von Mittelwert und Standardabweichung bzw. einfachem Standardfehler angegeben, der bei Normalverteilung einem 68%-Vertrauensbereich entspricht.

Da es sich bei unseren Daten zumeist um schiefe Verteilungen handelte, wurde der Median mit entsprechendem 68%-Vertrauensbereich (68%VB) angegeben, denn der Median ist im Gegensatz zum Mittelwert unabhängig von Ausreißern. Der 68%-Vertrauensbereich für den Median lässt sich unter Zuhilfenahme folgender Beziehung berechnen (n = Stichprobenumfang; h = auf ganze Zahl abgerundet):

$$h = (n - \sqrt{n} - 1) / 2$$

Ordnet man die n Einzelwerte der Stichprobe nach der Größe, dann stellen der Messwert x_h mit der Platzziffer h und der Messwert x_{n-h-1} mit der Platzziffer $n-h-1$ die untere und obere Schwelle des 68%-Vertrauensbereichs für den Median dar [Vertrauensbereiche für den Median; Sachs 1992].

In den Tabellen werden zusätzlich die häufig verwendeten Quartile Q_{25} und Q_{75} aufgeführt.

Folgende statistische Analysen finden in dieser Studie Verwendung [Sachs 1992]:

U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney

Da über Normalverteilung und Varianzenhomogenität aufgrund der zumeist kleinen Fallzahl eine Aussage nicht sinnvoll erscheint, wurden alle Gruppenvergleiche unabhängiger Stichproben mit dem weitgehend von Ausreißern unabhängigen und nicht auf Normalverteilung angewiesenen Rang-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney (U-Test) bzw. der Erweiterung für den Vergleich von mehr als zwei Gruppen nach Kruskal-Wallis (H-Test) durchgeführt. Für gepaarte Vergleiche wurde der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen angewandt.

Chi-Quadrat-Test

Zusammenhänge zwischen zwei nominal oder ordinalskalierten Variablen in Zwei- oder Mehrfachfeldertafeln wurden mit dem Chi-Quadrat-Test nach Brandt/Snedecor bzw. dem Trendtest nach Cochran analysiert.

Rangkorrelation nach Spearman

Die Korrelationen zwischen den Variablen wurden anhand des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman (r_s) berechnet, welcher im Gegensatz zum Korrelationskoeffizienten nach Pearson keine Normalverteilung voraussetzt und robust gegen Ausreißer ist.

Korrelationskoeffizienten über 0.9 wurden als sehr hohe, zwischen 0.7-0.9 als hohe, zwischen 0.5-0.7 als mittlere und zwischen 0.2-0.5 als geringe Korrelation bezeichnet.

2.7. Qualitätskontrolle

Um systematische Fehler zu vermeiden, wurden alle Messungen von dem selben Untersucher durchgeführt.

Zunächst wurde die Korrelation zwischen den Messergebnissen der rechten und der linken Ferse im Gesamtkollektiv untersucht.

Zur Überprüfung der Messpräzision führten wir folgenden Versuch durch:

Bei acht Probanden wurde innerhalb eines Zeitraumes von einem Monat die Messung an der selben Ferse wiederholt.

Innerhalb dieses Zeitraumes war keine signifikante Änderung der Knochenbeschaffenheit zu erwarten, so dass ausschließlich die Messpräzision des Gerätes getestet wurde.

Hierbei bestimmten wir bezüglich der Breitband-Ultraschall-Abschwächung (BUA), der Schalleitungsgeschwindigkeit (SOS) und des Stiffness-Index (SI) die Korrelation (r_s) zwischen Messung und Wiederholungsmessung.

Die mittleren Variationskoeffizienten (CV%) der Wiederholungsmessungen wurden anhand der nachfolgenden Formel errechnet und mit Literaturwerten verglichen.

$$\text{CV\%} = \text{Standardabweichung} / \text{Mittelwert} \times 100 \text{ [\%]}$$

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung des Gesamtkollektivs

3.1.1. Altersverteilung

Im Rahmen dieser Studie wurde die Knochendichte bei 229 Frauen im Alter zwischen 29 und 78 Jahren mittels Quantitativer Ultraschall-Osteodensitometrie bestimmt. Im Durchschnitt erwies sich die Mammakarzinomgruppe mit 56 Jahren als signifikant älter sowohl im Vergleich zur Gruppe mit benignen Tumoren (50 Jahre) als auch zur Gruppe der gesunden Probanden (52 Jahre). Für die statistischen Gruppenvergleiche wurde durch 1:1-Matching eine Altersadjustierung der Gruppen vorgenommen (siehe Kapitel 3.2.).

Die Gruppenaufteilung im Gesamtkollektiv wird in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tab. 3.1. Gesamtkollektiv (n=229)

	Kollektiv	n	Alter*
Gruppe 1	Patientinnen mit Mammakarzinom	84 (37%)	56 [46-62]
Gruppe 2	Patientinnen mit benignen Brusterkrankungen	96 (42%)	50 [42-60]
Gruppe 3	Gesundes Kontrollkollektiv	49 (21%)	52 [43-56]
		229 (100%)	

*Median [25.-75.-Perzentile]

3.1.2. Histologische Gruppenunterteilung

3.1.2.1. Gruppe mit benignen Erkrankungen der Brust

Nach sonographischem und/oder histologischem Befund wurden die in Tab.3.2. aufgeführten Diagnosegruppen gebildet. Da bei einigen Patientinnen mehrere Befunde zugleich gestellt wurden, überschreitet die Anzahl der Diagnosen diejenige der Patientinnen.

Die Prozentangaben beziehen sich auf die Patientenzahl (n=96).

Tab. 3.2. Häufigkeit benigner Befunde (incl. Mehrfachnennungen)

	n	%
Fibrös-zystische Mastopathie	83	86.5
Fibroadenom	21	21.9
Papillom	17	17.7
Inflammatorischer Pseudotumor	1	1
Phylloider Tumor	1	1
Lipoadenom	1	1
	124	

3.1.2.2. Gruppe mit malignen Erkrankungen der Brust

Die nachfolgende Tabelle beschreibt die diagnostizierten histologischen Untergruppen in unserer Mammakarzinomgruppe.

Tab. 3.3. Häufigkeit maligner Befunde (n=84)

	n	%
Duktal invasives Karzinom	46	54.8
Lobulär invasives Karzinom	19	22.6
Duktales Carcinoma in situ	9	10.7
Papilläres Karzinom	3	3.6
Tubuläres Karzinom	2	2.4
Medulläres Karzinom	2	2.4
Muzinöses Karzinom	1	1.2
Apokrines Karzinom	1	1.2
Morbus Paget der Mamille	1	1.2
	84	

3.1.3. Einteilung der Karzinomgruppe anhand der TNM-Klassifikation

3.1.3.1. Primärtumor (pT)

Die postoperative histopathologische Klassifikation der Größe des Primärtumors (pT) wird durch die Ausdehnung des invasiven Tumoranteils innerhalb des Gewebes definiert.

Tab. 3.4. Verteilung der Tumorausdehnung nach pT-Klassifikation (n=84)

		n (%)	SI*
pTis	Carcinoma in situ **	10 (11.9)	79 [72-90]
pT1	Tumorausdehnung 2 cm oder weniger	50 (59.5)	87 [76-94]
pT2	Tumor mehr als 2, aber nicht mehr als 5 cm	22 (26.2)	85 [73-95]
pT3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung	2 (2.4)	79 [75-83]
pT4	Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration von Haut oder Brustwand	0	-

* Median [25.-75. Perzentile]

** Neun Patientinnen mit duktalem Carcinoma in situ und eine Patientin mit Morbus Paget der Mamille bei intakter Basalmembran.

In der Gruppe der 84 Karzinompatientinnen liegt somit bei 74 Patientinnen ein invasives Tumorwachstum vor.

Bezogen auf die Knochendichte (SI) konnte kein statistisch relevanter Unterschied zwischen den Subgruppen nachgewiesen werden. Auch in der Korrelationsanalyse fand sich kein Zusammenhang zwischen dem Grad der Tumorausdehnung und der gemessenen Knochendichte.

3.1.3.2. Regionärer Lymphknotenbefall (pN)

Die pathologische Klassifikation erfordert die Resektion und Untersuchung zumindest der unteren axillären Lymphknoten (Level I). Hierbei werden üblicherweise 6 oder mehr Lymphknoten histologisch untersucht.

Ein supraklavikulärer, zervikaler, kontralateraler oder sternaler Lymphknotenbefall wird als Fernmetastase bewertet.

Tab. 3.5. Verteilung des regionären Lymphknotenbefalls nach pN-Klassifikation (n=84)

		n (%)	SI*
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	43 (51.2)	88 [76-92]
pN1	Metastasen in ein oder mehreren beweglichen ipsilat. axillären Lymphknoten	24 (28.6)	84 [74-90]
pN2	Metastasen in ipsilat. axillären Lymphknoten, untereinander o. an andere Strukturen fixiert	0	-
pN3	Metastasen entlang der Arteria mammaria interna	0	-
pNx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilt (incl. CIS)	17 (20.2)	-

* Median [25.-75. Perzentile]

Zwischen den Subgruppen lagen bezüglich der Knochendichte (SI) keine relevanten Unterschiede vor. Die Korrelationsanalyse fand keinen Zusammenhang zwischen dem Grad des Lymphknotenbefalls und der gemessenen Knochendichte.

3.1.3.3. Fernmetastasen (M)

Die M-Klassifikation beschreibt das Vorhandensein von Fernmetastasen, welche durch klinische und bildgebende Methoden und/oder histopathologisch identifiziert werden.

Tab. 3.6. Verteilung der Fernmetastasenbefunde nach M-Klassifikation (n=84)

		n (%)	SI*
M0	Keine Fernmetastasen nachgewiesen	44 (52.4)	88 [78-91]
M1	Fernmetastasen liegen vor	1 (1.2)	68
Mx	Vorhandensein von Fernmetastasen nicht beurteilt (incl. CIS)	39 (46.4)	83 [74-96]

* Median [25.-75. Perzentile]

Bezogen auf die Knochendichte (SI) lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen vor. In der Korrelationsanalyse konnte kein Zusammenhang zwischen dem Grad der Metastasierung und der gemessenen Knochendichte nachgewiesen werden.

3.1.4. Tumordifferenzierung und Rezeptorstatus

3.1.4.1. Tumorgrading (G)

Das Grading charakterisiert den Differenzierungsgrad und somit den Malignitätsgrad der tumorös veränderten Zellen. Das histopathologische Grading findet hier nur bei Patientinnen mit invasiven Karzinomen Verwendung.

Tab. 3.7. Verteilung der Tumordifferenzierung (n=84)

		n (%)	SI*
G1	gut differenziert	20 (23.8)	89 [81-93]
G2	mäßig differenziert	36 (42.9)	84 [74-94]
G3	schlecht differenziert	17 (20.2)	84 [73-98]
G4	undifferenziert	0	-
Gx	Differenzierungsgrad nicht bekannt (incl. CIS)	11 (13.1)	-

* Median [25.-75. Perzentile]

Zwischen den Subgruppen lagen bezüglich der Knochendichte (SI) keine statistisch relevanten Unterschiede vor. Auch in der Korrelationsanalyse fand sich kein Zusammenhang zwischen dem Differenzierungsgrad und der gemessenen Knochendichte.

3.1.4.2. Östrogenrezeptorstatus (ER+/ER-)

Der Steroidrezeptorstatus beim Mammakarzinom beschreibt die biologische Sensibilität der Tumorzellen gegenüber hormonellen Einflüssen. So besteht eine negative Korrelation hormonrezeptorpositiver Karzinome mit der Wachstumsgeschwindigkeit sowie mit der Differenzierung [Beck et al. 1994]. Der Nachweis erfolgt entweder biochemisch durch einen Radioimmunoassay oder immunhistochemisch.

In der Beschreibung unseres Patientinnenkollektivs werden östrogenrezeptorpositive (ER+) von östrogenrezeptornegativen (ER-) Karzinomen unterschieden. Bei drei Patientinnen mit invasivem Karzinom und bei den 10 Carcinoma in situ wurde der Rezeptorstatus nicht ermittelt (ERx).

Tab. 3.8. Verteilung der Östrogenrezeptoren (n=84)

	n (%)	SI*
ER + Östrogenrezeptorstatus positiv	19 (22.6)	85 [76-98]
ER - Östrogenrezeptorstatus negativ	52 (61.9)	85 [74-92]
ERx Rezeptorstatus nicht bestimmt (incl. CIS)	13 (15.5)	-

* Median [25.-75. Perzentile]

Bezüglich der Knochendichte (SI) lagen keine signifikanten Gruppenunterschiede vor. In der Korrelationsanalyse fand sich kein Zusammenhang zwischen dem Rezeptorstatus und der gemessenen Knochendichte.

3.2. Vergleich der altersadjustierten Gruppen

Da die Knochendichte signifikant mit dem Alter korreliert [Mazess 1982; Johnston et al. 1979 und Tab. 3.20], wurde für die statistischen Gruppenvergleiche bezüglich der Parameter der Knochendichte und der relevanten Einflussfaktoren eine Altersadjustierung durch 1:1-Matching der Karzinomgruppe mit der Kontrollgruppe vorgenommen. Nach Altersadjustierung stellten sich die drei Patientinnenkollektive folgendermaßen dar:

Tab. 3.9. Gruppenaufteilung nach Altersadjustierung (n=194)

	Kollektiv	n	Alter*
Gruppe 1	Patientinnen mit Mammakarzinom	49 (25%)	52 [44-56]
Gruppe 2	Patientinnen mit benignen Brusterkrankungen	96 (50%)	50 [42-60]
Gruppe 3	Gesunde Kontrollen	49 (25%)	52 [43-56]
		194 (100%)	

* Median [25.-75.-Perzentile]

Die nach Matching resultierende Karzinomgruppe zeigt bezüglich der Altersverteilung ebenfalls eine gute Übereinstimmung mit der Gruppe der benignen Brusterkrankungen. Dabei fanden sich im U-Test-Vergleich ausnahmslos p-Werte > 0.9 .

3.2.1. Ergebnisse der Ultraschallmessung

3.2.1.1. Breitband-Ultraschall-Abschwächung (BUA)

Tab. 3.10. BUA [dB/MHz]

	n	Median	68%VB	Q 25	Q 75
Karzinome	49	113	111 ; 115	109	119
Benigne	96	108.5	107 ; 110	102	116
Kontrollen	49	109	107 ; 111	105	117
	194				

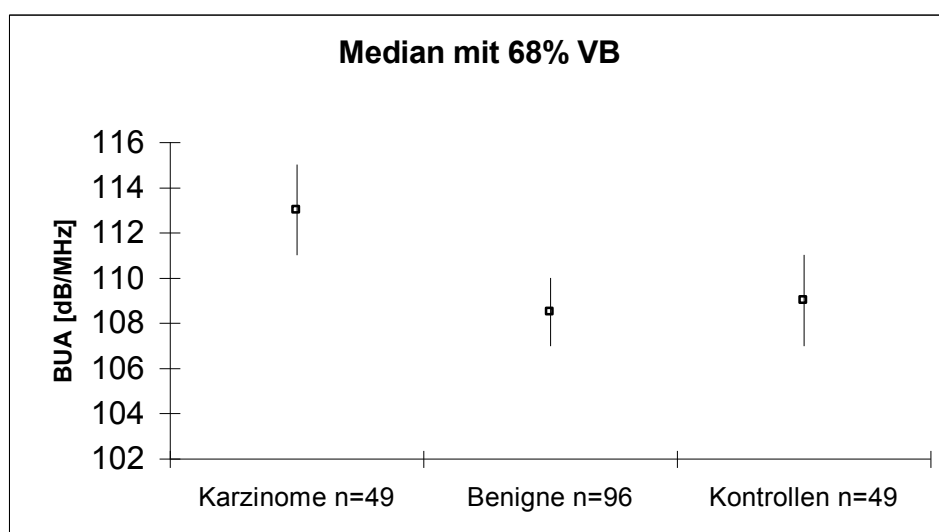
Karzinome ↔ Benigne: $p=0.003$

Karzinome ↔ Kontrollen: $p=0.004$

Benigne ↔ Kontrollen: $p=0.522$

Die Unterschiede zwischen der Karzinomgruppe und der Gruppe mit benignen Brustkrankungen sowie der Kontrollgruppe sind hoch signifikant. Zwischen der Gruppe mit benignen Brustkrankungen und der Kontrollgruppe liegt kein signifikanter Unterschied vor.

Abb. 3.1. BUA [dB/MHz]



3.2.1.2. Schalleitungsgeschwindigkeit (SOS)

Die Lage und Streuung der SOS-Werte der drei Gruppen werden in der nachfolgenden Tabelle sowie in der Abbildung 3.2. dargestellt.

Tab. 3.11. SOS [m/s]

	n	Median	68%VB	Q 25	Q 75
Karzinome	49	1546	1543 ; 1552	1533	1560
Benigne	96	1541.5	1538 ; 1546	1520	1564
Kontrollen	49	1542	1536 ; 1549	1522	1564
	194				

Karzinome ↔ Benigne: $p=0.33$

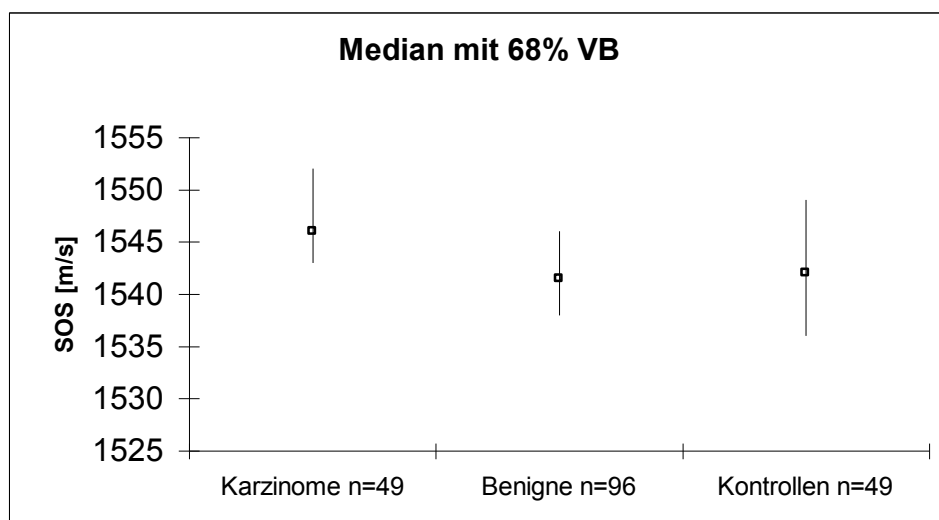
Karzinome ↔ Kontrollen: $p=0.54$

Benigne ↔ Kontrollen: $p=0.65$

Der SOS-Wert in der Karzinomgruppe weist den höchsten Median auf.

Die Ergebnisse der Gruppe mit benignen Brusterkrankungen und der Kontrollgruppe sind nahezu identisch. Alle Gruppenunterschiede sind nicht signifikant.

Abb. 3.2. SOS [m/s]



3.2.1.3. Stiffness-Index (SI)

Die Lage und Streuung der Ergebnisse des Stiffness-Index in den drei Gruppen werden in Tabelle 3.12. sowie in der Abbildung 3.3. wiedergegeben.

Tab. 3.12. Stiffness-Index (SI)

	n	Median	68%VB	Q 25	Q 75
Karzinome	49	89.0	86 ; 90	83.5	95.5
Benigne	96	85.0	82 ; 88	74.0	93.8
Kontrollen	49	85.0	83 ; 89	77.5	93.0
	194				

Karzinome ↔ Benigne: $p=0.063$

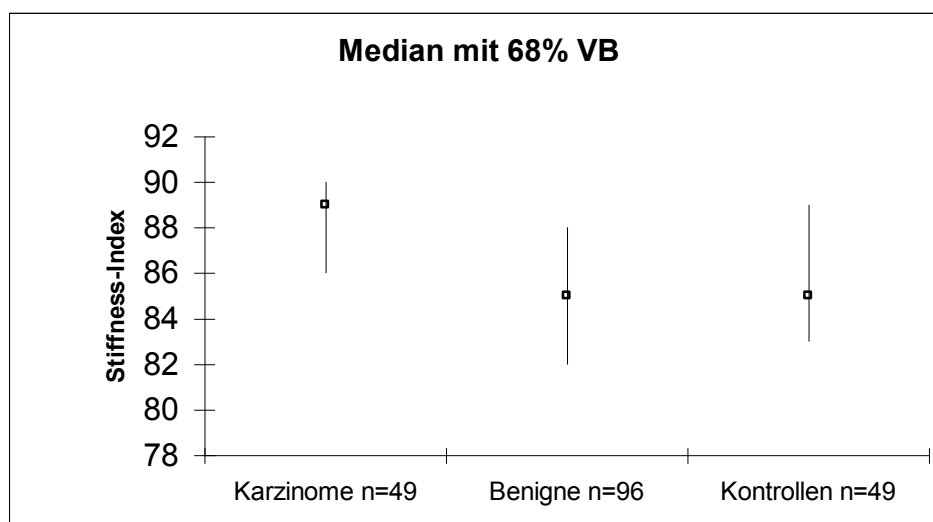
Karzinome ↔ Kontrollen: $p=0.228$

Benigne ↔ Kontrollen: $p=0.51$

Die Karzinomgruppe zeigt die höchsten Messergebnisse.

Alle Gruppenunterschiede erweisen sich als nicht signifikant, wobei der Unterschied zwischen der Karzinomgruppe und der Gruppe mit benignen Brusterkrankungen statistisch auffällig ist ($p=0.063$).

Abb. 3.3. Stiffness-Index (SI)



3.2.2. Gruppenvergleich bezüglich relevanter Einflussfaktoren

3.2.2.1. Body-Mass-Index (BMI)

Der BMI wurde anhand der folgenden Formel für jede Patientin errechnet:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht} / \text{Körpergröße}^2 \text{ [kg/m}^2\text{]}$$

Der BMI wies eine Spannweite von 28.8 auf, mit einem Minimum bei 17.8 [kg/m²] und einem Maximum bei 46.5 [kg/m²].

Tab. 3.13. BMI [kg/m²]

	n	Median	68%VB	Q 25	Q 75
Karzinome	49	23.7	22.2 ; 23.9	21	25.4
Benigne	96	23.2	22.9 ; 23.7	21.3	25.3
Kontrollen	49	24.3	23.7 ; 24.8	21.7	27.7
	194				

Karzinome ↔ Benigne: p=0.960

Karzinome ↔ Kontrollen: p=0.214

Benigne ↔ Kontrollen: p=0.069

Die Gruppenunterschiede sind nicht signifikant, wobei der Unterschied zwischen der Gruppe mit benignen Brusterkrankungen und der Kontrollgruppe im Grenzbereich liegt.

3.2.2.2. Menarchenalter

Das Menarchenalter wies eine Spannweite von 11 Jahren auf, wobei der früheste Menstruationsbeginn mit 9 Jahren sowie der späteste Menstruationsbeginn mit 20 Jahren in der Gruppe mit benignen Brusterkrankungen zu finden war.

In der nachfolgenden Tabelle zeigen sich anhand der Mediane, 68%-Vertrauensbereiche und Quartile keine Gruppenunterschiede.

Tab. 3.14. Menarchenalter [Jahre]

	n	Median	68%VB	Q 25	Q 75
Karzinome	49	13	13 ; 14	12	14
Benigne	96	13	13 ; 13.5	12	14
Kontrollen	49	13	13 ; 14	12	14
	194				

3.2.2.3. Menopausenalter

Das Menopausenalter wurde als das Alter definiert, in welchem die letzte natürliche Regelblutung stattfand; entsprechend einer Regelblutung, welche nicht durch Hormonersatztherapie (HRT) ausgelöst wurde.

Vom Gesamtkollektiv (n=194) befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung 123 Frauen (63.4%) in der Postmenopause.

In der Gruppe der Karzinompatientinnen waren 33 von 49 Frauen (67.3%), in der Gruppe mit benignen Brusterkrankungen waren 56 von 96 Frauen (58.3%), und in der Kontrollgruppe waren 34 der 49 Frauen (69.4%) postmenopausal.

Alle Gruppenunterschiede bezogen auf den prozentualen Anteil von postmenopausalen Frauen sind statistisch unauffällig (z.B.: Benigne ↔ Kontrollen: p=0.37 einseitig getestet).

Das Menopausenalter wies eine Spannweite von 32 Jahren auf, wobei die früheste Menopause bei 28 Jahren und die späteste Menopause bei 60 Jahren lag. Die früheste Menopause war in der Gruppe mit benignen Brusterkrankungen, die späteste Menopause war in der Gruppe der Karzinome zu finden.

Tab. 3.15. Menopausenalter [Jahre]

	n	Median	68%VB	Q 25	Q 75
Karzinome	33	47	46 ; 48	42	52
Benigne	56	49.8	49 ; 50	45	52
Kontrollen	34	46	45 ; 48	45	50
	123				

Der Unterschied zwischen den Benigen und den Kontrollen ist mit p=0.049 signifikant. Alle anderen Gruppenunterschiede sind statistisch unauffällig.

3.2.2.4. Anzahl der Geburten

Die Anzahl der Geburten variierte zwischen 0 und maximal 5 Geburten. Nulliparae waren in allen Gruppen vertreten. Die Patientin mit 5 Kindern entstammte der Karzinomgruppe.

In der Karzinomgruppe befanden sich 11 (22.4%) Nulliparae.

In der Gruppe der Frauen mit benignen Brusterkrankungen waren 27 (28.1%) Nulliparae, und in der Kontrollgruppe waren 11 (22.4%) Nulliparae. Die Gruppenunterschiede bezogen auf den prozentualen Anteil von Nulliparae sind statistisch unauffällig

(Benigne ↔ Karzinome oder Kontrollen: $p=0.55$ einseitig getestet).

Tab. 3.16. Anzahl der Geburten im Gruppenvergleich

	n	Median	68%VB	Q 25	Q 75
Karzinome	49	1	1 ; 1	1	2
Benigne	96	1	1 ; 2	0	2
Kontrollen	49	2	1 ; 2	1	2
	194				

Die Gruppenunterschiede bezogen auf die Anzahl der Geburten sind nicht signifikant.

Karzinome ↔ Benigne: $p=0.252$

Karzinome ↔ Kontrollen: $p=0.098$

Benigne ↔ Kontrollen: $p=0.565$

3.2.2.5. Gesamtstillzeit

Die Gesamtstillzeit jeder Frau wurde durch Summation ihrer Stillzeiten errechnet und in Monaten angegeben.

Die Gesamtstillzeit schwankte zwischen 0 und einem Maximum von 46 Monaten. Mütter, die nicht gestillt hatten, fanden sich in allen Gruppen. Die längste Gesamtstillzeit fand sich in der Gruppe mit benignen Brustkrankungen.

Im Gruppenvergleich wurde die Gesamtstillzeit nur auf die Anzahl der Mütter bezogen, um den Faktor der Nulliparität als Confounder auszuschließen.

In der Karzinomgruppe fanden sich 38 Mütter (77.6%).

In der Gruppe mit benignen Brustkrankungen fand sich 69 (71.9%), und in der Kontrollgruppe fanden sich 38 Mütter (77.6%).

Bezogen auf den Anteil der Mütter liegen keine signifikanten Gruppenunterschiede vor.

Tab. 3.17. Gesamtstillzeit [Monate]

	n	Median	68%VB	Q 25	Q 75
Karzinome	38	1.5	1 ; 3	0.5	6.8
Benigne	69	5	4 ; 6	2	11
Kontrollen	38	3.3	2.5 ; 6	0.9	15.3
	145				

Der Gruppenunterschied zwischen der Karzinomgruppe und der Gruppe mit benignen Brustkrankungen ist mit $p=0.007$ hoch signifikant.

Die Gruppenunterschiede zwischen der Karzinomgruppe bzw. der Gruppe mit benignen Brustkrankungen gegenüber der Kontrollgruppe sind mit $p=0.072$ respektive $p=0.629$ nicht signifikant.

3.2.2.6. Hormonersatztherapie (HRT) und HRT-Einnahmedauer

Die Anzahl der Patientinnen, welche eine Hormonersatztherapie erhalten hatten, wurde auf die Anzahl der Frauen bezogen, welche sich bereits in der Postmenopause befanden und in Prozent angegeben.

Von den 33 postmenopausalen Frauen der Karzinomgruppe hatten 23 Frauen (69.7%) eine HRT eingenommen. Von den 56 postmenopausalen Frauen in der Gruppe mit benignen Brusterkrankungen hatten 35 Frauen (62.5%), und in der Kontrollgruppe hatten 20 von 34 postmenopausalen Frauen (58.8%) HRT erhalten. Die diesbezüglichen Gruppenunterschiede sind nicht signifikant (z.B. Karzinome↔Kontrollen: $p=0.25$ einseitig getestet).

In der nachfolgenden Tabelle werden die Gruppenunterschiede bezogen auf die HRT-Einnahmedauer wiedergegeben.

Die durchschnittliche Einnahmedauer der HRT [Jahre] wurde ebenfalls auf die postmenopausalen Frauen bezogen.

Tab. 3.18. HRT-Einnahmedauer [Jahre]

	n	Median	68%VB	Q 25	Q 75
Karzinome	33	3	1 ; 5	0	10
Benigne	56	1.25	0.5 ; 4	0	8.75
Kontrollen	34	0.7	0 ; 3	0	5
	123				

Die Gruppenunterschiede bezüglich der HRT-Einnahmedauer sind nicht signifikant.

3.2.2.7. Östrogenexpositionszeit

Bei prämenopausalen Frauen wurde die Östrogenexpositionszeit als Differenz zwischen Alter und Menarchenalter definiert.

Die Östrogenexpositionszeit bei postmenopausalen Frauen ergab sich als Differenz zwischen Menopausenalter und Menarchenalter zuzüglich der entsprechenden Jahre, in denen eine Hormonersatztherapie stattgefunden hatte. In dieser Variable wurde folglich die Information aus Menarchenalter, Menopausenalter und Einnahmedauer von HRT zusammengefasst.

Die Östrogenexpositionszeit wies im Gesamtkollektiv eine Spannweite von 46 Jahren auf, mit einem Minimum von 16 Jahren und einem Maximum von 62 Jahren.

Tab. 3.19. Östrogenexpositionszeit [Jahre]

	n	Median	68%VB	Q 25	Q 75
Karzinome	49	36	33 ; 38	28.5	38
Benigne	96	34.8	34 ; 36	28.0	40
Kontrollen	49	33.1	32 ; 35	28.5	38
	194				

Die Gruppenunterschiede sind nicht signifikant.

Karzinome ↔ Benigne: $p=0.478$

Karzinome ↔ Kontrollen: $p=0.167$

Benigne ↔ Kontrollen: $p=0.454$

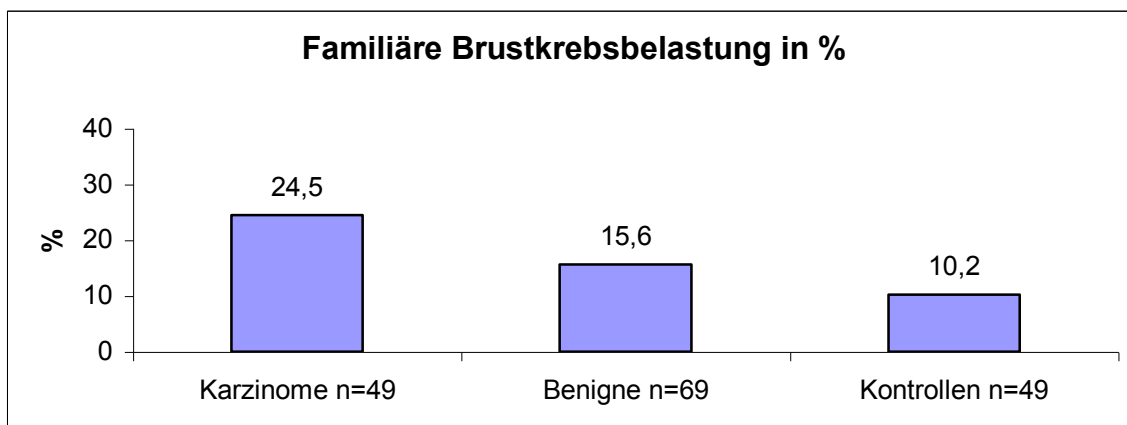
3.2.2.8. Familiäre Brustkrebsbelastung

Als eine familiäre Brustkrebsbelastung wurde die Erkrankung an einem Mammakarzinom bei Verwandten ersten Grades, also bei Mutter oder Schwester, definiert.

In der Karzinomgruppe hatten 12 von 49 Patientinnen (24.5%) eine familiäre Brustkrebsbelastung (95%-VB: 13; 39). In der Gruppe mit benignen Brusterkrankungen fanden sich 15 von 69 Frauen (15.6%) mit familiärer Belastung (95%-VB: 13; 33). Die Kontrollgruppe wies 5 von 49 Frauen (10.2%) mit familiärer Belastung auf (95%-VB: 3.4; 22).

Die Gruppenunterschiede sind nicht signifikant, wobei jedoch der Unterschied zwischen Karzinomgruppe und Kontrollgruppe nur knapp das Signifikanzniveau verfehlt ($p=0.053$ einseitig getestet).

Abb. 3.4. Familiäre Brustkrebsbelastung [%]



3.2.3. Korrelation der Knochendichte mit relevanten Einflussfaktoren

In der nachfolgenden Tabelle wird im Kollektiv der altersadjustierten Gruppen (n=194) der Zusammenhang zwischen den Messparametern (BUA, SOS und SI) und relevanten Einflussfaktoren auf Knochendichte und Brustkrebsrisiko dargestellt. Es werden der Korrelationskoeffizient nach Spearman (r_s) und der 2-seitige p-Werte angegeben.

Tab. 3.20. Korrelation der Messergebnisse mit relevanten Einflussfaktoren

	n	SI		SOS		BUA	
		r_s	p	r_s	p	r_s	p
Alter	194	-0.29	0.0001 **	-0.307	0.0001 **	-0.207	0.004 **
BMI	194	0.002	0.974	-0.099	0.171	0.121	0.092
Menarchenalter	194	-0.105	0.146	-0.096	0.184	-0.162	0.024 **
Menopausenalter	123	0.006	0.945	0.014	0.88	-0.052	0.566
Geburten	194	0.009	0.902	-0.046	0.521	0.08	0.27
Gesamtstillzeit	145	-0.013	0.875	-0.041	0.623	0.019	0.817
Einnahme von HRT	123	0.158	0.081	0.196	0.03 **	0.049	0.587
HRT – Einnahmedauer	123	0.103	0.259	0.079	0.387	0.071	0.433
Östrogen-expositionszeit	194	-0.101	0.161	-0.127	0.078	-0.051	0.478
Familiäre Karzinombelastung	194	0.16	0.026 **	0.103	0.153	0.162	0.024 **
Gruppenzugehörigkeit 1=CA, 2=Ben, 3=Kontr	194	-0.081	0.261	-0.039	0.592	-0.15	0.037 **

** statistisch signifikant

Das **Patientinnenalter** weist zu den Messergebnissen der BUA, der SOS und des Stiffness-Index eine negative Korrelation mit höchster Signifikanz auf. Je höher das Patientenalter, desto niedriger sind die Messergebnisse der Knochenfestigkeit.

Das **Menarchenalter** zeigt eine negative Korrelation mit den Messergebnissen der Knochenfestigkeit: Je niedriger das Menarchenalter, desto höher sind die Messergebnisse der Knochenfestigkeit. Bezogen auf den BUA-Wert ist die negative Korrelation signifikant.

Die **Einnahme von HRT** steht in einem signifikanten Zusammenhang mit dem SOS-Wert, und in statistisch auffälligem Zusammenhang mit dem Stiffness-Index. Es liegt bezüglich aller Messparameter ein positiver Zusammenhang vor: Frauen, die HRT einnehmen bzw. eingenommen hatten, haben eine höhere Knochenfestigkeit als Frauen ohne Hormonersatztherapie.

Die **Einnahmedauer von HRT** weist keine signifikante Korrelation zu den Messergebnissen auf. Rein deskriptiv lässt sich aber in allen Messparametern ein positiver Zusammenhang erkennen: Je länger die Einnahmedauer von HRT, desto höher sind die Messergebnisse der Knochenfestigkeit.

Bei der **familiären Karzinombelastung** liegt eine positive Korrelation mit der Knochenfestigkeit vor. Bezüglich des SI und der BUA ist diese Korrelation signifikant. Frauen mit familiärer Karzinombelastung haben eine höhere Knochenfestigkeit als Frauen ohne familiäre Belastung.

Die **Gruppenzugehörigkeit** zeigt einen negativen Zusammenhang zu allen Messparametern. Die Korrelation ist zur BUA signifikant ($p=0.037$). Je höher das Messergebnis der Knochenfestigkeit, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit zu der Gruppe der Karzinompatientinnen zu gehören und je niedriger das Messergebnis, desto größer die Wahrscheinlichkeit zu der Gruppe der gesunden Kontrollen zu gehören.

Der **BMI**, das **Menopausenalter**, die **Anzahl der Geburten**, die **Östrogenexpositionszeit** und die **Dauer der Gesamtstillzeit** zeigen keine statistisch signifikante Korrelation mit den Ultraschallmessergebnissen.

3.3. Ergebnisse der Qualitätskontrolle

3.3.1. Korrelation zwischen rechter und linker Ferse

Die Messergebnisse des Stiffness-Index von rechter und linker Ferse zeigten eine sehr hohe Korrelation im Gesamtkollektiv (n=229).

Der Korrelationstest nach Spearman ergab einen Korrelationskoeffizienten von $r_s=0.927$ ($p=0.0001$).

In der Literatur wird ein Korrelationskoeffizient von $r=0.80-0.93$ ($p=0.001$) angegeben [Hadjji et al. 2000].

Für statistische Berechnungen können demnach gleichermaßen die Messergebnisse der rechten oder der linken Ferse herangezogen werden.

In dieser Studie wurden bei allen statistischen Berechnungen die Messergebnisse der linken Ferse verwendet.

3.3.2. Präzision der Messmethode

Anhand von acht Probanden wurde eine Wiederholungsmessung der selben Ferse im Zeitraum von einem Monaten durchgeführt.

Nachfolgend werden der Korrelationskoeffizient nach Spearman (r_s) und der p-Wert (zweiseitig) angegeben:

BUA: $r_s=0.849$ $p=0.008$

SOS: $r_s=0.881$ $p=0.004$

Stiffness: $r_s=0.867$ $p=0.005$

Somit liegt eine gute Reproduzierbarkeit der Messergebnisse vor.

Die Herstellerfirma des verwendeten Ultraschall-Osteodensitometer gibt folgende, aus 22 veröffentlichten Studien errechneten, mittlere Variationskoeffizienten an [Lunar 1996]:

BUA [CV%]: 1.7, SOS [CV%]: 0.3 und SI [CV%]: 1.7.

In unserer Studie zeigen die Messwiederholungen am selben Individuum durchschnittliche Variationskoeffizienten, die bezogen auf BUA 1.6 %, bezogen auf SOS 0.4% und bezogen auf SI 2% des jeweiligen Messniveaus betragen.

Die Ergebnisse der Wiederholungsmessungen und deren Variationskoeffizienten [CV%] zeigen die Tabellen 3.21-23.

Tab. 3.21. Messwiederholungen der BUA

Proband Nr.	Messung 1	Messung 2	CV%
1.	108	106	1.32
2.	107	107	0.00
3.	119	118	0.59
4.	102	102	0.00
5.	106	109	1.97
6.	98	92	4.47
7.	103	102	0.69
8.	103	98	3.52
		Mittlerer CV%:	1.57

Tab. 3.22. Messwiederholungen der SOS

Proband Nr.	Messung 1	Messung 2	CV%
1.	1541	1548	0.34
2.	1515	1514	0.05
3.	1579	1594	0.67
4.	1549	1570	0.95
5.	1562	1557	0.23
6.	1509	1508	0.05
7.	1552	1542	0.46
8.	1528	1530	0.09
		Mittlerer CV%:	0.35

Tab. 3.23. Messwiederholungen des Stiffness-Index (SI)

Proband Nr.	Messung 1	Messung 2	CV%
1.	83	84	0.85
2.	75	75	0.00
3.	101	105	5.75
4.	82	88	4.99
5.	88	88	0.00
6.	67	64	3.24
7.	83	80	2.60
8.	76	74	1.89
		Mittlerer CV%:	2.04

Die Präzision unserer Ergebnisse ist folglich gut vergleichbar mit den Angaben aus der Literatur, und spiegelt somit eine korrekte und reproduzierbare Durchführung unserer Messungen wider.

4. Diskussion

4.1. Zusammenhang zwischen malignen Brustkrankungen und der Knochendichte

Osteoporose und proliferative Brustkrankungen gehören zu den häufigsten Erkrankungen der Frau und haben einen erheblichen Einfluss auf deren Lebensqualität und Lebenserwartung. Zu den bekannten Risikofaktoren für Brustkrebs zählen die familiäre Disposition, frühe Menarche, späte Menopause, Adipositas und Nulliparität bzw. hohes Alter bei der ersten Geburt [Ebeling 1990, Collaborative group on hormonal factors in breast cancer 1997]. Für die meisten dieser Risikofaktoren wird ein direkter bzw. indirekter Zusammenhang mit der endogenen bzw. exogenen Östrogenexposition angenommen [MacMahon et al. 1973], welche eine mitogene Stimulation des Brustdrüsenepithels bewirken kann [Kelsey 1993]. Der Nachweis des Einflusses von Östrogen auf die Brustkrebsentstehung ist schwierig, da Spiegelmessungen in Blut oder Urin viele methodische und logistische Probleme beinhalten. Die Östrogenspiegel schwanken zyklusabhängig, und der einmalige Nachweis einer Östrogenkonzentration macht keine sichere Aussage über die kumulative Östrogenexposition einer Frau [Anttila et al. 1991, Plymate et al. 1985, McIntosh et al. 1980]. Zusätzlich sind die exogenen Hormonzufuhren, zum Beispiel durch Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie (HRT), zu berücksichtigen [Bernstein et al. 1993]. Im Blut messbare Östrogenspiegel müssen nicht mit den biologischen Wirkungen an den Geweben oder der Brust übereinstimmen [Cauley et al. 1996], da Östrogen teilweise durch Komplexbildung mit Bindungsproteinen (Steroidhormon-bindende-Proteine, SHBG) neutralisiert wird. Die lange Latenzzeit zwischen Initiation und Tumornachweis macht es darüber hinaus schwierig, den Einfluss der Östrogene auf die Genese von Mammakarzinomen zu eruieren [Adami et al. 1990].

Neben den Wirkungen auf das Brustdrüsengewebe wird den Östrogenen auch ein entscheidender osteoprotektiver Einfluss auf die Regulation des Knochenstoffwechsels zugeschrieben. Hierbei stehen direkte rezeptorvermittelte Wirkungen auf Osteoblasten und Osteoklasten sowie indirekte Wirkungen über die Produktion von Zytokinen und weiteren Mediatoren z.B. Insulin-like-growth-factor 1 (IGF 1), Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) und den Tumor-Necrosis-Factor (TNF) im Vordergrund [Horowitz 1993]. Insgesamt werden ca. 75% des postmenopausalen Knochenmasseverlustes dem physiologischen Östrogenmangel zugeschrieben [Nilas et al. 1987]. Auf der anderen Seite lässt sich der Knochenabbau durch exogene Östrogenzufuhr wirksam unterdrücken [Cauley et al. 1995, Lindsay 1993].

Aufgrund des gemeinsamen Stoffwechselfenominators, dem Östrogen, besteht schon seit langem der Verdacht, dass zwischen Knochendichte und Mammakarzinom eine Verbindung besteht [Fentiman et al. 1993]. Dabei könnte die Knochendichte einen Marker darstellen, welcher die Langzeitöstrogenbelastung einer Frau widerspiegelt [Cauley et al. 1996].

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass Patientinnen mit Mammakarzinomen aufgrund von erhöhten endogenen Östrogenspiegeln bzw. durch eine längere Östrogenexpositionszeit eine höhere Knochenmasse aufweisen [Adami et al. 1990]. Die Ergebnisse unserer Studie unterstützten diese Hypothese, da wir unter Verwendung der Quantitativen Ultraschall-Osteodensitometrie nach Altersadjustierung eine signifikant erhöhte Breitband-Ultraschallabschwächung (BUA), entsprechend einer vermehrten Knochendichte bei Patientinnen mit Mammakarzinom im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachweisen konnten ($p < 0,004$). Dieser Unterschied zeigte sich ebenfalls im Vergleich zwischen den Gruppen mit malignen und benignen proliferativen Brustkrankungen ($p < 0,003$). In Bezug auf die Schalleitungsgeschwindigkeit (SOS) und den Steifigkeitsindex (SI) wies die Karzinomgruppe zwar jeweils die höchsten Mediane auf, jedoch erreichten die Unterschiede nicht die Signifikanz auf dem geforderten Niveau.

In der Vergangenheit wurde der Zusammenhang zwischen Brustkrebs und Knochendichte bereits an einer limitierten Zahl von Studien untersucht und kontrovers diskutiert. So konnte eine Kohorten-Studie anhand der Daten des schwedischen Brustkrebsregisters bei 9673 Frauen mit Mammakarzinom keine erniedrigte Inzidenz für Schenkelhalsfrakturen nachweisen [Adami et al. 1990]. Eine Untersuchung von Utz et al. an 235 Frauen mit Mammakarzinom und einer gleich großen Anzahl von altersentsprechenden Kontrollen wies ebenfalls keinen Gruppenunterschied bezüglich osteoporosebedingter Frakturen auf [Utz et al. 1987]. Im Gegensatz dazu zeigte eine größere Anzahl von neueren und zumeist prospektiv durchgeführten Untersuchungen einen positiven Zusammenhang zwischen Knochendichte und Brustkrebsrisiko. So konnte in einer prospektiven Kohorten-Studie an 17823 mit osteoporosebedingter Hüftfraktur ein um 16% erniedrigtes Brustkrebsrisiko ermittelt werden [Persson et al. 1994]. Eine andere prospektive Studie an 677 Frauen mit osteoporosebedingter distaler Radiusfraktur wies ein um 46% erniedrigtes Brustkrebsrisiko im Vergleich zur Normalbevölkerung nach [Olsson et al. 1992].

Ein Kritikpunkt und eine mögliche Erklärung für die aufgezeigten Diskrepanzen könnte die Messung der Frakturen darstellen, welche erst spät im Verlauf der progredienten Knochendichteminderung auftreten. Neben der Östrogenexposition kann eine Fraktur durch eine Vielzahl von schwierig adjustierbaren Variablen (z.B. Mineral-/Vitaminaufnahme, Osteometabolismus, Trainingszustand) beeinflusst werden. Gerade bei Mammakarzinomen finden sich gehäuft Skelettmetastasen, welche durch pathologische Fraktur eine Verfälschung der Studienergebnisse bewirken könnten.

Vergleichbar zu der vorliegenden Untersuchung wurde in der ‚Study of osteoporotic fractures‘ (SOF) anstelle der Frakturrenzahl die Knochendichte gemessen. Dabei wurden 6854 postmenopausale Frauen prospektiv mittels der radiologischen Verfahren Single-Photonen-Absorptiometrie (SPA) sowie Dual-Energie-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA) untersucht, und es zeigte sich bei Erhöhung der Knochendichte um eine Standardabweichung eine Risikoerhöhung für Brustkrebs um 30-50%.

Zusätzlich wiesen Frauen, deren Knochendichte oberhalb der 75er Perzentile lag, gegenüber Frauen, deren Knochendichte unterhalb der 25er Perzentile lag, ein um 2-2,5-fach erhöhtes Brustkrebsrisiko auf [Cauley et al. 1996]. Zhang et al führten im Rahmen der Framingham-Studie an 1373 postmenopausalen Frauen eine Knochendichtemessung mittels postero-anteriorer Radiographie durch und zeigten bei Frauen in der höchsten Quartile der Knochendichte eine 3,5-fache Erhöhung des Brustkrebsrisikos im Vergleich zu Frauen in der untersten Quartile [Zhang et al. 1997]. Auch in einer Studie, welche die Knochendichte durch Quantitative Ultraschall-Osteodensitometrie (QUS) am Os calcaneus bei 148 Patientinnen mit histologisch gesichertem Mammakarzinom bestimmte, wiesen die Patientinnen signifikant höhere Ultraschallmessergebnisse der Knochendichte im Vergleich zu gesunden Frauen auf [Hadji et al. 1999].

Obwohl der pathophysiologische Zusammenhang von Osteoporose bzw. Knochendichte und Mammakarzinom durch die modulatorische Wirkung endogener Steroidhormone bzw. des Östrogens auf den Knochenstoffwechsel sowie auf das Brustdrüsenepithel elegant erscheint, konnte bisher keine der o.g. Untersuchungen einen eindeutigen Beweis für diese Annahme erbringen. Da beide Erkrankungen eine inverse Korrelation aufweisen, wird die therapeutische Entscheidung zur Osteoporoseprophylaxe oder -therapie mittels Hormonsubstitution (z.B. postmenopausal im Rahmen der HRT) zumindest bei Patientinnen mit erhöhtem Risikoprofil für ein Mammakarzinom erschwert.

Interessant in diesem Zusammenhang erscheint die Beobachtung, dass das partielle Anti-Östrogen Tamoxifen neben einer Risikoreduktion und Wachstumsverlangsamung des Brustkrebses auch einen osteoprotektiven Effekt aufweist [Wright et al. 1994, Ward et al. 1993, Love et al. 1992]. So konnte eine Studie eine Zunahme der postmenopausalen Knochendichte sowie eine Antagonisierung einer glukokortikoidinduzierten Osteoporose unter Behandlung mit Tamoxifen (20mg/d) zeigen [Fentiman et al. 1992].

4.2. Zusammenhang zwischen benignen Brustkrankungen und der Knochendichte

Im Gegensatz zu allen bisher publizierten Studien zur Knochendichte wird in der vorliegenden Studie neben malignen Brustkrankungen auch die zahlenmäßig größere Gruppe der benignen proliferativen Brustveränderungen untersucht. Dabei wiesen die Ergebnisse unserer Studie keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Knochendichte von Patientinnen mit benignen Brustkrankungen und gesunden Kontrollen auf. Im Gegensatz dazu zeigte sich die Knochendichte der Karzinompatientinnen sowohl gegenüber den Patientinnen mit benignen Brustkrankungen als auch gegenüber den gesunden Kontrollen bezüglich einiger Messparameter signifikant erhöht.

Benigne und maligne Brustkrankungen unterscheiden sich in einigen wesentlichen Charakteristika, weshalb in der Literatur kontrovers diskutiert wird, ob beide Erkrankungen der gleichen Pathogenese unterliegen oder ob zumindest bei Subgruppen der benignen Tumoren eine unterschiedliche Ätiologie zugrunde liegt [Duffy et al. 1983, Soini et al. 1981, Cole et al. 1978]. Während die Häufigkeit der Karzinome beispielsweise einen kontinuierlichen Anstieg mit zunehmendem Alter aufweist, erreicht die Inzidenz der benignen Brustkrankungen mit dem 45. Lebensjahr ihren Gipfel und fällt danach stark ab. Während es sich bei malignen Erkrankungen um monoklonale Proliferationen von Drüsenzellen handelt, sind bei den meisten benignen Erkrankungen der Brust verschiedene Zelllinien, entsprechend den unterschiedlichen Gewebestrukturen der Brust (Fettgewebe, Bindegewebe, Drüsengewebe) beteiligt [Harris et al. 1987, Wang et al. 1985].

Auch bezüglich einiger Risikofaktoren unterscheiden sich benigne von malignen Brustkrankungen deutlich: So ist eine vermehrte Adipositas sowie die Einnahme von oralen Kontrazeptiva, im Gegensatz zu den malignen Erkrankungen, für die benignen Brustveränderungen protektiv. Eine späte Menarche bedeutet hingegen für die benignen Erkrankungen einen Risikofaktor, während sie bei malignen Erkrankungen einen günstigen Prognoseparameter darstellt [Cole et al. 1978].

Während insbesondere die charakteristische Altersverteilung der benignen Brustveränderungen eine hormonale Abhängigkeit unterstreicht, wird die alleinige Rolle des Östrogens bei der Entstehung benigner Brusterkrankungen durch die Unterschiede der Risikofaktoren in Frage gestellt. Tatsächlich wird die Entwicklung, Ausreifung und Erhaltung der verschiedenen Brustgewebe neben Östrogen wesentlich durch Progesteron erreicht [Schindler 1989].

Die optimale morphologische Ausdifferenzierung des Brustdrüsengewebes scheint dabei einen ausgewogenen Synergismus von Östrogenen und Gestagenen zu bedingen. So sind an der Entwicklung von gutartigen Brusterkrankungen eine Reihe endokriner Fehlsteuerungen beteiligt :

Während von verschiedenen Untersuchern bei benignen Brusterkrankungen ein normwertiger [Wang et al. 1985] oder erhöhter [Mauvais-Jarvis et al. 1982] Östrogenspiegel gemessen wurde, konnte eine Erniedrigung der Steroidhormon-bindenden-Proteine nachgewiesen werden [Berta et al. 1983]. So konnte ein signifikant höherer Anteil von ungebundenem Plasma-Östradiol bei Frauen mit gutartigen Brusterkrankungen gefunden werden [Reed et al. 1983]. Da nur der freie Östrogenanteil eine zelluläre Wirkung entfaltet, resultiert durch den erhöhten Anteil von nichtproteingebundenem Östradiol bei benignen Brusterkrankungen trotz systemischer Normwerte ein relativ vermehrter zellulärer Östrogenstimulus.

Ein relativ vermehrter Östrogenstimulus kann aber auch durch einen Progesteronmangel hervorgerufen werden. Bereits 1941 wurde auf die wichtige Rolle eines Progesteronmangels bei der Entstehung gutartiger Brusterkrankungen hingewiesen [Bucher et al. 1941]. Dies wurde 1974 auch von Sherman und Korneman postuliert [Sherman et al. 1974] und später von der Arbeitsgruppe um Mauvais-Jarvis und auch Anderen weiter verdeutlicht. Dabei wurde gezeigt, dass Plasma-Progesteron in der Corpus luteum Phase sowohl bei Mastodynie als auch bei Zysten, Fibroadenomen und fibrozystischen Veränderungen signifikant vermindert ist [Sitruk-Ware et al. 1987, Ayers et al. 1983, Mauvais-Jarvis et al. 1982].

Die Bedeutung des Progesterons bei benignen Brusterkrankungen wird durch mehrere Untersuchungen bestätigt, welche einen Rückgang dieser Läsionen bei hormoneller Empfängnisverhütung aufzeigen, sofern diese einen Gestagenanteil enthält. Die exogene Zufuhr von Östrogenen allein wies keinen derartigen Effekt auf [Brinton et al. 1981, Mauvais-Jarvis et al. 1979, Royal College Study 1977]. Weiterhin wurde von einigen Untersuchern bei gutartigen Brusterkrankungen eine Erhöhung der Prolaktinspiegel nachgewiesen [Vorherr 1986, Wang et al. 1985, Walsh et al. 1984], welches eine Supprimierung der Progesteronbiosynthese, eine Entdifferenzierung der terminalen Gangabschnitte sowie eine Erhöhung der Östrogenrezeptorzahl an der weiblichen Brust bewirkt [Mauvais-Jarvis et al. 1979].

Zusammenfassend wird für benigne Brusterkrankungen eine normale bis relativ erhöhte Östrogenexposition bei verminderter Progesteronexposition postuliert. Diese Befunde lassen interessante Rückschlüsse auf die Auswirkungen am Knochen zu, dessen Dichte nach heutigem Wissensstand wesentlich durch die Wirkung von Steroidhormonen mitbestimmt wird. Dieses Erkenntnis wird gestützt durch das Auftreten einer postmenopausalen Osteoporose sowie der prophylaktischen Potenz exogen zugeführter Östrogene. Der Wirkmechanismus der Steroide auf den Knochen ist komplex und bis heute nicht vollständig aufgeklärt. Die Aktivierung der Osteoklasten scheint über ein Netzwerk von Zytokinen gesteuert zu werden, welche von Osteoblasten, Stromazellen und Blutmonophilen ausgeschüttet werden. Dabei scheint den Interleukinen-1 (IL-1) und -6 (IL-6), dem Tumor-Necrosis-Factor alpha (TNF- α) [Ziegler et al. 1995, Horowitz 1993] sowie dem Insulin-like-growing-faktor I/II [Langlois et al. 1998] besondere Bedeutung zuzukommen. Weiterhin scheint das Recruitment von Osteoklasten über die Ausreifung undifferenzierter Vorläuferzellen des Knochenmarkes eine wichtige Rolle zu spielen. Diese werden wiederum durch Mediatoren wie Makrophagen-Kolonie-Stimulierende Faktoren (M-CSF), Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierende Faktoren (GM-CSF) sowie IL-6 stimuliert [Horowitz 1993].

Steroide greifen hemmend in diese Regulationsnetzwerke ein, wobei das Östrogen die stärkste Wirksamkeit auf den weiblichen Knochenstoffwechsel aufweist. Aber auch Androgenen [Buchanan et al. 1988] sowie Gestagenen wird eine Bedeutung beigemessen. Klinisch beschreiben einige Untersucher für postmenopausale Frauen einen nachweislich osteoprotektiven Effekt durch exogen zugeführtes Progesteron, bereits bei alleiniger Gabe [Belaisch et al. 1993], sowie einen deutlich additiven Effekt bei einer Kombinationstherapie aus Progesteron und Östrogen [Christiansen et al. 1985, Christiansen et al. 1981]. Diesen klinischen Befunden entspricht der laborchemische Nachweis einer Supprimierung der osteoblastären IL-6 [Horowitz 1993] sowie IL-1-Ausschüttung [Ziegler et al. 1994] durch Progesteron.

Wie oben aufgeführt scheint der Östrogenspiegel bei Patientinnen mit benignen Brusttumoren, im Gegensatz zu den Karzinompatientinnen, normal bis relativ erhöht zu sein. Weiterhin weisen die Patientinnen mit benignen Brusttumoren eine erniedrigte Progesteronexposition auf, woraus am Knochen, invers zu den Beobachtungen bei Mammakarzinomen, eine eher verminderte Osteoklastensuppression resultiert. In Bezug auf den Knochen ist daher für Frauen mit benignen Brustkrankungen keine erhöhte Dichte zu postulieren. Diese Hypothese wird durch die Ergebnisse unserer Studie unterstrichen, welche keinen Unterschied zwischen der Knochendichte von Frauen mit benignen Brustkrankungen und gesunden Kontrollen aufweisen. Im Gegensatz dazu zeigt sich die Knochendichte der Karzinompatientinnen sowohl gegenüber den Frauen mit benignen Brustkrankungen als auch gegenüber den gesunden Kontrollen in einigen Messparametern signifikant erhöht.

Diese Befunde zeigen eine protektive Wirkung von Progesteron sowohl bei der Entstehung benigner Brustkrankungen als auch bei osteoporotischen Knochenveränderungen an. Dadurch wird die Bedeutung einer exogenen Progesteronzufuhr, z.B. durch Kombination mit Östrogenen im Rahmen der hormonalen Kontrazeption oder HRT weiter unterstrichen.

4.3. Einfluss- und Risikofaktoren für proliferative Brusterkrankungen in Korrelation zur Knochendichte

Die in der Literatur beschriebenen, teilweise divergenten Ergebnisse zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Mammakarzinom und Knochendichte könnten durch die unterschiedliche Berücksichtigung von Einflussfaktoren auf beide Erkrankungen zurückführbar sein. Auch der hier angestellte Vergleich zwischen benignen Brusterkrankungen und der Knochendichte könnte von derartigen Einflussfaktoren belastet sein. Während inzwischen für maligne Brusterkrankungen zahlreiche Einfluss- und Risikofaktoren benannt und an großen Kollektiven evaluiert wurden, finden sich für die Gruppe der benignen Brusterkrankungen unzureichend verlässliche und teilweise widersprüchliche Angaben. Es sollen daher im folgenden Abschnitt die wichtigsten, heute für proliferative Brusterkrankungen anerkannten Einflussfaktoren anhand unseres Patientengutes untersucht und deren möglicher Einfluss auf unsere Messergebnisse diskutiert werden.

Mit zunehmendem **Alter** findet sich für das Mammakarzinom eine kontinuierlich steigende Inzidenz [Guski et al. 1991, Bässler et al. 1989, Sauer 1989], während für die benignen Brusterkrankungen ein Anstieg nur bis zum 45. Lebensjahr, gefolgt von einem raschen Abfall, beobachtet wird [Harris et al. 1987, Wang et al. 1985]. Diese Angaben werden durch unser Studienkollektiv bestätigt, wobei die Karzinompatienten mit 56 Jahren ein deutlich höheres Durchschnittsalter als die Frauen mit benignen Brusterkrankungen mit durchschnittlich 50 Jahren aufwiesen. Das Alter stellt jedoch einen wesentlichen Einflussfaktor auf die Knochendichte dar. Auch in unserer Studie konnte eine hochsignifikant inverse Korrelation zwischen Alter und Knochendichte nachgewiesen werden ($p < 0.0001$), weshalb wir durch 1:1-Matching eine Adjustierung dieses Parameters vornahmen.

Mit steigendem **Gewicht** bzw. **Body-Mass-Index (BMI)** nimmt das Risiko für eine maligne Brusterkrankung zu. Übergewichtige weisen ein 2-3-fach höheres Brustkrebsrisiko gegenüber Normgewichtigen auf [Miller et al. 1986, De Waard 1983]. Eine gegenteilige Beziehung, nämlich eine sinkende Inzidenz mit zunehmendem Gewicht, wird für die benignen Brusterkrankungen und hier für alle Altersstufen und histologische Subgruppen postuliert [Brinton et al. 1992, Parazzini et al. 1984, Cole et al. 1978]. In unserem Kollektiv konnten wir keine relevanten Gruppenunterschiede bezüglich des Gewichtes bzw. BMI aufzeigen. Während kausal für die Malignomgruppe zunehmende Östrogenspiegel und -expositionsdosen aufgrund einer vermehrten Konversion von Androstenedion, einem adrenalen Androgen, zu Östrogenen durch das Fettgewebe angenommen werden [Kuller 1995, Reed et al. 1983], ist die Ursache der Risikoreduktion für benigne Brusterkrankungen weiterhin ungeklärt.

Die Knochendichte wird durch ein zunehmendes Gewicht erhöht, welches ebenso wie eine vermehrte Mobilität, aufgrund der mechanischen Beanspruchung, einen vermehrten Reiz zum Knochenaufbau darstellt [Cummings et al. 1995, Farmer et al. 1989, Kreiger et al. 1982].

Ein frühes **Menarchenalter** wird zu den Risikofaktoren für Brustkrebs gezählt, da bei einer frühen Menarche die Einflusdauer des Östrogens auf die Brustdrüse verlängert wird [Talamini et al. 1996, Ravnihar et al. 1971]. Dieser Zusammenhang konnte in keiner Studie für benigne Brusterkrankungen nachvollzogen werden [Nomura et al. 1977, Kelsey et al. 1974, Sartwell et al. 1973]. Eine Studie an 678 Patientinnen mit benignen Brusterkrankungen konnte sogar eine umgekehrte Korrelation, nämlich ein erhöhtes Risiko bei spätem Menarchenalter nachweisen [Cole et al. 1978]. Die Kausalität könnte in der verspäteten regulatorischen Einflussnahme des Progesterons auf die Ausdifferenzierung des Brustdrüsenkörpers bestehen.

In unserer Studie konnten keine Gruppenunterschiede bezüglich des Menarchenalters nachgewiesen werden; der Median liegt für alle Gruppen bei 13 Jahren und befindet sich damit in Übereinstimmung mit dem für Deutschland ermittelten Durchschnittswert von 12.7 Jahren [Taubert 1998]. Bezüglich der Knochendichte lies sich in unserer Studie eine negative Korrelation erkennen ($p=0.024$ für BUA). Dies stimmt mit den Angaben in der Literatur überein, wobei die verlängerte Östrogenexpositionszeit für eine vermehrte Mineraleinlagerung in den Knochen verantwortlich gemacht wird [Fox et al. 1993].

Eine Erhöhung des **Menopausenalters** wird zu den Risikofaktoren für Brustkrebs gezählt, da hierdurch eine Verlängerung der Östrogenexpositionszeit resultiert [Rautalahti et al. 1993, De Stavola et al. 1993]. In unserer Studie fand sich kein relevanter Gruppenunterschied gegenüber den Kontrollen.

Auch bei den benignen Brustkrankungen stellt ein erhöhtes Menopausenalter einen deutlichen Risikofaktor dar [Brinton et al. 1981, Cole et al. 1978]. Dieser Zusammenhang erscheint bei bekanntem rapiden Abfall der Inzidenz nach der Menopause erwartungsgemäß. In der vorliegenden Studie zeigt sich in der Gruppe mit benignen Brustkrankungen ein signifikant höheres mittleres Menopausenalter im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p<0.05$). Da das Menopausenalter mit der Knochenfestigkeit positiv korreliert [Richelson et al. 1984, Lindsay et al. 1980], könnte dieser Gruppenunterschied ein möglicher Confounder der Messergebnisse gewesen sein. Die Korrelationsanalyse unserer Studie ergab jedoch keinen Zusammenhang zwischen Menopausenalter und Knochenfestigkeit, sodass auf eine Adjustierung dieses Parameters verzichtet werden konnte.

Eine zunehmende **Geburtenzahl** wird sowohl für Karzinome [Albrektsen et al. 1995, Brinton et al. 1992] als auch für benigne Brustveränderungen in der überwiegenden Anzahl von Studien als risikoreduzierender Parameter angegeben, während Nulliparität als Risikofaktor eingestuft wird [Minami et al. 1998, Schindler 1989, Ravnihar et al. 1979, Cole et al. 1978, Nomura et al. 1977]. Die Verteilung in unserem Studienkollektiv bestätigt rein deskriptiv diese Hypothese, wobei auf die Gruppen der Patientinnen mit benignen und malignen Brusterkrankungen durchschnittlich nur eine Geburt entfiel, während die Kontrollgruppe durchschnittlich 2 Geburten aufwies. Kausal könnte, trotz erhöhter Östrogenspiegel während der Schwangerschaft, die zu beobachtende Risikominderung durch eine vermehrte Reifung und Differenzierung des Brustdrüsenkörpers erklärt werden. Die mit der Reproduktion einhergehende vermehrte Gestagenproduktion könnte zudem den für benigne Brusterkrankungen postulierten Progesteronmangel temporär ausgleichen. Die Ergebnisse unserer Korrelationsanalyse zeigen keinen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Geburten und der Knochenfestigkeit auf, wenngleich in der Literatur eine geringe Anzahl von Schwangerschaften als Risikofaktor für Osteoporose eingestuft wird [Utz et al. 1987, Cummings et al. 1985].

Die **Gesamtstillzeit** wird in der Literatur als möglicher Einflussfaktor für Brustkrebs unterschiedlich bewertet. Während eine verlängerte Gesamtstillzeit in einer Studie an 349 Mammakarzinompatientinnen als protektiv bewertet wurde [Romieu et al. 1996], fanden andere Autoren keine [MacMahon et al. 1970] oder eine gegenteilige Korrelation [Hadji et al. 1999]. Für benigne Brusterkrankungen wird eine Risikoreduktion bei Verlängerung der Stillzeit angegeben [Schindler 1989]. In unserem Kollektiv wies die Karzinomgruppe die niedrigste Gesamtstillzeit auf, welche gegenüber der Gruppe mit benignen Brusterkrankungen signifikant reduziert war ($p=0.007$). Kausal könnte, vergleichbar zur Geburtenzahl, die vermehrte Ausreifung und Differenzierung des Brustdrüsenkörpers während der Laktation diese Risikoreduktion für maligne und benigne Brusterkrankungen bedingen.

In unserer Korrelationsanalyse konnte kein Zusammenhang zwischen Gesamtstillzeit und Knochendichte festgestellt werden. Dies stimmt mit den Angaben in der Literatur überein, wonach das Stillen zwar zu einer temporären Reduktion der Knochenmasse führt, welche jedoch ein Jahr später nicht mehr nachweisbar ist [Sowers et al. 1993]. So zeigen Frauen die gestillt haben, auch kein erhöhtes Hüftfrakturrisiko in der Postmenopause [Cummings et al. 1995].

Die **familiäre Brustkrebsbelastung** stellt einen der sichersten Risikofaktoren für die Entstehung eines Mammakarzinoms dar. Dabei tragen Frauen, deren Mutter oder Schwester an Brustkrebs erkrankt ist, ein 2-3-fach erhöhtes Risiko gegenüber Frauen ohne familiäre Belastung [Kelsey 1993, Kessler 1992, Negri et al. 1988]. Für benigne Brustkrankungen konnte keine familiäre Disposition nachgewiesen werden [Kelsey et al. 1974]. Bei der Entstehung von Brustkrebs scheinen Genmutationen eine wichtige Rolle zu spielen, wobei schätzungsweise 5% aller Mammakarzinome auf Veränderungen im BRCA₁- bzw. BRCA₂-Genlocus beruhen. Bei Vorliegen dieser Mutation ist mit einer manifesten Tumorerkrankung in bis zu 85% der Fälle zu rechnen [Struewing et al. 1997, Ford et al. 1994]. In unserem Kollektiv entfiel auf die Gruppe der Mammakarzinome die höchste familiäre Belastung, wenngleich die Unterschiede statistisch nicht signifikant waren. In der Korrelationsanalyse zeigte der Faktor der familiären Brustkrebsbelastung einen positiven Zusammenhang mit den Ergebnissen der Knochendichtemessung, welcher bezüglich SI und BUA signifikant war ($p < 0.03$). Diese Befunde befinden sich im Einklang mit den Angaben der Literatur, wobei Frauen mit einer erhöhten Knochendichte und einer zusätzlichen familiären Brustkrebsbelastung ein stark erhöhtes Brustkrebsrisiko aufweisen [Lucas et al. 1998]. Dabei wird postuliert, dass eine genetisch determinierte Veränderung im Östrogenmetabolismus für eine vermehrte hormonelle Wirkung verantwortlich sei.

Experimentell wird diese Hypothese durch den Nachweis einer vermehrten gewebebeständigen Östrogenkonversion von der 2-Hydroxyl- in die biologisch aktivere 16- α -Hydroxylform bei Patientinnen mit familiärer Brustkrebsbelastung gestützt [Fishman et al. 1983].

Eine verlängerte kumulative **Östrogenexpositionszeit** wird als Risikofaktor für die Entstehung eines Mammakarzinoms angenommen [Collaborative group on hormonal factors in breast cancer 1997, Rautalahti et al. 1993, De Stavola et al. 1993]. Dies kann zum einen endogen durch eine lange Phase der ovariellen Aktivität, zum anderen exogen durch eine lange Einnahmedauer hormoneller Kontrazeptiva oder einer Hormonersatztherapie (HRT) bedingt sein [Collaborative group on hormonal factors in breast cancer 1996 und 1997]. Bei exogener Hormonzufuhr scheint sich die Risikoerhöhung im wesentlichen auf den Zeitraum der Einnahme sowie die nachfolgenden 5 Jahre zu beschränken [Collaborative group on hormonal factors in breast cancer 1997]. Interessanterweise finden mehrere Studien für benigne Brusterkrankungen eine Risikoreduktion durch die Einnahme einer hormonellen Kontrazeption [Parazzini et al. 1984, Brinton et al. 1981, Kelsey et al. 1974, Sartwell et al. 1973, Vessey et al. 1972]. Dabei scheint der protektive Effekt an den Bestandteil des Progesterons geknüpft zu sein [Brinton et al. 1981, Royal College Study 1977] was die Hypothese einer Progesteroninsuffizienz bei der Entstehung von benignen Brusterkrankungen untermauert. Im Gegensatz dazu scheint eine reine Östrogen-Langzeittherapie das Risiko für benigne Brusterkrankungen eher zu erhöhen [Schindler 1998]. In unserem Kollektiv wies die Karzinomgruppe die längste Östrogenexpositionszeit auf, wenngleich sich die Gruppenunterschiede statistisch als nicht signifikant erwiesen.

In der Korrelationsanalyse zeigte die Einnahme von HRT einen positiven Zusammenhang mit der Knochenfestigkeit ($p=0.03$ für SOS). Dieser Befund entspricht den Angaben der Literatur, welche in Folge einer langfristig durchgeführten Hormonersatztherapie eine erhöhte Knochenmineraldichte und ein geringeres Risiko für osteoporotische Frakturen nachweisen [Felson et al. 1993, Kiel et al. 1987, Weiss et al. 1980].

4.4. Limitationen der Studie

Der in dieser Studie untersuchte Zusammenhang zwischen Brustkrankungen und Knochendichte erscheint aufgrund des gemeinsamen Stoffwechselfaktors Östrogen und dessen dominanter Bedeutung auf beide Entitäten naheliegend. Die Mehrzahl der zu diesem Thema publizierten Studien weist dementsprechend, vergleichbar der vorliegenden Studie, eine positive Korrelation zwischen Brustkrebs und Knochendichte - als indirektes Maß für die Langzeitöstrogenexposition - nach. Ein Beweis für die Kausalität der gefundenen Abhängigkeit wurde bisher jedoch nicht erbracht und scheitert unter anderem an der langen Latenzzeit zwischen Tumorinitiation und -manifestation. Zudem bereitet der direkte Nachweis der biologisch relevanten Hormonexposition methodische Schwierigkeiten.

Ein alternatives hormonvermitteltes Modell könnte der Insulin-like-growth-factor I (IGF 1) darstellen, für den ebenfalls eine Korrelation mit der Knochendichte [Van Daele et al. 1995] sowie dem Brustkrebsrisiko aufgezeigt werden konnte [Cullen et al. 1991]. Experimentell konnte IGF 1 als potente mitogene Stimulanz für Knochen- [Schmid 1993] und Brustdrüsenzellen [Ellis et al. 1994] nachgewiesen werden.

Auch endogene Androgenspiegel haben einen nachgewiesenen Einfluss auf die Knochendichte [Ziegler et al. 1995, Buchanan et al. 1988] und sind mit der Brustkrebsentstehung assoziiert [Cauley et al. 1999, Dorgan et al. 1996, Berrino et al. 1996, Bernstein et al. 1993].

Während die Knochendichte durch erhöhte kumulative Östrogenspiegel in der Latenzzeit der Brustkrebsentstehung anzusteigen scheint, ist bei sich manifestierender bzw. fortgeschrittener Tumorerkrankung mit einer katabolen Stoffwechselsituation zu rechnen. Über paraneoplastische Metabolite wie das Parathormon-verwandte-Protein (rPTH) [Strewler et al. 1990], den Tumor-Necrosis-Factor alpha (TNF- α) oder über eine idiopathische Tumorkachexie könnte die Knochendichte abgesenkt, und die Studienergebnisse verfälscht werden. Es erscheint daher eine Adjustierung der Studienkollektive bezüglich der Tumorstadien empfehlenswert.

In der vorliegenden Studie wurde eine statistische Auswertung der Tumorstadien vorgenommen, wobei sich bei überwiegend frühen Tumorstadien (pTis + pT1=71%) keine relevanten Gruppendifferenzen bezüglich der Knochendichte nachweisen ließen.

Auch die zytostatischen oder zytoreduktiven Therapien bei Mammakarzinomen können einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Knochendichte beinhalten. Im Gegensatz zu einigen vorhergehenden Untersuchungen wurden in der vorliegenden Studie vor- und antherapierte Patientinnen ausgeschlossen.

Schließlich ist die Möglichkeit zu diskutieren, dass auch Frauen aus den Gruppen der benignen Brustkrankungen bzw. der Kontrollen bereits bei Aufnahme in die Studie an einem nichtdiagnostizierten Mammakarzinom erkrankt waren, und somit die Studienergebnisse verfälscht wurden. Diese Wahrscheinlichkeit wird dadurch erhöht, dass die Mehrheit der Frauen einer postmenopausalen Altersgruppe entstammt, und Subgruppen der benignen Brustkrankungen als Prädisposition für eine Malignomentwicklung eingeschätzt werden [Tavassoli et al. 1990, Bässler et al. 1989, Carter 1988, Dupont et al. 1985]. Eine Screeninguntersuchung der Kontrollgruppe unter Einsatz apparativer Diagnostik wurde in dieser Studie nicht durchgeführt.

Erstmalig wurde in der vorliegenden Studie auch der Zusammenhang zwischen Knochendichte und benignen Brustkrankungen untersucht. Wie in Kapitel 3.1.2 aufgeführt, stellen die benignen Brustkrankungen jedoch eine heterogene Gruppe dar, mit unterschiedlicher Beteiligung der duktaalen, lobulären sowie perilobulären Bindegewebe. Dabei können morphologisch progressive und regressive Veränderungen unterschieden werden. Zu den progressiven Veränderungen gehören die Hyperplasie aller drei Strukturen, zu den regressiven Veränderungen die Fibrose, Zystenbildung und Duktiektasien. Weiterhin kommt hinzu, dass diese Veränderungen mit epithelialen Proliferationen mit und ohne Atypien gepaart sein können, woraus vielfältige Untergruppen gutartiger Brustveränderungen resultieren. Für einen exakten Gruppen- und Risikovergleich wären daher größere Fallzahlen und die sichere histologische Zuordnung in Subgruppen anzustreben.

Während viele Untersuchungen die Knochendichte indirekt über die Frakturenzahl bestimmten, wurde in der vorliegenden Studie mit der Quantitativen Ultraschall-Osteodensitometrie eine wesentlich sensitivere Methode eingesetzt. Der Vorteil des verwendeten Ultraschallverfahrens besteht zudem in den niedrigen Kosten, dem geringen zeitlichen Aufwand für Patient und Untersucher sowie in der fehlenden Strahlenbelastung. Dennoch gelten die konventionell verwendeten radiologischen Methoden weiterhin als Goldstandard. Dabei weist die Dual-Energie-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA) die höchste Präzision und Reproduzierbarkeit auf, erfüllt allerdings aufgrund deutlich höherer Kosten- und Strahlenbelastungen nicht die Kriterien für einen Routine- oder Screeningeinsatz. Ein wesentlicher Kritikpunkt an dem Ultraschallverfahren stellt die Wahl des Messortes dar, welcher methodenbedingt anstelle des Femurhalses oder der lumbalen Wirbelsäule gewählt wurde [Ino et al. 1997, Salamone et al. 1994]. Das Os calcaneus hat jedoch den Vorteil der einfachen Zugänglichkeit, ist gewichtstragend und besteht, vergleichbar zu dem Femurhalsknochen, zu 90% aus trabekulärem Knochen [Bouxsein et al. 1997, Greenspan et al. 1997]. In Validierungsstudien konnte eine äquivalente Präzision gegenüber den radiologischen Verfahren gezeigt werden [Wüster et al. 1999, Van Daele 1994, Van Daele et al. 1997].

Die Diskussion über das ideale Verfahren zur Evaluation der Knochendichte besteht zur Zeit weiter, und die Ergebnisse großer Vergleichsstudien, unter Einbeziehung der Ultraschall-Osteodensitometrie, sind abzuwarten.

Die im Rahmen unserer Studie durchgeführte Qualitätskontrolle (siehe Kapitel 3.3.) weist eine der Literatur vergleichbar hohe Messpräzision und Reproduzierbarkeit auf, so dass die Methode der Ultraschall-Osteodensitometrie zur Beantwortung unserer Fragestellungen ausreichend geeignet erscheint.

5. Zusammenfassung

Proliferative Erkrankungen der Brust gehören zu den häufigsten Erkrankungen der Frau. Viele der Risiko- und Einflussfaktoren auf Brustkrankungen stehen in engem Zusammenhang zu der endogenen oder exogenen Östrogenexposition. Da Steroidhormone eine proliferationsfördernde Wirkung auf das Epithel der Brustdrüse besitzen, wird ihnen eine Schlüsselfunktion bei der Pathogenese des Mammakarzinoms aber auch der benignen Brustkrankungen zugeschrieben. Der Nachweis eines derartigen Zusammenhanges ist schwierig, da punktuelle Östrogenspiegelmessungen nicht die Langzeitexposition einer Frau darstellen und eine lange Latenzzeit zwischen Initiation und Erkrankungsmanifestation angenommen wird.

Da Östrogen über eine vermehrte Produktion von ossären Wachstumsfaktoren und Zytokinen sowie über die direkte Stimulation von Osteoblasten auch eine anabole Wirkung am Knochen entfaltet, wurde die Bestimmung der Knochendichte als Indikator einer kumulativen Östrogenexposition postuliert. Während eine limitierte Zahl kontrollierter Studien, mit teilweise erheblichen methodischen Unterschieden bei der Bestimmung der Knochendichte, für Mammakarzinome sowohl erhöhte als auch erniedrigte Werte nachweisen konnten, finden sich bisher keine Untersuchungen über die Zusammenhänge zwischen Östrogen, Knochendichte und benignen Brustkrankungen.

Die vorliegende Fall-Kontroll-Studie untersucht daher an einem Kollektiv von 229 Frauen den Zusammenhang zwischen proliferativen Brustveränderungen und der Knochendichte, unter besonderer Berücksichtigung benigner Veränderungen. Eingeschlossen wurden 84 Frauen mit neu diagnostiziertem, histologisch gesichertem Mammakarzinom sowie 96 Frauen mit benigner Brustkrankung. Als Kontrollgruppe dienten 49 Frauen ohne Erkrankungen der Brust. Die Knochendichtemessung wurde bei allen Probandinnen mittels Quantitativer Ultraschall-Osteodensitometrie (QUS) am Os calcaneus durchgeführt.

Ermittelt wurden die Messparameter BUA (Breitband-Ultraschall-Abschwächung), SOS (Schalleitungsgeschwindigkeit) und SI (Stiffness-Index), welche die physikalischen Eigenschaften des Knochens, insbesondere seine Mineraleichte bestimmen. Weiterhin wurden mögliche Einfluss- und Risikofaktoren für die Entstehung proliferativer Brusterkrankungen (Alter, Gewicht, Menarchenalter, Menopausenalter, Gesamtstillzeit, Geburtenzahl, Östrogenexpositionszeit, Hormonersatztherapie sowie familiäre Brustkrebsbelastung) mittels Fragebogen für alle Patientinnen erhoben.

In unserer Studie wiesen die Karzinompatientinnen nach Altersadjustierung in allen Messparametern eine erhöhte Knochendichte im Vergleich zu den Patientinnen mit benignen Brusterkrankungen und den Kontrollen auf. Der Vergleich zwischen benignen Brusterkrankungen und den Kontrollen ergab hingegen keine Gruppenunterschiede bezüglich der Knochendichte.

Um die Bedeutung weiterer östrogenabhängiger und -unabhängiger Faktoren zu untersuchen, führten wir Korrelationsanalysen zwischen unseren Messergebnissen und den erhobenen Risikofaktoren durch. Dabei konnte für die Parameter Alter, Menarchenalter, Hormonersatztherapie sowie die familiäre Karzinombelastung ein signifikanter Einfluss auf die Knochendichte nachgewiesen werden, wobei sich diesbezüglich keine Unterschiede zwischen den Karzinompatientinnen und den Patientinnen mit benignen Brusterkrankungen ergaben. Ein Erklärungsmodell für die Entstehung von benignen Brusterkrankungen ohne messbare Veränderung der Knochendichte könnte in der für diese Entität beschriebenen Imbalance zwischen relativ vermehrtem Östrogen bei vermindertem, proliferationshemmendem Gestagen bestehen. Weiter sind alternative und östrogenunabhängige Parameter mit Einfluss auf die Gewebe der Brust und des Knochens (z.B. Insulin-like-growth-factor I) zu diskutieren und bei zukünftigen Studien zu berücksichtigen.

Die verwendete Methode der Quantitativen Ultraschall-Osteodensitometrie erreicht nach den Ergebnissen dieser Studie eine ausreichende Präzision und Reproduzierbarkeit und erscheint, nicht zuletzt aufgrund ihrer sehr geringen Kosten- und Patientenbelastung, für die Bearbeitung ähnlicher Fragestellungen empfehlenswert.

6. Literaturverzeichnis

Adami H-O, Adams G, Boyle P, Ewertz M, Lee NC, Lund E, Miller AB, Olsson H, Steel M, Trichopoulos D. Breast cancer etiology. Report from a working party for the Nordic Cancer Union Meeting 1989.

Int J Cancer 1990; Suppl. 5:22-39

Adami H-O, Zack M, Kressner U, Persson I, Berglund A, Naessén T, Bergkvist L. Hip fractures in women with breast cancer.

Am J Epidemiol 1990; 132:877-883

Albrektsen G, Heuch I, Kvale G. The short-term and long-term effect of a pregnancy on breast cancer risk: a prospective study of 802457 parous Norwegian women. *Br J Cancer* 1995; 72:480-484

Anttila L, Koskinen P, Irjala K, Kaihola HL. Reference intervals of serum sex steroids and gonadotropins in regularly menstruating women.

Acta Obstet Gynecol 1991; 70:475-481

Ayers JWT, Gidwani GP. The 'luteal breast': hormonal and sonographic investigations of benign breast disease in patients with cyclic mastalgia.

Fertil Steril 1983; 40:779

Bagli NP, Shah PN, Mistry SS. The estriol quotient in fibrocystic disease, a high risk group for breast cancer. *Indian J Cancer* 1980; 17: 201.204

Baran DT, Kelly AM, Karellas A, Gionet M, Price M, Leahey D, Steuterman S, McSherry B, Roche J. Ultrasound attenuation of the os calcis in women with osteoporosis and hip fractures. *Calcif Tissue Int* 1988;43: 138-142

Baron JA, La Vecchia C, Levi F. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:502-514

Bässler R, Kind M. Pathologie, Systematik und Klassifizierung gutartiger Brusterkrankungen. *Gynäkologe* 1989; 22:216-225

Bässler R, Kronsbein H, Schneider B. Histopathologie der Mamma im Spiegel konsiliarischer Untersuchungen. *Pathologe* 1989; 10: 142-159

Bässler R. Histopathologie und aktuelle Klassifikationen des Mammakarzinoms. *Onkologe* 1998; 4:878-895

Bauer DC, 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. *Arch Intern Med* 1997; 157:629-634

Beck T, Knapstein PG, Kreienberg R. Das Mammakarzinom: Interdisziplinäre Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Prognosefaktoren der Mammakarzinomerkrankung. *Enke Verlag; Stuttgart* 1994; 35-46

Belaisch J, Delchambre J. Progestagens and bones. *Contracept Fertil Sex* 1993; 21:853-860

Bernstein L, Ross RK. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 48-65

Berrino F, Muti P, Micheli A, Bolelli G, Krogh V, Sciajno R, Pisani P, Panico S, Secreto G. Serum sex hormone levels after menopause and subsequent breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:291-296

Berta L, Frairia R, Brumma C, Mavello C, Masetto C, Rovero E, Gaidano G. Hormonal pattern and sex-hormone binding globulin in plasma of women with cystic breast disease. In: Angeli A, Bradlow HL, Dogliotti L. Endocrinology of cystic breast disease. *Raven Press, New York*, 1983, S. 123

Bodian CA, Perzin KH, Lattes R, Hoffmann P, Abernathy TG. Prognostic significance of benign proliferative breast disease. *Cancer* 1993; 71:3896-3907

Bouxsein M, Radloff S. Quantitative ultrasound of the Calcaneus reflects the material properties of calcaneal trabecular bone.

J Bone Miner Res 1997; 12:839-846

Boyd NF. Nutrition and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:159-164

Brinton LA, Vessey MP, Flavel R, Yeates D. Risk factors for benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1981; 113:203-214

Brinton LA, Swanson CA. Height and weight at various ages and risk of breast cancer. *Ann Epidemiol* 1992; 2:597-609

Buchanan JR, Myers C, Lloyd T, Levenberger P, Demers LM. Determinants of peak trabecular bone density in women: the role of androgens, estrogen, and exercise. *J Bone Miner Res* 1988; 3: 673-680

Bucher NLR, Geschicker CF. Corpus luteum studies: Pregnandiol and estrogen output in the urine of patients with chronic cystic mastitis.

J Clin Endocrinol Metab 1941; 1:58

Carter CL, Cole DK, Micozzi MS, Schatzkin A, Taylor PR. A prospective study of the development of breast cancer in 16.692 women with benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1988; 128:467-477

Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women.

Ann Intern Med 1995; 122: 9-16

Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Vogt MT, Browner WS, Cummings SR. Bone mineral density and risk of breast cancer in older women.

JAMA 1996; 276:1404-1408

Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Stone K, Browner W, Cummings SR.

Elevated serum estradiol and testosterone concentrations are associated with a high risk for breast cancer. *Ann Intern Med* 1999; 130: 270-277

Christiansen C, Christiansen MS, Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of estrogen/gestagen replacement therapy.

Lancet 1981; 1:459-462

Christiansen C, Riis BJ, Nilas L, Rodbro P, Deftos L. Uncoupling of bone formation and resorption by combined oestrogen and progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1985; 2:800-801

Colditz GA. Epidemiology of breast cancer. *Cancer* 1993; 71: 1480-1489

Colditz GA. Relationship between estrogen levels, use of hormone replacement therapy, and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:814-823

Cole P, Elwood JM, Kaplan SD. Incidence rates and risk factors of benign breast neoplasms. *Am J Epidemiol* 1978; 108: 112-120

Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53.297 women with breast cancer and 100.239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347:1713-1727

Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350:1047-1059

Cullen KJ, Smith HS, Hill S, Rosen N, Lippman ME. Growth factor messenger RNA expressing by human breast fibroblasts from benign and malignant lesions. *Cancer Res* 1991; 51: 4978-4985

Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'Dowd KJ. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev* 1985; 7:178-208

Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley JA, Black D, Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995; 332:767-773

DeBoever J, Vanderkerhoven D. Benign breast disease: steroid concentrations. *J Steroid Biochem* 1982; Abstract 338

De Stavola BL, Wang DY, Allen DS, Giaconi J, Fentiman IS, Reed MJ, Bulbrook RD, Hayward JL. The association of height, weight, menstrual and reproductive events with breast cancer: results from two prospective studies on the island of Guernsey (United Kingdom). *Cancer Causes Control* 1993; 4:331-340

De Waard F. Epidemiology of breast cancer – a review. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19:1671-1676

Donnelly PK, Baker KW, Carney JA, O'Fallon WM. Benign breast lesions and subsequent breast carcinomas in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1975; 50:650-656

Dorgan JF, Longcope C, Stephenson HE, Falk RT, Miller R, Franz C, Kahle L, Campbell WS, Tangrea JA, Schatzkin A. Relation of prediagnostic serum estrogen and androgen levels to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:533-539

Duffy SW, Roberts MM, Elton RA. Risk factors relevant to cystic breast disease: a case-control study. *J Epidemiol Community Health* 1983; 37:271-273

Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312:146-151

Dupont WD, Parl FE, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, Schuyer PA, Plummer WD. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993; 71:1258-1265

Ebeling K. Epidemiologie des Mammakarzinoms.
Zent. bl. Gynäkol. 1990; 112:253-262

Ellis MJC, Singer C, Hornby A, Rasmussen A, Cullen KJ. Insulin-like growth factor mediated stromal-epithelial interactions in human breast cancer.
Breast Cancer Res Treat 1994; 31: 249-261

England PC, Skinner LG, Cottrell KM, Sellwood RA. Serum oestradiol-17 beta in women with benign and malignant breast disease.
Br J Cancer 1974; 30:571-576

Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, Graham ML, Mann KG, Spelsberg TC, Riggs BL. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science* 1988; 241:84-86

Farmer ME, Harris T, Madans JH, Wallace RB, Cornoni-Huntley J, White LR. Anthropometric indicators and hip fracture: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37:9-16

Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PWF, Anderson JJ. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993; 329:1141-1146

Fentiman IS, Saad Z, Caleffi M, Chaudary MA, Fogelman I. Tamoxifen protects against steroid-induced bone loss. *Eur J Cancer* 1992; 28:684-685

Fentiman IS, Fogelman I. Breast cancer and osteoporosis - a bridge at least.
Europ J Cancer 1993; 29A:485-486

Fishman J, Bradlow HL, Fukushima DK, O'Connor J, Rosenfeld RS, Graepel GJ, Elston R, Lynch H. Abnormal estrogen conjugation in women at risk for familial breast cancer at the periovulatory stage of the menstrual cycle. *Cancer Res* 1983; 43:1884-1890

Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Breast Cancer Linkage Consortium: Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Lancet* 1994; 343:692-695

Fox KM, Magaziner J, Sherwin R, Scott J, Plato C, Nevitt M, Cummings S. Reproductive correlates of bone mass in elderly women. Study of osteoporotic fractures research group. *J Bone Miner Res* 1993; 8:901-908

Garland CF, Friedlander NJ, Barrett-Connor E, Khaw KT. Sex hormones and postmenopausal breast cancer: a prospective study in an adult community. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 1220-1230

Glüer C-C. Quantitative Ultraschall-Techniken für die Beurteilung der Osteoporose: Die Experten-Übereinkunft zum aktuellen Stand. *J Bone Miner Res* 1997; 12:1280-1288

Golinger RC, Krebs J, Fisher ER, Danowski DS. Hormones and the pathophysiology of fibrocystic mastopathy. Elevated luteinising hormone levels. *Surgery* 1978; 84:212-215

Grady D, Rubin SM, Petitti D, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL, Cummings SR. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117:1016-1037

Green MH. Genetics of breast cancer. *Mayo Clin Proc* 1997; 72:54-65

Greenspan SL, Bouxsein ML, Meleton ME, Kolodny AH, Delucca PT, Stek M, Faulkner KG, Orwell ES. Precision and discriminating ability of calcaneal bone assessment technologies. *J Bone Miner Res* 1997; 12:1303-1313

Grodin JM, Siiteri PK, MacDonald PC. Source of estrogen production in postmenopausal women. *J Clin Endocr Metab* 1973; 36:207-214

Guski H, Winzer KJ, Seidenfaden U. Häufigkeitsverteilung, mikroskopische Bildanalyse und Grading des Mammakarzinoms.
Zbl Pathol 1991; 137: 249-255

Hadji P, Jäckel C, Hars O, Albert U-S, Bock K, Spieß A, Emons G, Schulz K-D. Knochendichte bei Patientinnen mit Mammakarzinom im Vergleich zu gesunden matched-pair Kontrollen. Bone density in patients with breast cancer. *Geburtsh und Frauenheilk* 1999; 59:261-265

Hadji P, Hars O, Gorke K, Emons G, Schulz KD. Quantitative ultrasound (QUS) of the Os calcis in postmenopausal women with spine and hip fracture. *J Clin Densitom* 2000; 3:233-239

Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, Rosner B, Speizer FE, Pollak M. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet* 1998; 351: 1393-1396

Hans D, Schott AM, Chapuy MC, Benamar M, Meunier PJ. Ultrasound measurements on the Os Calcis in a prospective multicenter study. *Calcif Tissue Int* 1994; 55: 94-99

Hans D, Dargent P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, Delmas PD. Ultrasound parameters predict hip fracture independently of hip bone density: the EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res* 1995; 10(Suppl. 1): 169

Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kinne DW. Breast diseases.
Lippencott 1987, Philadelphia

Hebert JR, Rosen A. Nutritional, socioeconomic, and reproductive factors in relation to female breast cancer mortality: findings from a cross-national study. *Cancer Detect Prev* 1996; 20:234-244

Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Bush TL, Longcope C, Gordon GB, Comstock GW. A prospective study of endogenous hormones and breast cancer. *Cancer Detect Prev* 1994; 18:79-85

Herd RJM, Blake GM, Ramalingam T, Miller CG, Ryan PJ, Fogelman I. Measurements of postmenopausal bone loss with a new contact ultrasound system. *Calcif Tissue Int* 1993; 53:153-157

Hofmann W, Schlag PM, Scherneck S. Genetische Prädisposition beim Mammakarzinom. *Onkologe* 1998; 4:868-877

Horowitz MC. Cytocines and estrogen in bone: anti-osteoporotic effects. *Science* 1993; 260:626-627

Ino Y, Mizuno K, Suzuki A, Tamakoshi A, Kikkawa F, Tomoda Y. Factors influencing an ultrasound-estimated bone mass in postmenopausal women. *J Obstet Gynaecol Res* 1997; 23:295-300

Johnston CC, Norton JA, Khairi RA, Longcope C. Age-related bone loss. In: Barzel US. Osteoporosis II. *New York: Grune & Stratton* 1979: 91-100

Kelsey JL, Lindfors KK, White C. A case-control study of the epidemiology of benign breast disease with reference to oral contraceptive use. *Int J Epidemiol* 1974; 3:333-340

Kelsey JL. Breast cancer epidemiology: Summary and future directions. *Epidemiol Rev* 1993;15:256-263

Kessler LG. The relationship between age and incidence of breast cancer: population and screening program data. *Cancer* 1992; 69:1896-1903

Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PWF, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women: the Framingham Study. *N Engl J Med* 1987; 317:1169-1174

Kreiger N, Kelsey JL, Holford TR, O'Connor T. An epidemiologic study of hip fracture in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1982; 116:141-148

Kuller LH. The etiology of breast cancer- from epidemiology to prevention. *Public Health Reviews* 1995; 23:157-213

Langlois JA, Rosen C, Visser M, Hannan MT, Harris T, Wilson PF, Kiel D. Association between Insulin-like growth factor I and bone mineral density in older women and men: The Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998; 83:4257-4262

Lindsay R, Hart DM, Forrest C, Baird C. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. *Lancet* 1980; 2:1151-1154

Love RR, Mazess RB, Barden HS, Epstein S, Newcomb PA, Jordan VC, Carbone PP, DeMets DL. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 13:852-6

Lucas FL, Cauley JA, Stone RA, Cummings SR, Vogt MT, Weissfeld JL, Kuller LH. Bone mineral density and risk of breast cancer. Differences by family history of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1998; 148(1):22-29

Lunar GmbH. Produktinformation: Ultraschall-Osteodensitometrie Achilles⁺ 1996

Maas H. Mammakarzinom. *Gynäkologe* 1994; 27:1-7

MacMahon B, Cole P, Lin TM, Lowe CR, Mirra AP, Ravnihar B, Salber EJ, Valaoras VG, Yuasa S. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull WHO* 1970; 43:209-221

MacMahon B, Cole P, Brown J. Etiology of human breast cancer: a review.

J Natl Cancer Inst 1973; 50:21-42

Martin PM, Kuttenn F, Serment H, Mauvais-Jarvis P. Studies on clinical, hormonal and pathological correlations in breast fibroadenomas.

J Steroid Biochem 1978; 9:1251-1255

Marx E, Schulz H, Maecker R. Klinische Bewertung der Epithelproliferation gutartiger Mammatumoren und Mastopathien.

Bruns Beitr Klin Chir 1969; 217:220

Mauvais-Jarvis P, Sitruk-Ware R, Kuttenn F. Luteal phase insufficiency: a common pathophysiologic factor in development of benign and malignant breast diseases. In: Taylor DJ, Bulbrook RD. Commentaries in research on breast disease. New York 1979; 1:25-59

Mauvais-Jarvis P, Sitruk-Ware R, Kuttenn F. Luteal phase insufficiency and development of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1982; 2: 139

Mazess RB. On aging bone loss. *Clin Orthop* 1982; 165:239-252

McDivitt RW, Stevens JA, Lee NC, Wingo PA, Rubin GL, Gersell D. Histologic types of benign breast disease and the risk for breast cancer.

Cancer 1992; 69:1408-1414

McIntosh JEA, Matthews CH, Crocker JM, Broom TJ, Cox LW. Predicting the luteinizing hormone surge: relationship between the duration of the follicular and luteal phase and the length of the human menstrual cycle.

Fertil Steril 1980; 34: 125-130

Ménard S, Casalini P, Agresti R, Pilotti S, Balsari A. Proliferation of breast carcinoma during menstrual phases. *Lancet* 1998; 352: 148-149

Meyer HE, Tverdal A, Falch JA. Risk factors for hip fracture in middle-aged Norwegian women and men. *Am J Epidemiol* 1993; 137:1203-1211

Miller AB, Bulbrook RD. UICC multidisciplinary project on breast cancer: the epidemiology, aetiology and prevention of breast cancer.

Internat J Cancer 1986; 37

Naessén T, Persson I, Adami HO, Bergström R, Bergkvist L. Hormonal replacement therapy and the risk for first hip fracture. A prospective, population-based cohort study. *Ann Intern Med* 1990; 113; 95-103

Negri E, La Vecchia C, Bruzzi P, Dardanoni G, Decarli A, Palli D, Parazzini F, Rosselli del Turco M. Risk factors for breast cancer: pooled results from three Italian case-control studies. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 1207-1215

Nilas L, Christiansen C. Bone mass and its relationship to age and the menopause. *J Clin Endocrinol Metabol* 1987; 65:697-702

Nomura A, Comstock GW, Tonascia JA. Epidemiologic characteristics of benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1977; 105:505-512

O'Brien K. High Bone mass as a marker for breast cancer risk.

Nutr Rev 1997; 55(7):284-6

Olsson H, Hagglund G. Reduced cancer morbidity and mortality in a prospective cohort of women with distal forearm fractures.

Am J Epidemiol 1992; 136:422-427

Parazzini F, La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, Gallus G, Regallo M, Liberati A, Tognoni G. Risk factors for pathologically confirmed benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1984; 120:115-122

Parkin DM. Cancer in developing countries. *Cancer Surv* 1994; 19-20: 619-661

Pasqualini JR, Cortes-Prieto J, Chetrite, Talbi M, Ruiz A. Concentrations of estrone, estradiol and their sulfates, and evaluation of sulfatase and aromatase activities in patients with breast fibroadenoma. *Int J Cancer* 1997; 70:639-643

Persson I, Adami H-O, McLaughlin JK, Naessén T, Fraumeni JF. Reduced risk of breast and endometrial cancer among women with hip fractures.

Cancer Causes and Control 1994; 5:523-528

Pfeilschifter J, Chenu C, Bird A, Mundy GR, Roodman GD. Interleukin-1 and tumor necrosis factor stimulate the formation of human osteoclastlike cells in vitro. *J Bone Miner Res* 1989; 4:113-118

Plymate SR, Moore DE, Cheng CY, Bardin CW, Southworth MB, Levinski MJ. Sex hormone-binding globulin changes during the menstrual cycle.

J Clin Endocrinol Metab 1985; 61: 993-996

Preston-Martin S, Pike MC, Ross RK, Jones PA, Henderson BE. Increased cell division as a cause of human cancer. *Cancer Res* 1990; 50:7415-7421

Rautalahti M, Albanes D, Virtamo J, Palmeren J, Haukka J, Heinonen OP. Lifetime menstrual activity: indicator of breast cancer risk.

Eur J Epidemiol 1993; 9:17-25

Ravnihar B, MacMahon B, Lindtner J. Epidemiologic features of breast cancer in Slovenia, 1965-1967. *Eur J Cancer* 1971; 7:295-306

Ravnihar B, Seigel DG, Lindtner J. An epidemiologic study of breast cancer and benign breast neoplasms in relation to oral contraceptive and oestrogen use. *Eur J Cancer* 1979; 15: 395-405

Reed MJ, Cheng RW, Noel CT, Dudley HAF, James VHT. Plasma levels of estrone sulfate, and estradiol and the percentage of unbound estradiol in postmenopausal women with and without breast disease.

Cancer Res 1983; 43:3940-3943

Richelson LS, Wahner HW, Melton III LJ, Riggs BL. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss.

N Engl J Med 1984; 311:1273-1275

Romieu I, Hernandez-Avila M, Lazcano E, Lopez L, Romero-Jaime R. Breast cancer and lactation history in Mexican women.

Am J Epidemiol 1996; 143: 543-552

Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study.

Effect on hypertension and benign breast disease of progestagen component in combined oral contraceptives. *Lancet* 1977; 1:624

Sachs L. Angewandte Statistik. 7. Auflage.

Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1992

Salamone LM, Krall EA, Harris S, Dawson-Hughes B.

Comparison of broadband ultrasound attenuation to single X-ray Absorptiometry measurements at the Calcaneus in postmenopausal women.

Calcif Tissue Int 1994; 54:87-90

Sartwell PE, Arthes FG, Tonascia JA. Epidemiology of benign breast lesions: Lack of association with oral contraceptive use.

N Engl J Med 1973; 288:551-554

Sauer H. Mammakarzinom. In: Krück F, Kaufmann W, Bünte H, Gladtko E, Tölle R, Wilmanns W. Therapie Handbuch.

Urban & Schwarzenberg; München, Wien, Baltimore 1989; 1609-1624

Schindler AE. Ätiologie und Epidemiologie gutartiger Veränderungen der Brust. *Gynäkologe* 1989; 22: 212-215

Schmid C. IGF's-function and clinical importance: the regulation of osteoblast function by hormones and cytokines with special reference to insulin-like growth factors and their binding proteins. *J Intern Med* 1993; 234: 535-542

Schott AM, Weill-Engerer S, Hans D, Duboeuf F. Ultrasound discriminates patients with hip fracture equally well as Dual Energy X-Ray Absorptiometry and independently of bone mineral density. *JBMR* 1995; 10 (2): 243-249

Schulz K-D, Duda V, Schreer I, Heywang-Köbrunner SH. Möglichkeiten der Brustkrebsfrüherkennung. *Gynäkologe* 1997; 30:631-636

Sellers TA, Kushi LH, Potter JD, Kaye SA, Nelson CL, McGovern PG, Folsom AR. Effect of family history, body-fat distribution, and reproductive factors on the risk of postmenopausal breast cancer.
N Engl J Med 1992; 326: 1323-1329

Sewell CW. Pathology of benign and malignant breast disorders.
Radiol Clin North Am 1995; 33:1067-1080

Sherman BM, Korenman SG. Inadequate corpus luteum function: a pathophysiological interpretation of human breast cancer epidemiology.
Cancer 1974; 33:1306

Sitruk-Ware LR, Sterkers N, Mowszowicz I, Mauvais-Jarvis P. Inadequate corpus luteum function in women with benign breast disease.
J Clin Endocrinol Metab 1977; 44:771-774

Sitruk-Ware R, Clair F, Sterkers N, Ulmann A, Mauvais-Jarvis P. Prolactin secretion in benign breast diseases. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1:195

Soini I, Aine R, Lauslahti K, Hakama M. Independent risk factors of benign and malign breast lesions. *Am J Epidemiol* 1981; 114:507-514

Sowers M, Corton G, Shapiro B, Jannausch ML, Crutchfield M, Smith ML, Randolph JF, Hollis B. Changes in bone density with lactation.
JAMA 1993; 269:3130-3135

Statistisches Bundesamt (Hrsg). Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland, lfd Jahrgang. *Metzler-Poeschel, Stuttgart* 1996

Strewler GJ, Nissenson RA. Hypercalcemia in malignancy.
West J Med 1990; 153: 635-640

Struewing JP, Hartge P, Wacholder S. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews.

N Engl J Med 1997; 336:1401-1408

Swain MC, Hayward JL, Bulbrook RD. Plasma oestradiol and progesterone in benign breast disease. *Eur J Cancer* 1973; 9:553-556

Talamini R, Parpinel MT, Franceschi S, La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Conti E, Giacosa A, Nanni O, Montella M. The role of reproductive and menstrual factors in cancer of the breast before and after menopause.

Eur J Cancer 1996; 32A:303-310

Taubert HD. Geschlechtliche Entwicklung der Frau und ihre Störungen.

In: Schmidt-Matthiesen, Hepp. Gynäkologie und Geburtshilfe.

Schattauer 1998; Stuttgart, New York: S. 23

Tavassoli FA, Norris HJ. A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer* 1990; 65:518-529

Thomas C, Rüschoff J, Emons B. Spezielle Pathologie. Weibliche Geschlechtsorgane. *Schattauer Stuttgart-New York* 1996; 432-441

Thomas HV, Reeves GK, Key TJ. Endogenous estrogen and postmenopausal breast cancer: a quantitative review. *Cancer Causes Control* 1997; 8:922-928

TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 5.Auflage, Wittekind D, Wagner G (Hrsg). Mammatumoren, S. 119-126

Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1997

Toniolo PG, Levitz M, Zeleniuch-Jacquotte A, Banerjee S, Koenig KL, Shore RE, Stax P, Pasternack BS. A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women.

J Natl Cancer Inst 1995; 87:190-197

Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Baron J, Greenberg ER, Willett WC. Body size and risk of breast cancer.

Am J Epidemiol 1997; 145: 1011-1019

Turner CH, Eich M. Ultrasonic velocity as a predictor of strength in bovine cancellous bone. *Calcif Tissue Int* 1991; 49:116-119

Utz JP, Melton LJ, Kan SH, Riggs BL. Risk of osteoporotic fractures in women with breast cancer: a population-based cohort study.

J Chron Dis 1987; 40 (2):105-113

Van Daele PL. Age-associated changes in ultrasound measurements of the calcaneus in men and women: The Rotterdam Study.

J Bone Miner Res 1994; 9:1751-1757

Van Daele PL, Stolk RP, Burger H, Algra D, Grobbee DE, Hofman A, Birkenhager JC, Pols HA. Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1995; 122: 409-414

Van Daele PL, Burger H, DeLact CE, Hofman A, Grobbee DE, Birkenhäger JC, Pols HA. Longitudinal changes in ultrasound parameters of the Calcaneus.

Osteoporosis Int 1997; 7:207-212

Vessey MP, Doll R, Sutton PM. Oral contraceptives and breast neoplasia: a retrospective study. *Br J Med* 1972; 3:719-724

Vorherr H. Fibrocystic breast nondisease. *N Engl J Med* 1985

Vorherr H. Fibrocystic breast disease: pathophysiology, pathomorphology, clinical picture and management. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:161

Walsh PV, McDicken IW, Bulbrock RD, Moore JW, Taylor WH, George WD. Serum estradiol and prolactin concentrations during the luteal phase in women with benign breast disease. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20:1545

Wang DY, Fentiman IS. Epidemiology and endocrinology of benign breast disease. *Breast Cancer Res Treat* 1985; 6:5-36

Ward RL, Morgan G, Dalley D, Kelly PJ. Tamoxifen reduces bone turnover and prevents lumbar spine and proximal femoral bone loss in early postmenopausal women. *Bone Miner* 1993; 22:87-94

Waud CE, Lew R, Baran DT. The relationship between ultrasound and densitometric measurements of bone mass at the calcaneus in women. *Calcif Tissue Int* 1992; 51: 415-418

Weiss NS, Ure CL, Ballard JH, Williams AR, Daling JR. Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogen. *N Engl J Med* 1980; 303:1195-1198

World Health Organisation. The World Health Organisation histological typing of breast tumors - Second edition. *Am J Clin Pathol* 1982; 78:806-816

Wright CD, Garrahan NJ, Stanton M, Gazet JC, Mansell RE, Compston JE. Effect of long-term tamoxifen therapy on cancellous bone remodeling and structure in women with breast cancer. *J Bone Miner Res* 1994; 9:153-159

Wüster C, Hadji P, Blaul G, Naß-Griegoleit I.

Quantitative Knochenultrasonometrie (QUS) am Fersenbein zur Osteoporose-Diagnostik in der Bevölkerung. *Zentralbl Gynäkol* 1999; 121:137-142

Wysowski DK, Comstock GW, Helsing KJ, Lau HL. Sex hormone levels in serum in relation to the development of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1987; 125:791-799

Zhang Y, Kiel DP, Kreger BE, Cupples LA, Ellison RC, Dorgan JF, Schatzkin A, Levy D, Felson DT. Bone mass and the risk of breast cancer among postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 336(9):611-617

Ziegler R, Pfeilschifter J, Bräutigam M. Sex steroids and bone.
Springer Verlag. Berlin Heidelberg 1994.

Ziegler R, Scheidt-Nave C, Scharla S. Pathophysiology of osteoporosis:
unresolved problems and new insights. *J Nutr* 1995; 125: Suppl: 2033-2037.

Danksagung

Bedanken möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Professor Dr. med. Ch. Sohn für die freundliche Überlassung des Themas und die fortwährende Unterstützung bei der Bearbeitung der Fragestellung.

Danken möchte ich auch Frau Dr. med. A. Baudendistel sowie Frau Dr. akad. Rätin A. Steinborn, die mir stets mit ihrer wohlwollenden, fachlichen Beratung zur Seite standen, und durch wertvolle Impulse zum Gelingen der Arbeit beitrugen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn H. Hirche vom Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Essen. Neben einer qualifizierten Hilfestellung bei der Durchführung der statistischen Analysen hat er mir in zahlreichen Diskussionen wertvolle Einblicke und Anregungen zum Verständnis komplexer Fragestellungen der medizinischen Statistik vermittelt.

Ich bedanke mich bei Frau Dr. med. Husemann, die mir viele Probandinnen vermittelt, sowie bei allen Frauen, die sich mir als Probandin zur Verfügung gestellt haben.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern Gerd und Maria Sonnenberg, die mich immer liebevoll und bedingungslos unterstützt haben, und die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben.

Curriculum vitae

Name: **Christina Sonnenberg-Hirche**
geb. Sonnenberg

Geboren: 27.07.1973
in Worms

Familienstand: verheiratet mit Dr. med. Tim O. Hirche

Schulbildung:

August 1980 – Juni 1984: Diesterweg-Grundschule, Worms
August 1984 – Juni 1993: Eleonoren-Gymnasium, Worms
Juni 1993: Abitur

Studium:

Okt. 1993 – Nov. 2000: Studium der Humanmedizin an der
J.W. Goethe-Universität in Frankfurt am Main

Sept. 1996 – Sept. 1997: Studium der Humanmedizin an der
Université Claude Bernard I,
Lyon, Frankreich

Nov. und Dez. 1999: PJ in Gynäkologie und Geburtshilfe
Uniklinikum Frankfurt am Main

Jan. und Feb. 2000: PJ in Gynäkologie und Geburtshilfe
John Radcliffe Hospital
University of Oxford, England

März bis Sept. 2000: PJ in Innere Medizin und Chirurgie
Uniklinikum Frankfurt am Main

Promotion:

November 1997: Beginn der Promotionsarbeit im
Zentrum der Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Uniklinikum Frankfurt am Main
Doktorvater: Prof. Dr. med. Ch. Sohn

Examen:

20. September 1995: Ärztliche Vorprüfung

29. August 1996: Ärztliche Prüfung, Erster Abschnitt

25. März 1999: Ärztliche Prüfung, Zweiter Abschnitt

03. November 2000: Ärztliche Prüfung, Dritter Abschnitt

Gesamtnote: -gut-

Beruf:

Februar 2001 – dato: Ärztin im Praktikum
Abteilung der Gynäkologie und Geburtshilfe
Krankenhaus Sachsenhausen, Frankfurt am Main

03. Juni 2002, Frankfurt am Main

Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotion eingereichte Arbeit mit dem Titel

Quantitative Ultraschall-Osteodensitometrie bei Frauen mit proliferativer Brustkrankung

im Zentrum der Frauenheilkunde und Geburtshilfe,

unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Ch. Sohn,

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main

03.06.2002

Christina Sonnenberg-Hirche