

Aus dem CharitéCentrum 6
für diagnostische und interventionelle
Radiologie und Nuklearmedizin
Institut für Radiologie, Campus Charité Mitte
Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Hamm

Habilitationsschrift

Diagnostik der Osteoporose jenseits der Knochenmineraldichte:
Anwendbarkeit der trabekulären Knochenanalyse

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Ahi Sema Issever
geboren am 18.08.1977 in Bad Neustadt an der Saale

Eingereicht: Mai 2013

Dekanin: Professor Dr. med. A. Grütters-Kieslich

1. Gutachter: Professor Dr. rer. nat. C.-C. Glüer

2. Gutachter: Professor Dr. med. F. Wacker

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGEN	3
1. EINLEITUNG	4
1.1. Osteoporose	4
1.2. Knochenmineraldichte	6
1.3. Kortikaler und trabekulärer Knochen	9
1.4. Zielsetzung	13
2. EIGENE ARBEITEN	14
2.1. Zentrale anatomische Lokalisationen	14
2.1.1. Wirbelsäule – Trabekuläre Knochen Struktur- und Texturanalyse mittels MDCT im Vergleich zur μ CT und μ FE – Originalarbeit 1	14
2.1.2. Proximaler Femur I – Trabekuläre Knochen Struktur- und Texturanalyse mittels MDCT im Vergleich zur HR-pQCT – Originalarbeit 2	17
2.1.3. Proximaler Femur II – Trabekuläre Texturanalyse mittels MDCT zur Vorhersage des Frakturrisikos – Originalarbeit 3	19
2.2. Periphere anatomische Lokalisationen	21
2.2.1. Distaler Radius – Trabekuläre Knochen Strukturanalyse mittels 64 Zeilen und 320 Zeilen MDCT im Vergleich zur HR-pQCT – Originalarbeit 4	21
2.2.2. Distaler Radius, distale Tibia – Messung der trabekulären und kortikalen Knochen Mikroarchitektur mittels HR-pQCT – Originalarbeit 5	23
2.2.3. Distaler Radius, distale Tibia, Calcaneus – Messung trabekulärer und kortikaler Knochen Parameter mittels MRT – Originalarbeit 6	25
2.2.4. Calcaneus – Trabekuläre Knochen Struktur- und Texturanalyse mittels MDCT im Vergleich zur μ CT und zu biomechanischen Tests – Originalarbeit 7	27
3. DISKUSSION	29
4. ZUSAMMENFASSUNG	36
5. LISTE DER EINBEZOGENEN EIGENEN ORIGINALARBEITEN	41
6. LITERATURVERZEICHNIS	42
7. DANKSAGUNG	46
8. ERKLÄRUNG	47

Abkürzungen

BMD	<i>bone mineral density</i> , Knochenmineraldichte
BV/TV	<i>bone volume/total volume</i> , Knochenvolumenanteil
CT	Computertomographie
DXA	<i>dual energy X-ray absorptiometry</i> , Zweienergie- <i>röntgen</i> -Absorptiometrie
HR-pQCT	<i>high resolutional peripheral QCT</i> , hochauflösende periphere QCT
MDCT	Multidetektor CT
MRT	Magnetresonanztomographie
QCT	quantitative Computertomographie
QCT-BMD	mittels QCT ermittelter BMD
Tb.N	<i>trabecular number</i> , Trabekelanzahl
Tb.Sp	<i>trabecular separation</i> , Trabekelabstand
Tb.Th	<i>trabecular thickness</i> , Trabekeldicke
vBMD	<i>volume BMD</i> , Volumen Knochenmineraldichte
μ CT	Mikro-Computertomographie
μ FE	Mikro-Finite-Element-Modelle
μ m	Mikrometer
3D	dreidimensional

1. Einleitung

1.1. Osteoporose

Aus rein biomechanischer Sicht betrachtet, ist die Hauptaufgabe des Knochengewebes die Gewährleistung von statischer und dynamischer Stabilität. Die Fähigkeit, mechanische Belastungen zu tragen und ihnen standzuhalten, ist die elementare intrinsische Eigenschaft eines Knochens. Eine Beeinträchtigung dieser intrinsischen Eigenschaft führt daher letztlich zu einer Minderung der Knochenfestigkeit, und ist – neben einer mechanischen Überlastung – ursächlich für das Auftreten von Frakturen. Die Erkrankung, die primär durch eine Minderung der Knochenfestigkeit und eine erhöhte Frakturanfälligkeit charakterisiert ist, ist die Osteoporose (1).

Die demographische Prävalenz der Osteoporose nimmt insbesondere in der am schnellsten expandierenden Population der Älteren stetig zu. Hochrechnungen gehen davon aus, dass in der Altersgruppe der über 50-Jährigen eine von drei Frauen und einer von fünf Männern eine osteoporosebedingte Fraktur erleiden wird (2). In Europa erleiden jährlich an die 620.000 Frauen und Männer eine Fraktur des proximalen Femurs, 574.000 eine Fraktur des distalen Radius und 490.000 eine klinisch manifeste Fraktur der Wirbelsäule. Dies entspricht mit 34,8% dem weltweit höchsten Anteil der osteoporosebedingten Frakturen (3). Das europäische Gesundheitssystem wird daher nach Annahme der International Osteoporosis Foundation im Jahre 2050 mit Kosten in Höhe von 76,8 Milliarden Euro belastet sein. Dies entspricht im Vergleich zum Jahr 2000 mit ca. 36,3 Milliarden Euro einer Verdoppelung (4). Die World Health Organisation misst daher diesem auch über die europäischen Grenzen hinaus wirkenden weltweiten Gesundheitsproblem eine

entsprechend wichtige Bedeutung zu und stuft die Osteoporose als eine der zehn wichtigsten Volkskrankheiten ein.

In Analogie zu anderen chronischen Stoffwechselerkrankungen, wie z.B. dem Bluthochdruck oder dem Diabetes, kann auch die Osteoporose lange Zeit wie eine „stumme Epidemie“ unbemerkt bleiben. Bei Betroffenen kann es dann über Jahre hinweg zu einer kontinuierlichen Abnahme der Knochenfestigkeit kommen, welche grundsätzlich keine Symptome verursacht. Kommt es dann zu einer für den osteoporotischen Knochen zu hohen mechanischen Belastung – bei fortgeschrittenen Verläufen kann dies schon durch Husten oder einen Sturz aus stehender Höhe hervorgerufen werden – ereignen sich dann sogenannte Fragilitätsfrakturen (5), die sich je nach Lokalisation unterschiedlich stark durch Schmerzen äußern können.

Fragilitätsfrakturen sind somit die folgenreichste klinisch manifeste Komplikation der Osteoporose. Sie sind gekennzeichnet durch eine signifikante Morbidität und erhöhte Mortalität. In diesem Zusammenhang darf daher auch der DALYs-Wert (disability adjusted life years) nicht unbeachtet bleiben. Der DALYs-Wert ist ein konzeptioneller Wert zur Beurteilung eines krankheitsbedingten Verlustes an Lebenszeit. In Europa liegt er für die Osteoporose über dem der rheumatoiden Arthritis, des Asthmas, der Migräne, und mit Ausnahme des Lungenkrebses über dem aller malignen Tumorleiden (6). Da mit jeder bereits aufgetretenen osteoporosebedingten Fraktur das Risiko für eine Folgefraktur um ein mehrfaches erhöht ist (7–9), ist es daher von immanenter Wichtigkeit, noch vor dem ersten Frakturereignis die Individuen zu identifizieren, die an einer Osteoporose leiden, um sie dann idealerweise einer entsprechenden Therapie zu unterziehen (10,11).

1.2. Knochenmineraldichte

Die Materialeigenschaften des Knochens spiegeln sich in seiner sog. anorganischen (v.a. Hydroxylapatit $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$) und organischen Phase (v.a. Kollagen Typ I) wider. Für die Festigkeit des Knochens ist v.a. die anorganische Phase wichtig, wohingegen die organische Phase dem Knochen seine Elastizität verleiht. In Anbetracht der Tatsache, dass für die Knochenstärke bzw. für die Resistenz gegenüber osteoporotischen Frakturen insbesondere die Festigkeit des Knochens von Bedeutung ist, ist der Anteil des mineralisierten anorganischen Knochengewebes bzw. die Knochenmineraldichte (BMD aus dem englischen „bone mineral density“) ein fundamentaler Parameter (12–17). In vielen Studien wurde die naheliegende inverse Beziehung zwischen Frakturrisiko und BMD bereits bestätigt (18–21).

Um die Knochendichte zu messen, bedient man sich sog. osteodensitometrischer Verfahren. Das Grundprinzip dieser osteodensitometrischen Verfahren beruht dabei auf der indirekten quantitativen Bestimmung entweder des Kalziumgehaltes (unter Nutzung spezifischer Absorptionswerte) oder des Hydroxylapatitgehaltes (über den Vergleich mit Referenzphantomen). Die ermittelten Werte sind daher als Näherungswerte der eigentlichen Knochendichte zu verstehen. Die derzeit in der klinischen Routine etablierten osteodensitometrischen Verfahren sind die Zweienergie- röntgen -Absorptiometrie (DXA aus dem englischen „dual energy X-ray absorptiometry“) (22,23) und die quantitative Computertomographie (QCT) (24,25). Unterschiedliche densitometrische Verfahren und auch geräte-/herstellerspezifische Parameter lassen jedoch eine direkte Vergleichbarkeit der BMD-Werte nicht zu. Daher werden die gemessenen BMD-Werte in Bezug zu großen epidemiologisch

erfassten sog. Referenzkollektiven gesetzt, und als T- oder Z-Scores angegeben (26). Dem T-Score liegt der Vergleich zu einem jungen, geschlechtsgleichen gesunden Kollektiv um das 30. Lebensjahr zugrunde. Das Referenzkollektiv des Z-Scores hingegen bezieht sich auf alters- und geschlechtsangepasste gesunde Personen. Der T-Score wurde von der WHO als Diagnosekriterium für die Beurteilung der Knochenmineraldichte genommen. Bis zu einer Standardabweichung von -1 werden Messwerte des T-Scores als regelrecht angesehen. Bei Standardabweichungen, die sich im Bereich von -1 bis $-2,5$ befinden, wird die Knochenmineraldichte als osteopenisch angesehen. Jenseits $-2,5$ liegt eine Osteoporose vor. Tritt letzterer Wert auf und liegen zugleich Frakturen vor, wird dies mit einer manifesten Osteoporose gleichgesetzt (27).

Obwohl ca. 60-70% der Knochenfestigkeit von der BMD abhängig ist (28,29), haben jedoch etliche epidemiologische Studien belegen können, dass die BMD allein häufig nicht ausreicht, um in einem Kollektiv zwischen Personen mit erhöhtem Frakturrisiko und normalem Frakturrisiko zu unterscheiden (29–32). So konnten Schuit et al. in einer prospektiven Studie an 7806 Männern und Frauen über eine Zeit von 6,8 Jahren zeigen, dass nur 44% der osteoporotischen Frakturen außerhalb der Wirbelsäule bei Frauen mit einem T-Score unter $-2,5$ auftraten. Die restlichen 56% traten somit bei Frauen mit einem nicht-osteoporotischem T-Score auf. Bei Männern lag der Prozentsatz sogar noch niedriger (21%) (31). Auch pharmakologische Studien an anti-osteoporotischen Medikamenten konnten teilweise nachweisen, dass eine statistisch signifikante Reduktion im Frakturrisiko ohne nennenswerte Variationen der BMD einhergehen kann (33–35). Umgekehrt konnte auch gezeigt werden, dass medikamentös-induzierte BMD-Anstiege das Frakturrisiko nicht zwangsläufig senken (36).

Die vermeintliche Diskrepanz zwischen ermittelten BMD-Werten und einer tatsächlichen Frakturrisiko-Vorhersagekraft lässt sich daher unter Berücksichtigung des folgenden grundlegenden mechanischen Prinzips erklären: die Stabilität eines Körpers ist nicht allein abhängig von der Materialzusammensetzung und seiner Masse, sondern auch von der Verteilung dieser Masse im Raum. Möchte man also die Stabilität eines Körpers beurteilen, ist neben seiner Materialeigenschaft auch seine Struktureigenschaft ausschlaggebend. Dies gilt für Brücken, Flugzeuge und Leichtbau-Karosserien ebenso wie für Knochen. Bei dem organischen System Knochen ist jedoch auch die Knochenumbaurate für die Knochenfestigkeit von Bedeutung. Um den vielen Einflussparametern auf die Knochenfestigkeit einen konzeptionellen Überbau zu geben, wurde daher der Surrogatbegriff der „Knochenqualität“ entwickelt, der sich jenseits des BMD zusammensetzt u.a. aus den Einzelparametern der Knochengeometrie, der knöchernen Mikroarchitektur, der Knochenumbaurate, der Anzahl der Mikrofrakturen und dem knöchernen Mineralisationsgrad (28,37,38).

1.3. Kortikaler und trabekulärer Knochen

Zu den wichtigsten Knochenqualitäts-Parametern zählen die, welche die knöcherne Mikroarchitektur beschreiben (39,40). Makroskopisch betrachtet gibt es zwei Arten von Knochen: kortikaler Knochen und trabekulärer Knochen (Abbildung 1 A).

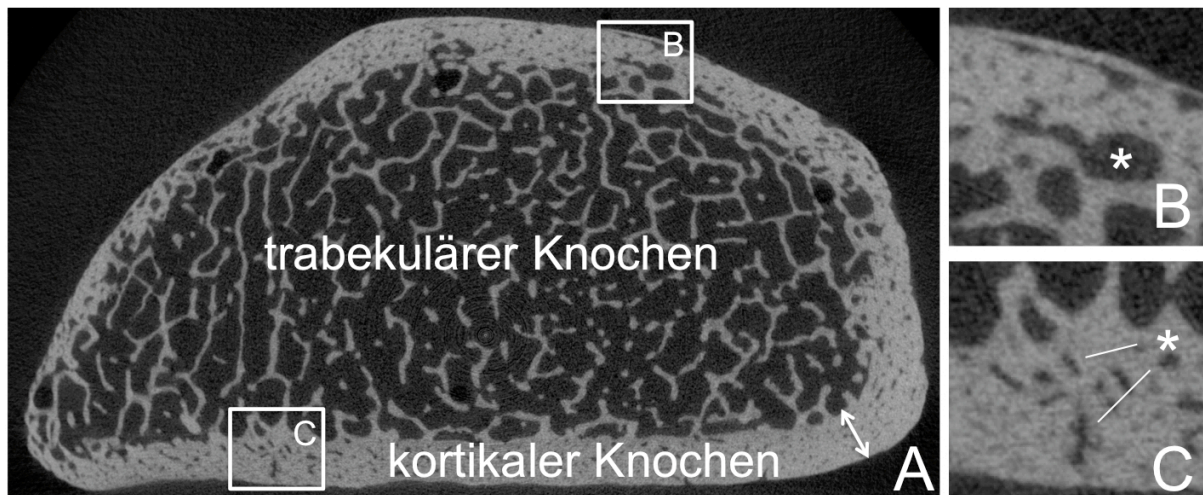


Abbildung 1: A) Axiale μ CT Schicht mit einer Auflösung von $18\mu\text{m}$ durch ein distales Radius-Präparat. Das feine Netzwerk aus trabekulärem Knochen spannt sich im Zentrum auf. Mit dem weißen Doppelpfeil ist exemplarisch die kortikale Dicke dargestellt. B und C) Vergrößerte Ausschnitte des kortikalen Knochens (weiß umrandete Rechtecke in A), welche das delicate System kortikaler Porosität aufzeigen. Modifizierte Abbildung aus Issever et al.(41)

Kortikaler Knochen macht ca. 80% der gesamten Knochenmasse im Skelett aus. Er formt die äußere Schicht aller Knochen. Je nach Lokalisation und Größe des einzelnen Knochens kann kortikaler Knochen wenige Mikrometer breit sein oder sogar den ganzen Schaft eines Röhrenknochens bilden, und damit Breiten in der Größenordnung von Zentimeter annehmen. Trabekulärer Knochen findet sich hauptsächlich in den Enden der langen Röhrenknochen oder er füllt, umhüllt von kortikalem Knochen, das Innere der Flachknochen und der Wirbelkörper. Das Volumen-Verhältnis von kortikalem zu trabekulärem Knochen kann je nach anatomischer Lage stark variieren. Die Spannweite kann dann von 50:50 im Femurkopf, über 25:75 in Wirbelkörpern bis zu 5:95 im Radiuschaft reichen (39).

Dass die Mikroarchitektur des trabekulären Knochens für die Knochenfestigkeit eine signifikante Einflussgröße ist, rückte erstmals vor ca. 30 Jahren in das Licht der Forschung. So konnten Kleerekoper et al. 1985 in einer Studie an Beckenkammstanzen von 60 postmenopausalen Frauen zeigen, dass die trabekuläre Mikroarchitektur zwischen Frauen mit und ohne Wirbelkörperfrakturen trotz angepasster BMD-Werte signifikante Unterschiede in der Anzahl und Verknüpfung der Trabekel aufwies (42). Etliche weitere Studien in den Folgejahren, u.a. Recker et al. (43) und Amling et al. (44), untermauerten die daraus folgende Hypothese, dass zu einer verbesserten Frakturvorhersagekraft jenseits der BMD die Quantifizierung bzw. die Beurteilung der trabekulären Mikroarchitektur essentiell sei. Dies gelte insbesondere in anatomischen Regionen mit einem hohen Anteil an trabekulärem Knochen, wie z.B. in den Wirbelkörpern oder dem Calcaneus. Basierend auf der Knochenhistomorphometrie (45,46) sind folgende trabekuläre Strukturparameter die gängigsten für die Beschreibung bzw. Quantifizierung der trabekulären Mikroarchitektur (Abbildung 2):

- Bone Volume/Total Volume (BV/TV, %): Knochenvolumenanteil
- Trabecular Number (Tb.N, 1/mm): Trabekelanzahl
- Trabecular Thickness (Tb.Th, μm): Trabekeldicke
- Trabecular Separation (Tb.Sp, μm): Trabekelabstand

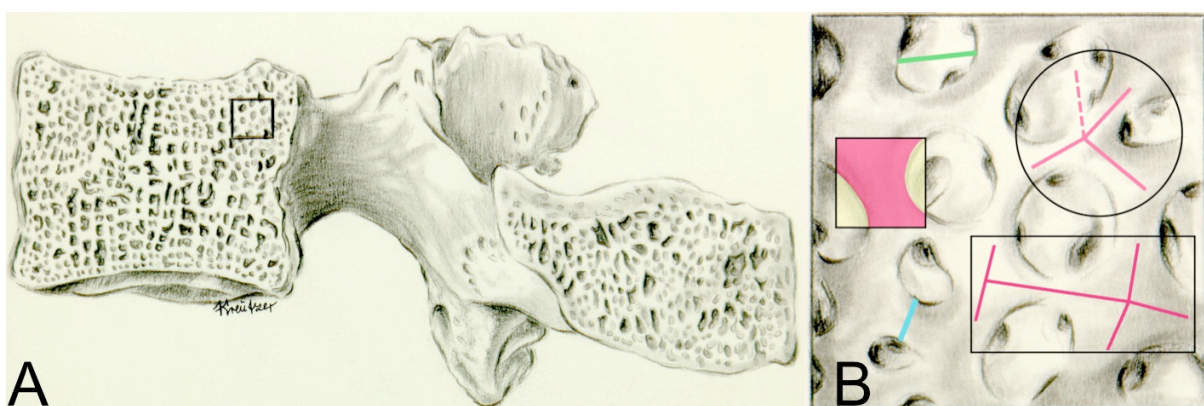


Abbildung 2: A) Sagittaler Querschnitt durch einen Lendenwirbelkörper. B) Im Vergrößerungsausschnitt (siehe schwarzes Quadrat in A) sind die gängigsten trabekulären Strukturparameter eingezeichnet: BV/TV im *Quadrat*; Tb.N im *Rechteck* sowie Tb.Th (*blau*) und Tb.Sp (*grün*). Zusätzlich ist der Parameter der Konnektivität im Kreis dargestellt. Modifizierte Abbildung aus Issever et al. (46).

Bzgl. der trabekulären Knochenanalyse sind neben Verfahren der Strukturanalyse jedoch auch Verfahren der Texturanalyse weit verbreitet (47–52). Im Gegensatz zur Strukturanalyse ist die trabekuläre Texturanalyse jedoch nicht primär auf die Darstellung der einzelnen Trabekel angewiesen. Die Bilddaten werden im Rahmen der Texturanalyse unter Anwendung verschiedenster mathematischer und statistischer Algorithmen vielmehr mit Hinblick auf die Verteilung der Grauwerte analysiert.

In Regionen, in denen der Anteil des kortikalen Knochens höher ist, so z.B. im proximalen Femur oder im distalen Radius und in der distalen Tibia, ist die Knochenfestigkeit entsprechend mehr von den Eigenschaften des kortikalen Knochens abhängig. Hier sei insbesondere auf die kortikale Dicke und die kortikale Porosität (Abbildung 1) hingewiesen, bei deren Zunahme ein erhöhtes Frakturrisiko nachgewiesen werden konnte (53–55).

Befasst man sich mit trabekulärer Knochenanalyse, muss man sich bewusst sein, dass die Trabekel, die es abzubilden bzw. zu quantifizieren gilt, mikroskopische Strukturen sind, die lediglich ca. 80 bis 200 μm groß sind. Betrachtet man die Poren des kortikalen Knochens, so bewegt man sich sogar in einem Bereich von nur wenigen μm . Lange Zeit war daher das Forschungsgebiet der kortikalen und trabekulären Knochenanalyse auf das destruktive Verfahren der Histomorphometrie beschränkt, bis Feldkamp et al. im Jahre 1989 die hochauflösende Mikro-Computertomographie (μCT) vorstellten (56). Mit dem Verfahren der μCT , die eine isotrope Auflösung von bis zu 1 μm erreichen kann, wurde es letztlich möglich, nicht-destruktiv trabekulären Knochen abzubilden (Abbildung 3 auf der nächsten Seite).

Binnen weniger Jahre und nach einer fast unüberschaubaren Anzahl an Studien entwickelte sich die μ CT daher zu einer etablierten Referenzmethode, welche wichtige Erkenntnisse bzgl. physiologischer und pathologischer Veränderungen der knöchernen Morphologie geben konnte (57–65).

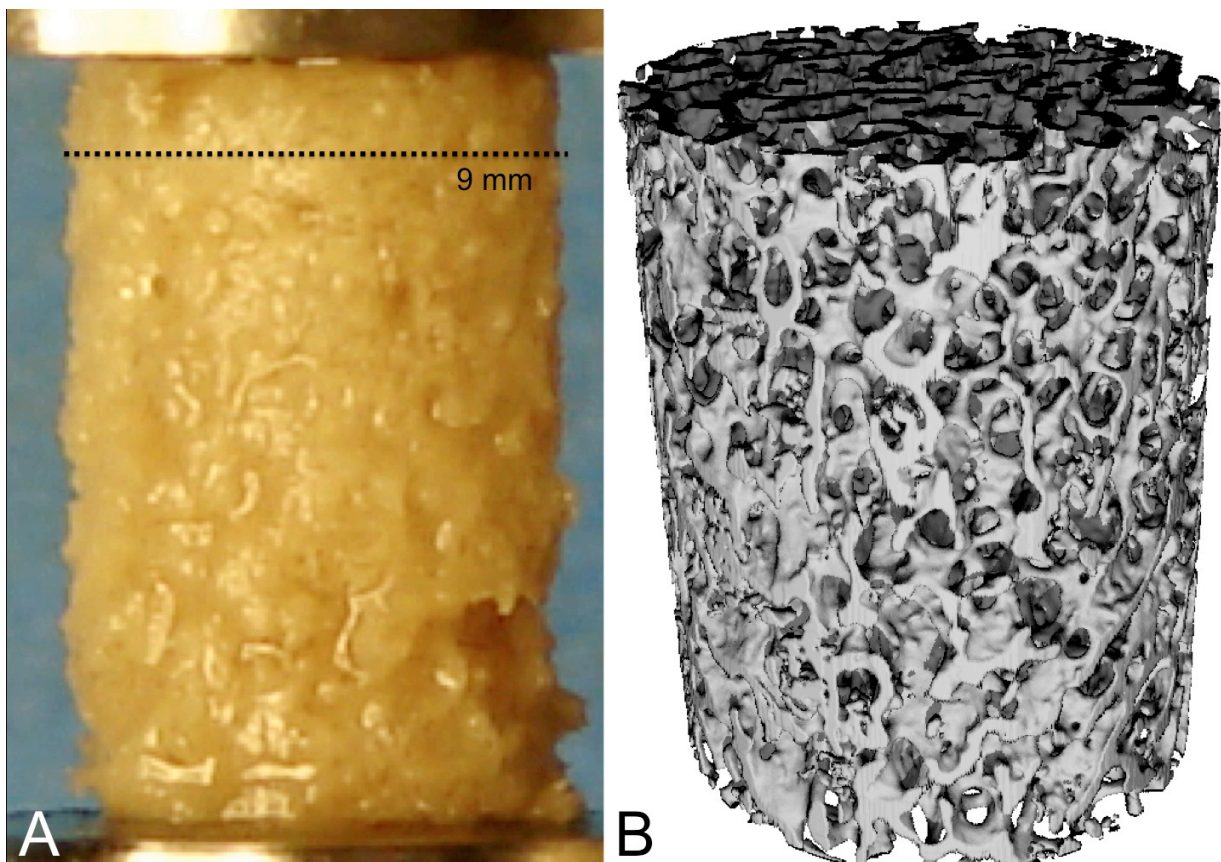


Abbildung 3: Photographie (A) und 3D Rekonstruktion (B) des entsprechenden μ CT Datensatzes einer repräsentativen Knochenprobe mit 9 mm Durchmesser.

1.4. Zielsetzung

Die Wichtigkeit insbesondere der trabekulären Knochenanalyse zur Evaluierung der Knochenqualität und -festigkeit ist bereits durch etliche μ CT-Studien belegt worden. Um jedoch im Hinblick auf eine verbesserte Frakturvorhersage diese Erkenntnisse für Patienten klinisch nutzbar zu machen, muss es zu einer Translation kommen, welche die μ CT-Bildgebung aus dem Labor hinaus in die radiologisch anwendbare Routine bringt.

Folgende zwei Fragestellungen ziehen sich daher – in jeweils unterschiedlicher Gewichtung – wie rote Fäden durch die in dieser Habilitationsschrift vereinten Arbeiten:

1. Wie gut lässt sich in einem klinischen Setting die trabekuläre Struktur abbilden?
2. Wie gut lässt sich in einem klinischen Setting die Knochenfestigkeit vorhersagen?

Zur Anwendung kamen die Multidetektor Computertomographie (MDCT), die hochauflösende periphere quantitative Computertomographie (HR-pQCT aus dem englischen „high-resolutional pQCT“) und die Magnetresonanztomographie (MRT).

Es wurden – entsprechend der Lokalisation osteoporotischer Frakturen – zentrale (**Originalarbeiten 1 bis 3**) und periphere (**Originalarbeiten 4 bis 7**) anatomische Regionen getrennt voneinander betrachtet.

2. Eigene Arbeiten

2.1. Zentrale anatomische Lokalisationen

2.1.1. Wirbelsäule – Trabekuläre Knochen Struktur- und Texturanalyse mittels MDCT im Vergleich zur μ CT und μ FE – Originalarbeit 1

Hauptziel dieser Arbeit war es zu evaluieren, inwieweit mittels klinischer MDCT erworbene trabekuläre Strukturparameter der Wirbelsäule mit μ CT erworbenen trabekulären Strukturparametern übereinstimmen. Des Weiteren wurde untersucht, ob durch MDCT hergeleitete trabekuläre Struktur- und Texturparameter die Beurteilung der Knochenfestigkeit im Vergleich zur etablierten BMD-Messung mittels QCT (QCT-BMD) verbessern können.

Um ein entsprechendes klinisches in-vivo Messumfeld zu simulieren, entwickelte unsere Arbeitsgruppe daher folgendes Studiendesign: zunächst erfolgten die MDCT- und QCT-Messungen an intakten, formalin-unfixierten Körperspendern aus dem Institut für Anatomie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Nach den CT-Messungen in unserem Institut für Radiologie wurden die Körperspender dann formalin-fixiert und die Lendenwirbelkörper 1 bis 3 entnommen. In einer Kooperation mit dem Institut für Radiologie der University of California at San Francisco (USA) wurde dort entwickelte Software zur Auswertung der MDCT-Datensätze benutzt, um trabekuläre Struktur- und Texturparameter zu ermitteln. Anschließend wurden Proben (Durchmesser 9mm) der entnommenen Wirbelkörper mittels μ CT gemessen. Die so gewonnenen μ CT-Datensätze lieferten dann zum einen die Referenzwerte für die trabekulären Strukturparameter, zum anderen jedoch auch die Mikro-Finite-Element-Modelle (μ FE-Modelle) für die Knochenfestigkeit.

Bevor an dieser Stelle eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Originalarbeit 1 folgt, sei auf die unterschiedliche räumliche Auflösung der miteinander verglichenen Modalitäten hingewiesen. Die Größe der Voxel in dem MDCT-Datensatz betrug dabei $274 \times 274 \times 500 \mu\text{m}^3$, wohingegen die Größe der isotropen Voxel im μ CT-Datensatz $16 \times 16 \times 16 \mu\text{m}^3$ war. Die Übereinstimmung der mittels MDCT erworbenen Strukturparameter mit der μ CT war daher entsprechend limitiert. BV/TV wies die höchste ($p < 0,0001$) signifikante Korrelation auf (R^2 0,64-0,86). Tb.Th zeigte zwar

noch einen Korrelationskoeffizienten von $R^2=0,32-0,36$, das Signifikanzniveau war jedoch mit $p<0,01$ deutlich niedriger. Und für Tb.Sp und Tb.N waren die Korrelationen noch schwächer ($R^2=0,13-0,25$; $p<0,05$) bis statistisch nicht-signifikant (siehe Abbildung 4).

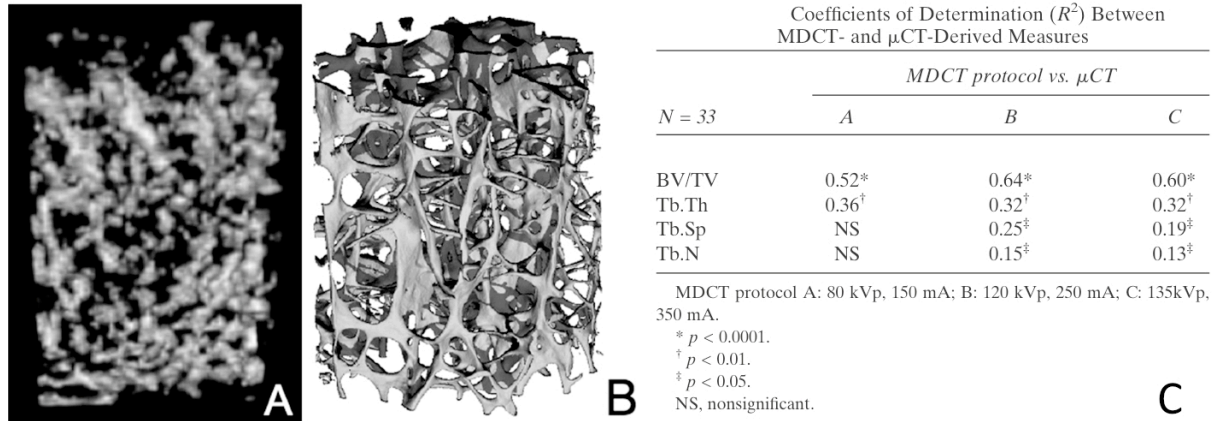


Abbildung 4 und Tabelle 1: Korrespondierende 3D Rekonstruktionen einer Knochenprobe berechnet aus dem in-situ HR-CT Datensatz (A) und dem ex-situ μ CT Datensatz (B). In Tabelle 1 (C) sind die Korrelationskoeffizienten zwischen den HR-CT und μ CT Strukturparametern aufgeführt.

Bzgl. der μ -FE Beurteilung der Knochenfestigkeit zeigten die Ergebnisse dieser Arbeit, dass im Vergleich zur QCT-BMD trabekuläre μ CT-Strukturparameter einen geringeren Einfluss haben (QCT-BMD, $R^2=0,60$, $p<0,001$; BV/TV $R^2=0,44$, $p<0,001$; Tb.Th $R^2=0.17$, $p<0,05$; Tb.Sp und Tb.N nicht signifikant). Darüber hinaus war jedoch das wohl wichtigste Ergebnis dieser Arbeit, dass Kombinationen aus QCT-BMD und trabekulären MDCT-Texturparametern die Korrelationen mit der μ FE Knochenfestigkeit deutlich verbessern konnten und letztlich – auch im Vergleich mit Kombinationen der MDCT-Strukturparameter – die höchsten Korrelationen aufwiesen ($R^2=0,75$, $p<0,001$), siehe Tabelle 2.

Tabelle 2:

N = 33	μ FE app. modulus							
	MDCT protocol							
			A		B		C	
	QCT	μ CT	Single	Multi	Single	Multi	Single	Multi
BMD	0.60*	—	—	0.75* ⁵	—	0.73* ⁴	—	0.72* ⁴
BV/TV	—	0.44*	0.46*	<BMD	0.58*	0.65 ¹⁹	0.56*	0.66 ¹⁸
Tb.Th	—	0.17 [‡]	0.41*	<BMD	0.46*	0.71* ¹¹	0.40*	<BMD
Tb.Sp	—	NS	NS	<BMD	0.36*	<BMD	0.42*	<BMD
Tb.N	—	NS	NS	<BMD	NS	<BMD	0.24 [†]	<BMD

A multivariate linear regression model was chosen to combine each bone structure parameter and vBMD with an additional texture measure (multi). Multivariate regression models with a weaker correlation (<0.60) than the linear regression for QCT-derived BMD (<BMD).

MDCT protocol A: 80 kVp, 150 mA; B: 120 kVp, 250 mA; C: 135kVp, 350 mA.

* $p < 0.001$.

[†] $p < 0.01$.

[‡] $p < 0.05$.

Minkowski functionals (MF): ¹MF_{area.qu75}, ²MF_{euler.qu50}, ³MF_{perim.qu75}.

Minkowski dimension (MD): ⁴MD_{deg0}, ⁵MD_{aniso.std}.

Scaling index method (SIM): ⁶SIM_{quan25.r4}, ⁷SIM_{quan25.r6}, ⁸SIM_{quan75.r4},

⁹SIM_{quan75.r6}, ¹⁰SIM_{quan90.r4}, ¹¹SIM_{quan90.r6}, ¹²SIM_{stedv.r4}, ¹²SIM_{median.r6}.

NS, nonsignificant.

Originalarbeit 1

Issever AS, Link TM, Kentenich M, Rogalla P, Schwieger K,
Huber MB, Burghardt AJ, Majumdar S, Diederichs G

Trabecular bone structure analysis in the osteoporotic spine
using a clinical in vivo setup for 64-slice MDCT imaging:
comparison to microCT imaging and microFE modeling.

J Bone Miner Res. 2009 Sep;24(9):1628-1637

PMID: 19338434

2.1.2. Proximaler Femur I – Trabekuläre Knochen Struktur- und Texturanalyse mittels MDCT im Vergleich zur HR-pQCT – Originalarbeit 2

Bei der bereits im Rahmen der Originalarbeit 1 vorgestellten Körperspenderstudie wurden auch die Hüftgelenke bzw. die proximalen Femura (sowie die Calcanei, siehe Originalarbeit 7) untersucht. Um Fehler durch die Explantation und Registrierung kleiner Knochenproben in größeren MDCT-Datensätzen zu minimieren, war das Bestreben der vorliegenden Femurstudie, die gesamte trabekuläre Struktur einer anatomischen Region – sprich des Femurkopfes – mittels MDCT abzubilden. Aufgrund der Größe der Femura wurde daher die HR-pQCT als Referenzmethode gewählt. Mit der HR-pQCT war es entsprechend möglich, den gesamten Femurkopf mit einer isotropen Auflösung von 82 μm abzubilden. Die aus der HR-pQCT abgeleiteten Strukturparameter wurden dann mit den Struktur- als auch Texturparametern der MDCT ($273 \times 273 \times 500 \mu\text{m}^3$) verglichen.

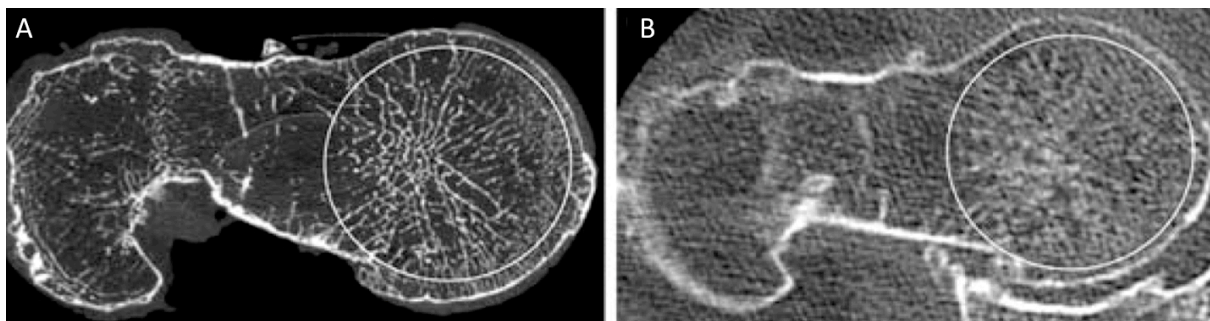


Abbildung 5: Axiale HR-pQCT (A) und MDCT (B) Schicht eines repräsentativen Femurpräparates.

Im Vergleich von MDCT- und HR-pQCT-Strukturparametern waren die für BV/TV ermittelten Korrelationskoeffizienten mit $r=0,87$ vergleichbar mit denen der Wirbelsäulenstudie ($R^2=0,60$). Ansonsten zeigte sich jedoch in dieser Femurstudie – im Gegensatz zu der Wirbelsäulenstudie – für Tb.Th überhaupt keine und für Tb.Sp ($r=0,66$) sowie Tb.N ($r=0,53$) eine gering bessere Korrelation.

Hervorzuheben gilt jedoch auch folgendes Ergebnis: vergleicht man einzelne HR-pQCT Strukturparameter (v.a. Tb.Sp und Tb.N) mit einzelnen MDCT Texturparametern, so erreicht man wesentlich höhere Korrelationen von bis zu $r=0,86$ ($p<0,01$). Mit anderen Worten, am proximalen Femur sind ausgewählte MDCT-Texturparameter geeigneter für die Beschreibung der trabekulären Struktur als MDCT-Strukturparameter.

Originalarbeit 2

Diederichs G, Link TM, Kentenich M, Huber MB,
Rogalla P, Burghardt AJ, Majumdar S, Issever AS.

Feasibility of measuring trabecular bone structure of the proximal femur
using 64-slice multidetector computed tomography in a clinical setting.

Calcif Tissue Int. 2008 Nov;83(5):332-341

PMID: 18855036

2.1.3. Proximaler Femur II – Trabekuläre Texturanalyse mittels MDCT zur Vorhersage des Frakturrisikos – Originalarbeit 3

In Kooperation mit dem Institut für Unfallchirurgie und Sportmedizin der Universität Innsbruck (Österreich) wurden in einem Kollektiv von 30 Patienten mit einer osteoporotisch-bedingten proximalen Femurfraktur die präoperativen MDCT-Aufnahmen ausgewertet. Da in den MDCT-Rohdaten die nicht-frakturierte Gegenseite ebenfalls abgebildet wurde, konnten entsprechende Auswertungen der BMD und trabekulärer Texturparameter und Messungen der kortikalen Dicke durchgeführt werden. Als Kontrollgruppe diente ein Kollektiv von 10 Patienten, welche aufgrund nicht-frakturbezogener Indikationen ebenfalls eine MDCT der Hüftgelenke erhielten. Wie aus Abbildung 6 ersichtlich, wurden unterschiedliche anatomische Subregionen des proximalen Femurs ausgewertet: der Trochanter (1), die intertrochantäre Region (2) sowie die obere (3) und untere (4) Femurhalsregion.

In der Differenzierung zwischen der Frakturgruppe und der Kontrollgruppe zeigten sich regionen-spezifische Ergebnisse. So waren im Trochanter Texturparameter und im Femurhals die BMD und die kortikale Dicke am besten geeignet, um die Frakturgruppe von der Kontrollgruppe zu unterscheiden. Außerdem konnte innerhalb der Frakturgruppe anhand von Texturparametern und der kortikalen Dicke zwischen intertrochantär verlaufenden Frakturen und Frakturen des Femurhalses unterschieden werden.

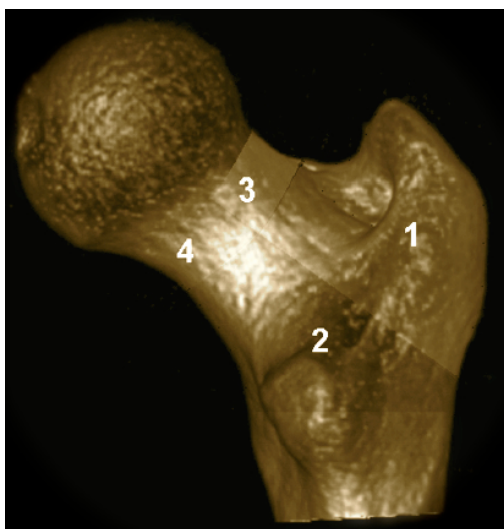


Abbildung 6: Darstellung der ausgewerteten Subregionen

Originalarbeit 3

Rodríguez-Soto AE, Fritscher KD, Schuler B, Issever AS, Roth T,
Kamelger F, Kammerlander C, Blauth M, Schubert R, Link TM.

Texture analysis, bone mineral density, and cortical thickness
of the proximal femur: fracture risk prediction.

J Comput Assist Tomogr. 2010 Nov-Dec;34(6):949-957

PMID: 21084915

2.2. Periphere anatomische Lokalisationen

2.2.1. Distaler Radius – Trabekuläre Knochen Strukturanalyse mittels 64 Zeilen und 320 Zeilen MDCT im Vergleich zur HR-pQCT – Originalarbeit 4

Die erste Arbeit im Kapitel „periphere anatomische Lokalisationen“ widmet sich allein dem distalen Radius, welcher in der Peripherie nach Sturzereignissen und entsprechenden Abstützversuchen am häufigsten frakturiert (31). An 20 anatomischen Präparaten des distalen Radius (mit vollständig intaktem, umgebendem Weichteilmantel) wurden mittels MDCT (64 und 320 Zeilen) trabekuläre Strukturparameter mit einer Auflösung von $234 \times 234 \times 500 \mu\text{m}^3$ ermittelt (Abbildung 7). Diese wurden, in Anlehnung an die Originalarbeit 2, mit Strukturparametern aus HR-pQCT Messungen mit einer Auflösung von $42 \times 42 \times 42 \mu\text{m}^3$ verglichen (Abbildung 8).

Der einzige Strukturparameter, der keine signifikante Korrelation aufwies, war Tb.Th. Ansonsten lagen die Korrelationskoeffizienten zwischen MDCT und HR-pQCT Strukturparametern aufgrund des – im Vergleich zur Wirbelsäule und zum proximalen Femurs – geringeren umgebenden Weichteilmantels deutlich über denen der Originalarbeiten 1 und 2 (BV/TV, $r=0,95-0,96$, $p<0,0001$; Tb.Sp, $r=0,92-0,93$, $p<0,05$; Tb.N, $r=0,55-0,82$, $p<0,05$).

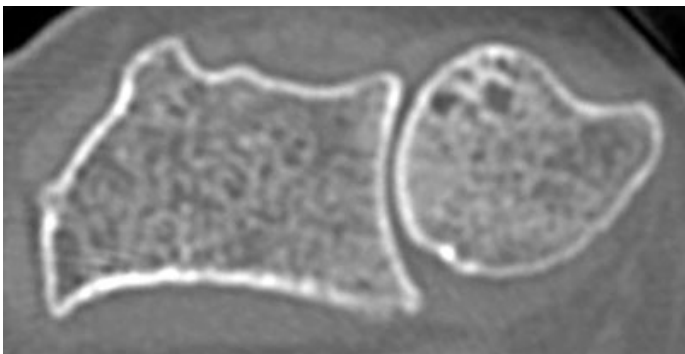


Abbildung 7: Distaler Radius im MDCT

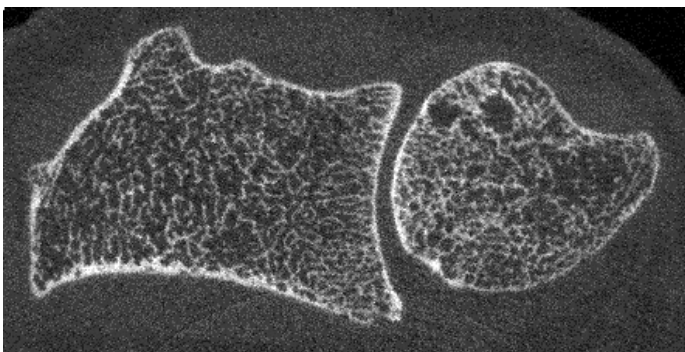


Abbildung 8: Distaler Radius im HR-pQCT.

Originalarbeit 4

Issever AS, Link TM, Kentenich M, Rogalla P,
Burghardt AJ, Kazakia GJ, Majumdar S, Diederichs G.

Assessment of trabecular bone structure using MDCT: comparison of
64- and 320-slice CT using HR-pQCT as the reference standard.

Eur Radiol. 2010 Feb;20(2):458-468

PMID: 19711081

2.2.2. Distaler Radius, distale Tibia – Messung der trabekulären und kortikalen Knochen Mikroarchitektur mittels HR-pQCT – Originalarbeit 5

Mit der HR-pQCT, die erst vor wenigen Jahren eingeführt wurde (66), war es erstmals möglich unter in-vivo Bedingungen periphere anatomischen Regionen mit einer Auflösung von unter 100 μm zu untersuchen. In der vorliegenden Pilotstudie an einer Gruppe Diabetespatientinnen wurde daher die HR-pQCT angewandt. Mit einer isotropen Auflösung von 82 μm wurden der distale Radius und die distale Tibia untersucht und entsprechend die BMD, die trabekulären Strukturparameter als auch die kortikale Makroporosität quantifiziert.

Im Vergleich zu einer altersgleichen Kontrollgruppe zeigten sich folgende Ergebnisse: an der distalen Tibia wies die Diabetesgruppe eine um 10% höhere BMD ($p < 0,05$) des trabekulären Knochens auf, welche einherging mit 13,8% höheren Tb.Th Werten ($p < 0,05$). Obwohl statistisch nicht signifikant, zeigte sich darüber hinaus in der Diabetesgruppe ein Anstieg der kortikalen Porosität um bis zu 117%. Am distalen Radius wiesen beide Gruppen ähnliche BMD-Werte auf, obwohl die kortikale Porosität bei der Gruppe der Diabetikerinnen um mehr als 150% höher war ($p < 0,05$) als die der Kontrollgruppe. Bzgl. der trabekulären Strukturparameter ließen sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisen. Abschließend sei noch anzumerken, dass der Anteil der kortikalen Porosität in der Diabetesgruppe bei den Personen am höchsten war, die bereits Frakturen erlitten hatten.

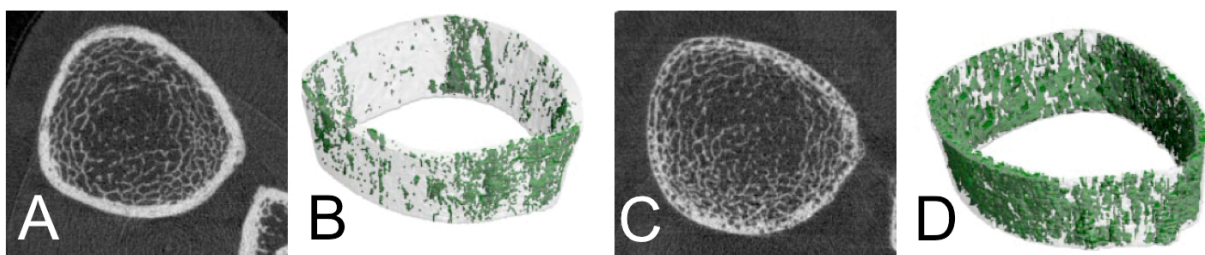


Abbildung 9: Axiale HR-pQCT Schicht durch die distale Tibia einer Patientin der Kontrollgruppe (A) und einer Patientin der Diabetesgruppe nach Frakturereignis (C). In (B) und (D) sind die jeweiligen 3D Rekonstruktionen des kortikalen Knochens mit dem grün-unterlegtem Anteil der kortikalen Porosität dargestellt.

Originalarbeit 5

Burghardt AJ, Issever AS, Schwartz AV, Davis KA,
Masharani U, Majumdar S, Link TM.

High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone microarchitecture in patients with type 2 diabetes mellitus.

J Clin Endocrinol Metab. 2010 Nov;95(11):5045-5055
PMID: 20719835

2.2.3. Distaler Radius, distale Tibia, Calcaneus – Messung trabekulärer und kortikaler Knochen Parameter mittels MRT – Originalarbeit 6

Neben CT-basierten Modalitäten hat sich auch die MRT auf dem Feld der Osteoporose-Diagnostik etablieren können. Lange Zeit wurden entsprechende Studien an 1,5 T Geräten durchgeführt, mit fortschreitender Entwicklung der Technik sind nun jedoch vermehrt auch 3T MRT-Geräte im klinischen Gebrauch. Ziel der nun vorgestellten Arbeit war es mittels 3T MRT an sämtlichen peripheren anatomischen Lokalisationen trabekuläre Strukturparameter und die kortikale Dicke zu ermitteln und diese mit QCT-BMD Werten der Wirbelsäule, der Hüfte und des Radius zu vergleichen. Entsprechende QCT Messungen wurden an einem Kollektiv mit 51 postmenopausalen Frauen durchgeführt. Zusätzlich wurden der distale Radius, die distale Tibia und der Calcaneus im MRT untersucht.

Es zeigten sich gute Korrelationen zwischen den QCT-BMD Werten und den Strukturparametern des Radius (BV/TV, $r=0,58$, $p<0,0001$; Tb.N, $r=-0,59$, $p<0,0001$; Tb.Sp, $r=-0,50$, $p<0,05$; Tb.Th, $r=0,39$, $p<0,05$). Es zeigten sich auch zwischen den BMD-QCT Werten der Wirbelsäule und der kortikalen Dicke des Radius und der Tibia signifikante Korrelationen ($r=0,55-0,67$). Beim Vergleich der kortikalen Dicke mit trabekulären Parametern am distalen Ende des Radius lässt sich interessanterweise eine inverse Beziehung erkennen, welche bei Zunahme der kortikalen Dicke mit einer Auflockerung des trabekulären Netzwerkes einherzugehen scheint.

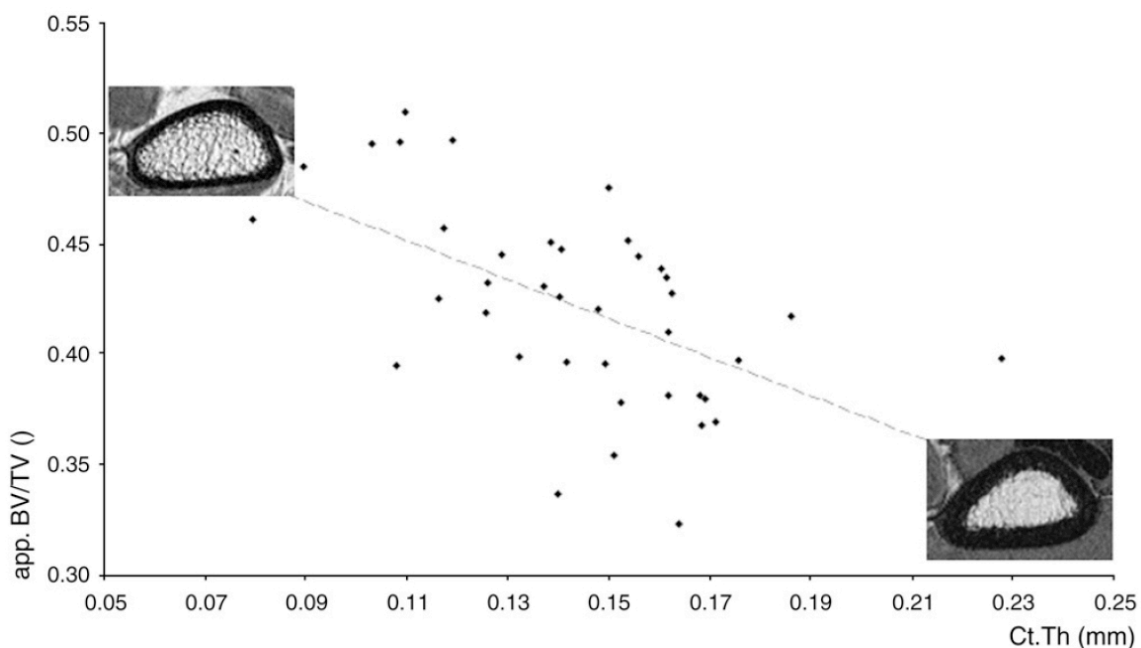


Abbildung 10: Dargestellt ist die inverse Korrelation ($r=-0,56$, $p<0,001$) zwischen der kortikalen Dicke des distalen Radius und exemplarisch BV/TV (Tb.Th, $r=-0,54$, $p<0,001$).

Originalarbeit 6

Issever AS, Link TM, Newitt D, Munoz T, Majumdar S.

Interrelationships between 3-T-MRI-derived cortical and trabecular bone structure parameters and quantitative-computed-tomography-derived bone mineral density.

Magn Reson Imaging. 2010 Nov;28(9):1299-1305

PMID: 20685052

2.2.4. Calcaneus – Trabekuläre Knochen Struktur- und Texturanalyse mittels MDCT im Vergleich zur μ CT und zu biomechanischen Tests – Originalarbeit 7

Die letzte Arbeit, die im Rahmen dieser Habilitationsschrift vorgestellt wird, ist im Aufbau mit Originalarbeit 1 (Wirbelsäule) zu vergleichen. Es wurden an den bereits vorgestellten intakten Körperspendern ergänzend MDCT Messungen des Calcaneus vorgenommen. Die explantierten Knochenproben wurden dann ebenfalls mittels μ CT untersucht. Im Gegensatz zu der Wirbelsäulenarbeit wurden die biomechanischen Tests jedoch nicht als μ FE Simulationen, sondern als reale destruktive biomechanische Tests durch das AO Forschungsinstitut in Davos (Schweiz) durchgeführt.

Im Vergleich der MDCT und μ CT Strukturparameter zeigte sich genau wie in der Wirbelsäulenstudie, dass BV/TV die höchsten Korrelationen aufwies ($r=0,56-0,65$, $p<0,05$), gefolgt von Tb.Th ($r=0,39-0,51$, $p<0,05$). Die Korrelationen von Tb.Sp und Tb.N waren deutlich schwächer bis nicht signifikant. Die Ergebnisse der realen biomechanischen Tests stimmten darüber hinaus mit denen der simulierten μ FE Modelle der Wirbelsäulenarbeit überein. Durch die Kombination von BMD mit Texturparametern konnte in multivariaten Regressionsanalysen gezeigt werden, dass die Vorhersagekraft bzgl. der Beurteilung der Knochenfestigkeit die höchsten Korrelationen zu erreichen sind.

Parameter		Maximum stress						μ CT
		A		B		C		
		Single	Multi	Single	Multi	Single	Multi	
Structure	BV/TV (%)	0.58 ^a	0.74 ^a	0.60 ^a	0.85 ^a	0.62 ^a	0.82 ^a	0.72 ^a
	Trabecular thickness (mm)	0.44 ^a	0.67 ^a	0.51 ^a	0.71 ^a	0.48 ^a	0.67 ^a	0.37 ^a
	Trabecular separation (mm)	0.19 ^b	0.64 ^a	0.24 ^a	0.65 ^a	n.s.	n.s.	0.32 ^a
	Trabecular number (mm^{-1})	0.47 ^a	0.72 ^a	0.25 ^a	0.65 ^a	0.21 ^b	0.62 ^a	0.24 ^a
Texture	GLCM.con			0.36 ^a		0.40 ^a		
	TOGLCM.lne			0.36 ^a		0.33 ^a		
	MD.disk			0.43 ^a		0.52 ^a		
	MF.perim			0.22 ^a		0.30 ^a		
	MF.area			0.43 ^a		0.38 ^a		
	MF.euler			0.33 ^a		0.38 ^a		
	vBMD	0.56 ^a	0.80 ^a	0.6 ^a	0.86 ^a	0.57 ^a	0.82 ^a	

Tabelle 3: Univariate (Single) und multivariante (Multi) Korrelationen zwischen MDCT und μ CT Parametern mit dem biomechanischen Parameter „maximum stress“. Bei den multivariaten Korrelationen wurden die MDCT Strukturparameter und die BMD kombiniert mit Texturparametern.

Originalarbeit 7

Diederichs G, Link TM, Kentenich M, Schwieger K, Huber MB,
Burghardt AJ, Majumdar S, Rogalla P, Issever AS.

Assessment of trabecular bone structure of the calcaneus using
multidetector CT: correlation with microCT and biomechanical Testing.

Bone. 2009 May;44(5):976-983

PMID: 19442610

3. Diskussion

Die alleinige Messung der BMD ist nicht suffizient dazu geeignet, zwischen Patienten mit und ohne erhöhtem Frakturrisiko zu differenzieren (29–36). In diesem Zusammenhang konnten etliche Studien belegen, dass für die morphologische Beurteilung der Knochenfestigkeit bzw. für eine verbesserte Frakturvorhersagekraft insbesondere die Analyse des trabekulären (42–44) als auch des kortikalen Knochens (53–55) essentiell sind.

Ziel der vorliegenden Habilitationsschrift war es daher, unter klinisch-radiologischen Bedingungen zu evaluieren, inwieweit vor allem die trabekuläre Bildgebung jenseits der etablierten BMD-Messung für die Diagnostik der Osteoporose anwendbar ist.

Die Ergebnisse der hier vereinten Originalarbeiten werden im folgendem unter Berücksichtigung der im Kapitel Zielsetzung formulierten Fragestellungen „Wie gut lässt sich die trabekuläre Struktur abbilden“ und „Wie gut lässt sich die Knochenfestigkeit vorhersagen?“ betrachtet.

Unter Anwendung klinischer Untersuchungsbedingungen wurden in den **Originalarbeiten 1, 2, 4 und 7** (Ganzkörper-)Präparate mit intakten umgebendem Weichteilmantel mittels MDCT gemessen. Aus diesen MDCT-Datensätzen wurden die gängigsten trabekulären Strukturparameter BV/TV, Tb.N, Tb.Th und Tb.Sp abgeleitet. Um die Präzision der mittels MDCT errechneten Strukturparameter zu beurteilen, wurden entsprechend explantierte und registrierte Knochenproben dann mit den hochauflösenden Referenzmethoden μ CT und HR-pQCT gemessen und die

Vergleichsstrukturparameter für BV/TV, Tb.N, Tb.Th und Tb.Sp ermittelt. Die Korrelationen zwischen den Strukturparametern der MDCT und der Referenzmethoden sind – der Übersichtlichkeit halber – in Tabelle 4 zusammengefasst. Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass durch das von unserer Arbeitsgruppe entwickelte Studiendesign erstmals auf diesem Gebiet der Forschung ein direkter Vergleich zwischen Strukturparametern, die unter klinischen Bedingungen ermittelt wurden, und Strukturparametern, die mit hochauflösenden Referenzmethoden ermittelt wurden, gezogen werden konnte. Vergleichbare Studien anderer Arbeitsgruppen wurden entweder an explantierten Knochenproben (67,68) oder ohne Korrelation mit Referenzmethoden (69) durchgeführt.

MDCT	Referenz	BV/TV	Tb.N	Tb.Th	Tb.Sp
Originalarbeit 1 Wirbelsäule (274x274x500 μm^3)	μCT (16x16x16 μm^3)	0,80***	0,39*	0,57**	0,50*
Originalarbeit 2 Femur I (273x273x500 μm^3)	HR-pQCT (82x82x82 μm^3)	0,86**	0,55*	n.s.	0,63*
Originalarbeit 4 Distaler Radius (234x234x500 μm^3)	HR-pQCT (41x41x41 μm^3)	0,96***	0,76*	n.s.	0,93***
Originalarbeit 7 Calcaneus (208x208x500 μm^3)	μCT (16x16x16 μm^3)	0,75*	n.s.	0,71*	0,44**

Tabelle 4: Es sind für die jeweilige Studie bzgl. der abgeleiteten Strukturparameter die Korrelationen zwischen der MDCT (mit klinisch angewendetem Dosisprotokoll) und der Referenzmethode aufgeführt. Die Korrelationen sind jeweils als Korrelationskoeffizient r (ggf. errechnet als $\sqrt{R^2}$) angegeben. *** $p < 0,0001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; n.s. (=nicht signifikant)

Es zeigten sich in allen Arbeiten hohe bis sehr hohe Korrelationen für BV/TV. Dies ist in vollkommener Übereinstimmung zur Literatur. So konnten z.B. Bauer et al. in einer Studie mit simuliertem Weichteilmantel Korrelationen der Größenordnung $r=0,84$ erreichen (70). Noch höhere Korrelationen ($R^2=0,84$) zeigten sich nur bei

Messungen von Knochenproben ohne umgebenden Weichteilmantel (68). BV/TV ist somit der trabekuläre Parameter, der in einem klinischen Setting mit der höchsten Präzision ermittelt werden kann. Hierbei muss jedoch bedacht werden, dass BV/TV, entsprechend seiner Definition (=Anteil des Knochenvolumens am Gesamtvolumen) im eigentlichen Sinne kein Strukturparameter, sondern eine Art Knochendichteparameter ist.

Im Gegensatz zu BV/TV sind die Ergebnisse bzgl. der trabekulären Strukturparameter im engerem Sinne, d.h. Tb.N, Tb.Th und Tb.Sp, uneinheitlich. Bzgl. der Korrelationen zwischen MDCT und μ CT bzw. HR-pQCT spannt sich dabei ein Feld von „statistisch nicht signifikant“ bis „sehr hoch“ auf. Diese Uneinheitlichkeit der Korrelationen wurde auch von Patel et al. beschrieben (71) und basiert aufgrund der schlechten Auflösung im Vergleich zur Trabekelgröße vor allem auf sog. postprozessualen Einschränkungen der trabekulären Strukturanalyse. So ist z.B. vor der eigentlichen Strukturanalyse zunächst die Binarisierung der MDCT-Grauwerte in schwarze oder weiße Pixel notwendig. Dies erfordert jedoch die Festlegung eines Schwellenwertes, was wiederum dazu führen kann, dass z.B. kleine Trabekel nicht detektiert werden. Nachfolgende strukturanalytische Algorithmen sind entsprechend stark von dieser Schwellenwertsetzung abhängig (72).

Interessanterweise stellt sich bei vergleichendem Blick auf alle Studien heraus, dass die Korrelationen für Tb.Th nur in den Studien nicht signifikant waren, in denen das HR-pQCT als Referenzmethode benutzt wurde. Hier wurden entsprechend größere Volumina ausgewertet. In den Studien, in denen hingegen das μ CT als Referenzmethode benutzt wurde und die Auswertung an nur kleinen Knochenproben (9 mm Durchmesser, 10 mm Höhe) erfolgte, wiesen die MDCT abgeleiteten Tb.Th-

Werte erstaunlicherweise moderate bis hohe Korrelationen auf. Die anatomische Lokalisation, d.h. zentral (Wirbelsäule und proximaler Femur) im Gegensatz zu peripher (distaler Radius und Calcaneus), hatte hierbei anscheinend keinen Einfluss. Es könnte daher sein, dass zusätzlich zu den bekannten Einflüssen der Ortsauflösung (73), des Signal-Rausch-Verhältnisses (70) und des Partial-Volumen Effektes möglicherweise die Größe des ausgewerteten Volumens für die strukturanalytischen Algorithmen eine relevante Rolle spielt.

Bzgl. der Parameter Tb.Sp und Tb.N zeigte sich in **Originalarbeit 2** folgende sehr interessante Konstellation: verglich man die mittels MDCT abgeleiteten Tb.Sp und Tb.N Werte mit der Referenzmethode HR-pQCT, erhielt man Korrelationen in der Größenordnung von $r=0,53-0,66$. Verglich man sie hingegen mit einzelnen Texturparametern, so ließen sich diese Korrelationen auf bis zu $r=0,86$ steigern. Dies deutet darauf hin, dass, obwohl mittels MDCT eine präzise Abbildung des trabekulären Knochens nicht möglich ist, entsprechende MDCT-Texturparameter geeignet erscheinen, um die trabekuläre Struktur zu quantifizieren. Auch Bacchetta et al. berichten über signifikante Korrelationen zwischen Textur- und Strukturparametern (74). Ein Grund hierfür ist sicherlich der, dass für die Texturanalyse keine Binarisierung des MDCT-Datensatzes notwendig ist, und somit postprozessualer Datenverlust reduziert wird.

In den **Originalarbeiten 5 und 6** wurde unter Anwendung der HR-pQCT und MRT zusätzlich zum trabekulären Knochen auch der kortikale Knochen ausgewertet. Es zeigten sich im distalen Radius und in der distalen Tibia eindruckliche Wechselbeziehungen zwischen diesen beiden Knochenkompartimenten. So konnte in der **Originalarbeit 5** mittels der HR-pQCT, die unter in-vivo Bedingungen eine

Auflösung von 81 μm erreicht, sowohl die trabekuläre Struktur als auch die kortikale Porosität abgebildet werden. Dabei ließ sich erkennen, dass bei Erhöhung der kortikalen Porosität gleichzeitig die Trabekel in der darunterliegenden Region deutlich dichter angeordnet sind. Diese inverse Beziehung zwischen kortikalem und trabekulärem Knochen ließ sich interessanterweise auch in der **Originalarbeit 6** nachweisen, in der jedoch nicht die Porosität, sondern die Breite der Kortikalis ermittelt wurde. Eine Region mit dickerer Kortikalis war im Vergleich zu einer Region mit dünnerer Kortikalis mit einem entsprechend aufgelockerteren Trabekelnetz assoziiert.

Die Knochenfestigkeit und die Frakturprävalenz wurden in den **Originalarbeiten 1, 3, 5 und 7** untersucht. Entgegen der Ausgangshypothese, dass die BMD alleine nicht ausreicht, um das Frakturrisiko einzuschätzen (29–36), hat sich in den **Originalarbeiten 1 und 7** herausgestellt, dass zur Beurteilung der Knochenfestigkeit als Einzelparameter eben doch die BMD und der Dichteparameter BV/TV die höchsten Korrelationen aufweisen. Sowohl die mittels MDCT als auch die mittels μCT abgeleiteten Strukturparameter Tb.Th, Tb.Sp und Tb.N waren den Knochendichteparametern unterlegen. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich in einer Arbeit von Ito et al., in der bzgl. der Frakturprävalenz die volumetrische BMD und BV/TV eine fast doppelt so hohe Odds Ratio aufwiesen, wie Tb.Th, Tb.Sp und Tb.N (69).

Jedoch zeigten unsere Arbeiten auch, dass die Beurteilung der Knochenfestigkeit jenseits der alleinigen Dichtemessung durch die Kombination mit trabekulären Texturparametern deutlich verbessert werden kann. Die gleichen Ergebnisse haben auch Le Corroller et al. in einer Studie an 21 explantierten Femurköpfen zeigen

können und in dem Titel ihrer Arbeit „Combination of texture analysis and bone mineral density improves the prediction of fracture load in human femurs“ zusammengefasst (75). Darüber hinaus konnten wir auch in der **Originalarbeit 3** darlegen, dass sich die Texturanalyse in Kombination mit der BMD-Messung dazu eignet den Frakturtyp vorherzusagen. Dabei ist jedoch vor allem, je nach anatomischer Region, auch auf das Verhältnis von kortikalem zu trabekulärem Knochen zu achten. In Regionen, die sich überwiegend aus trabekulärem Knochen bilden, ist entsprechend die trabekuläre Texturanalyse wegweisend. In Regionen hingegen, in denen der Anteil von kortikalem Knochen höher ist, müssen entsprechend auch kortikale Parameter wie die Dicke und die Porosität einbezogen werden. In **Originalarbeit 5** konnten wir unter Anwendung der HR-pQCT die kortikale Porosität am distalen Radius und der distalen Tibia quantifizieren und zeigen, dass sich eine Frakturgruppe von der Kontrollgruppe signifikant in dem Anteil der kortikalen Porosität unterschied. Bzgl. der klinischen Anwendbarkeit ist jedoch zu beachten, dass die HR-pQCT nur in einzelnen spezialisierten Forschungszentren zugänglich ist. Entwicklungen auf dem Gebiet der MRT haben sich in den letzten Jahren mit der indirekten Darstellung der kortikalen Porosität befasst, so dass evtl. diesbezüglich eine breitere Nutzbarkeit möglich sein könnte (76).

Die vorliegende Habilitationsschrift „Diagnostik der Osteoporose jenseits der Knochenmineraldichte: Anwendbarkeit der trabekulären Knochenanalyse“ hat sich zum Ziel gesetzt, die vornehmlich mittels μ CT unter Laborbedingungen durchgeführte trabekuläre Knochenstrukturanalyse bzgl. ihrer Anwendbarkeit in der klinisch-radiologischen Praxis zu prüfen.

Es lassen sich aus den Ergebnissen der Einzelarbeiten folgende Schlussfolgerungen ziehen: unter klinisch-radiologischen Bedingungen lässt sich am Patienten die trabekuläre Struktur nur sehr stark eingeschränkt abbilden. Die größte Limitation ist hierbei durch die geringe räumliche Auflösung gegeben, die eine Darstellbarkeit einzelner Trabekel nicht zulässt. Eine Ausnahme bildet hierbei nur die HR-pQCT, die jedoch nur an einzelnen Forschungszentren zugänglich ist. Unter klinisch-radiologischen Bedingungen sind strukturanalytische Verfahren daher insgesamt nicht ausreichend gut bzw. nicht geeignet, das trabekuläre Netzwerk darzustellen. Allein der dichtebezogene Parameter, der den Volumenanteil des Knochens in Bezug zum Gesamtvolumen setzt, lässt sich mit ausreichender Präzision abbilden. Alternativ kann mittels texturanalytischer Verfahren die trabekuläre Struktur mittels MDCT quantifiziert und beurteilt werden.

Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeiten auch, dass für die morphologische Beurteilung der Knochenfestigkeit und zur Vorhersage der Frakturprävalenz die strukturanalytischen Verfahren weniger gut geeignet sind als die Knochendichte allein oder die Knochendichte in Kombination mit texturanalytischen Verfahren.

4. Zusammenfassung

Die Osteoporose ist eine systemische Knochenstoffwechselerkrankung, welche aufgrund einer Minderung der Knochenfestigkeit mit einem deutlich erhöhten Risiko für Fragilitätsfrakturen verbunden ist. Da mit jeder bereits aufgetretenen Fragilitätsfraktur das Risiko für eine Folgefraktur um ein mehrfaches steigt, ist es daher von großer Wichtigkeit, noch vor dem ersten Frakturereignis die Personen zu identifizieren, die an einer Osteoporose erkrankt sind.

Der radiologisch-diagnostische Ansatz liegt hierbei in der morphologischen Quantifizierung der Knochenfestigkeit. Derzeitiger diagnostischer Standard sind sogenannte densitometrische Verfahren, die über eine indirekte Bestimmung des knöchernen Kalzium- oder Hydroxylapatitgehaltes die Knochenmineraldichte (=BMD aus dem englischen „bone mineral density“) bestimmen. Obwohl ein Großteil der Knochenfestigkeit (ca. 60-70%) von der BMD abhängig ist, haben jedoch große epidemiologische Studien zeigen können, dass sich Fragilitätsfrakturen allein durch densitometrische Messungen, wie z.B. die quantitative Computertomographie (QCT), nicht vorhersagen lassen.

Ursächlich für die Diskrepanz zwischen Osteodensitometrie und Frakturvorhersagekraft ist die Tatsache, dass für die Beurteilung der Knochenfestigkeit neben der knöchernen Masse an sich u.a. auch die räumliche Verteilung dieser Masse relevant ist. Mit dem konzeptionellen Überbau der sogenannten Knochenqualität wird daher all den knöchernen Eigenschaften und Einflussfaktoren Rechnung getragen, die neben der BMD die Festigkeit eines Knochens bedingen. Dazu zählen u.a. die Geometrie eines Knochens, die knöcherne Umbaurate als auch die Makro- und Mikroarchitektur des trabekulären und kortikalen Knochens, welche die knöchernen Einzelkompartimente darstellen. In Bezug auf

eine bessere Frakturvorhersage hat sich insbesondere die Betrachtung der trabekulären Mikroarchitektur und die mit ihr verbundene Strukturanalyse als wegweisend erwiesen. Etliche Studien konnten dabei belegen, dass ein erhöhtes Frakturrisiko mit signifikanten Störungen der trabekulären Mikroarchitektur einhergeht. Trotz gleichbleibender BMD können schon geringe Alterationen im trabekulären Netzwerk die Knochenfestigkeit beeinträchtigen.

Die Mehrzahl der Studien, die sich mit der Osteoporose und der trabekulären Strukturanalyse befasst haben, wurde aufgrund der geringen Trabekelgröße (80-200 μm) unter Laborbedingungen mit Mikro-Computertomographen (μCT) durchgeführt. μCT s bilden die „wahre“ trabekuläre Struktur bei einer räumlichen Auflösung von bis zu 1 μm ab, sind jedoch auf Messungen an explantierten Knochenproben beschränkt. Eine Ausnahme sind jedoch die sogenannten HR-pQCT (aus dem englischen „high resolutional peripheral quantitative computed tomography“) Systeme. Mittels HR-pQCT (Auflösung 41-246 μm) können an peripheren anatomischen Regionen, wie der distalen Tibia und dem distalen Radius, in-vivo Messungen des trabekulären und kortikalen Knochens durchgeführt werden, der Zugang zu diesen Geräten ist jedoch weltweit auf nur einzelne Forschungsinstitute begrenzt (**Originalarbeit 5**).

Obwohl für die Diagnostik der Osteoporose die Wichtigkeit der trabekulären Strukturanalyse belegt ist, ist die entsprechende klinisch-radiologische Umsetzung und ihre Anwendbarkeit an weit zugänglichen Geräten in der Praxis nicht ausreichend geprüft worden. Die in dieser Habilitationsschrift vereinten **Originalarbeiten 1 bis 7** haben sich daher unter Anwendung jeweils klinisch praktikabler Untersuchungsbedingungen, mit der trabekulären Strukturanalyse und der Vorhersagbarkeit der Knochenfestigkeit bzw. Frakturprävalenz befasst.

In den – durch die Elsbeth Bonhoff-Stiftung geförderten – **Originalarbeiten 1, 2, 4 und 7** wurde evaluiert, wie gut sich die trabekuläre Struktur in einem klinischen Setting abbilden lässt. Zu diesem Zweck hat unsere Arbeitsgruppe in Kooperation mit dem Institut für Radiologie an der University at San Francisco (UCSF) ein experimentelles Studiendesign entwickelt, welches an 15 intakten Ganzkörperpräparaten und 20 intakten Handpräparaten aus dem Institut für Anatomie (Charité Universitätsmedizin Berlin) durchgeführt wurde. Zunächst wurden die (Ganz-)Körperpräparate entsprechend klinischer Protokolle in der Gantry des Multidetektor-Computertomographen (MDCT) platziert und untersucht. Bei den untersuchten Körperregionen handelte es sich um die Lendenwirbelkörper 1 bis 3 (**Originalarbeit 1**), den rechten proximalen Femur (**Originalarbeit 2**), beide Calcanei (**Originalarbeit 7**) und um die Regionen des distalen Radius (**Originalarbeit 4**). Mittels MDCT wurden dann die BMD und trabekuläre Struktur- und teilweise auch Texturparameter (errechnet aus der Verteilung der Grauwerte) abgeleitet. Um die MDCT Strukturparameter mit der realen trabekulären Struktur zu vergleichen, wurden aus den untersuchten Körperregionen die Knochen explantiert und mittels hochaufgelöster Referenzmethoden erneut gemessen.

Es zeigte sich letztlich, dass mittels MDCT die trabekuläre Struktur aufgrund großer Limitationen in der Auflösung nur sehr stark eingeschränkt abzubilden ist. Mit dem angewandtem Studiendesign konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, dass mit simulierten klinischen Untersuchungsbedingungen einzig der Parameter BV/TV (=bone volume/total volume) mit durchweg hohen bis sehr hohen Korrelationen ($r = 0,75-0,96$) zu reproduzieren ist. Zu bedenken ist hierbei jedoch, dass BV/TV im eigentlichen Sinne kein Strukturparameter, sondern eine Art Knochendichteparameter ist, der den Anteil des Knochenvolumens in Bezug zum Gesamtvolumen setzt. Auch wenn die strukturanalytischen Ansätze anscheinend nur

für BV/TV anwendbar sind, zeigten sich in **Originalarbeit 2** beim Vergleich von Texturparametern mit den Strukturparameter Tb.Sp (=trabecular separation) und Tb.N (=trabecular number) sehr hohe Korrelationen ($r = 0,83-0,86$), so dass der Schluss gezogen werden kann, dass texturanalytische Verfahren geeigneter sind, um die trabekuläre Struktur zu beschreiben.

An der University of California at San Francisco wurden in kleineren Patientenstudien (**Originalarbeit 5 und 6**), alternativ zur MDCT, mittels Magnetresonanztomographie (MRT) und HR-pQCT trabekuläre Strukturparameter ermittelt und in Kombination mit Parametern des kortikalen Knochens betrachtet. Es zeigten sich in beiden Studien inverse Wechselbeziehungen zwischen diesen beiden Knochenkompartimenten. Zusätzlich wiesen in der **Originalarbeit 6** die trabekulären Strukturparameter am distalen Radius hoch signifikante Korrelationen ($r=0,59$, $p<0,0001$) zur lokalen, mittels QCT gemessenen BMD auf. Perspektivisch ließe sich dies evtl. dazu nutzen, die mittels Osteodensitometrie erfolgenden Verlaufskontrollen in der Osteoporose-Therapie partiell durch MRT Verlaufskontrollen zu ersetzen. In Bezug auf die Differenzierung zwischen einer Fraktur-gefährdeten Gruppe und einer Kontrollgruppe (**Originalarbeit 5**), erwies sich am distalen Radius die mittels HR-pQCT gemessene Porosität des kortikalen Knochens – im Vergleich zur trabekulären Struktur – als wegweisender. So manifestierte sich in der Fraktur-gefährdeten Gruppe eine um 151% erhöhte Porosität ($p<0,05$), wohingegen keine statistisch signifikanten Veränderungen in der trabekulären Mikroarchitektur nachweisbar waren.

In den **Originalarbeiten 1 und 7** wurden die Knochenproben der Lendenwirbelkörper und Calcanei zusätzlich virtuellen und realen biomechanischen Tests unterzogen – durchgeführt durch die UCSF und das AO Forschungsinstitut in Davos – und in Bezug gesetzt zur BMD und zu den trabekulären Struktur- und Texturparametern. Es zeigte sich in beiden Arbeiten, dass die BMD als

Einzelparameter entgegen der Ausgangshypothese der Parameter mit der höchsten prädiktiven Kraft zur Beurteilung der Knochenfestigkeit war ($R^2 = 0,56 - 0,60$). Sämtliche Strukturparameter waren der BMD diesbezüglich unterlegen. Die prädiktive Kraft der BMD konnte sogar weiter gesteigert werden ($R^2 = 0,72 - 0,80$), indem selbige mit Texturparametern kombiniert wurde.

Für die Differenzierung zwischen Patienten mit Fraktur und denen ohne erwiesen sich auch in **Originalarbeit 3** – eine Kooperation mit der Universität Hall in Tirol und der Universität Innsbruck – die Texturparameter und die BMD als geeignet. Es zeigte sich sogar, dass eine Vorhersage bzgl. des Frakturtyps bzw. bzgl. des Verlaufes der Frakturlinie im proximalen Femur möglich ist.

Fazit ist demnach: Aus klinisch-radiologischer Sicht ist der trabekuläre Knochen nur mit sehr starken Einschränkungen darstellbar. Mit Ausnahme der HR-pQCT, zu der es aber nur limitierten Zugang über wenige Forschungsinstitute gibt, versagen strukturanalytische Ansätze in der Praxis. Trotz alledem kann die Diagnostik der Osteoporose verbessert werden, in dem die etablierte BMD-Messung mit trabekulären Texturparametern ergänzt und kombiniert wird.

5. Liste der einbezogenen eigenen Originalarbeiten

Originalarbeit 1:

Issever AS, Link TM, Kentenich M, Rogalla P, Schwieger K, Huber MB, Burghardt AJ, Majumdar S, Diederichs G. Trabecular bone structure analysis in osteoporotic spine using a clinical in-vivo set-up for 64-slice MDCT imaging: comparison to μ CT imaging and μ FE modeling. *J Bone Miner Res.* 2009 Sep;24(9):1628-1637.

Originalarbeit 2:

Diederichs G, Link TM, Kentenich M, Huber MB, Rogalla P, Burghardt AJ, Majumdar S, **Issever AS**. Feasibility of measuring trabecular bone structure of the proximal femur using 64-slice multidetector computed tomography in a clinical setting. *Calcif Tissue Int.* 2008 Nov;83(5):332-341.

Originalarbeit 3:

Rodríguez-Soto AE, Fritscher KD, Schuler B, **Issever AS**, Roth T, Kamelger F, Kammerlander C, Blauth M, Schubert R, Link TM. Texture analysis, bone mineral density, and cortical thickness of the proximal femur: fracture risk prediction. *J Comput Assist Tomogr.* 2010 Nov-Dec;34(6):949-957.

Originalarbeit 4:

Issever AS, Link TM, Kentenich M, Rogalla P, Burghardt AJ, Kazakia GJ, Majumdar S, Diederichs G. Assessment of trabecular bone structure using MDCT: comparison of 64- and 320-slice CT using HR-pQCT as the reference standard. *Eur Radiol.* 2010 Feb;20(2):458-468.

Originalarbeit 5:

Burghardt AJ, **Issever AS**, Schwartz AV, Davis KA, Masharani U, Majumdar S, Link TM. High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone microarchitecture in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Nov;95(11):5045-5055.

Originalarbeit 6:

Issever AS, Link TM, Newitt D, Munoz T, Majumdar S. Interrelationships between 3-T-MRI-derived cortical and trabecular bone structure parameters and quantitative-computed-tomography-derived bone mineral density. *Magn Reson Imaging.* 2010 Nov;28(9):1299-1305.

Originalarbeit 7:

Diederichs G, Link TM, Kentenich M, Schwieger K, Huber MB, Burghardt AJ, Majumdar S, Rogalla P, **Issever AS**. Assessment of trabecular bone structure of the calcaneus using multidetector CT: correlation with microCT and biomechanical Testing. *Bone.* 2009 May;44(5):976-983.

6. Literaturverzeichnis

1. Armas LAG, Recker RR. Pathophysiology of osteoporosis: new mechanistic insights. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* September 2012;41(3):475–86.
2. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet.* 17. Juni 2006;367(9527):2010–8.
3. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. Usa.* Dezember 2006;17(12):1726–33.
4. Osteoporosis in Europe: Indicators of Progress [Internet]. [zitiert 25. April 2013]. Verfügbar unter: <http://www.iofbonehealth.org/osteoporosis-europe-indicators-progress>
5. Silva MJ. Biomechanics of osteoporotic fractures. *Injury.* September 2007;38 Suppl 3:S69–76.
6. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster J-Y, Borgstrom F, u. a. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. Usa.* April 2008;19(4):399–428.
7. Barrett-Connor E, Sajjan SG, Siris ES, Miller PD, Chen Y-T, Markson LE. Wrist fracture as a predictor of future fractures in younger versus older postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. Usa.* Mai 2008;19(5):607–13.
8. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, u. a. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone.* August 2004;35(2):375–82.
9. Van den Bergh JP, van Geel TA, Geusens PP. Osteoporosis, frailty and fracture: implications for case finding and therapy. *Nat. Rev. Rheumatol.* März 2012;8(3):163–72.
10. Prestwood KM, Kenny AM. Osteoporosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment in older adults. *Clin. Geriatr. Med.* August 1998;14(3):577–99.
11. Lamichhane AP. Osteoporosis-an update. *Jnma J. Nepal Med. Assoc.* Juni 2005;44(158):60–6.
12. Beck TJ, Ruff CB, Warden KE, Scott WW Jr, Rao GU. Predicting femoral neck strength from bone mineral data. A structural approach. *Invest. Radiol.* Januar 1990;25(1):6–18.
13. Bell GH, Cuthbertson DP, Orr J. Strength and size of bone in relation to calcium intake. *J. Physiol.* 28. November 1941;100(3):299–317.
14. Hansson T, Roos B, Nachemson A. The bone mineral content and ultimate compressive strength of lumbar vertebrae. *Spine.* Februar 1980;5(1):46–55.
15. McBroom RJ, Hayes WC, Edwards WT, Goldberg RP, White AA 3rd. Prediction of vertebral body compressive fracture using quantitative computed tomography. *J. Bone Joint Surg. Am.* Oktober 1985;67(8):1206–14.
16. Mosekilde L, Mosekilde L, Danielsen CC. Biomechanical competence of vertebral trabecular bone in relation to ash density and age in normal individuals. *Bone.* 1987;8(2):79–85.
17. Mosekilde L, Bentzen SM, Ortoft G, Jørgensen J. The predictive value of quantitative computed tomography for vertebral body compressive strength and ash density. *Bone.* 1989;10(6):465–70.
18. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, u. a. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet.* 9. Januar 1993;341(8837):72–5.
19. Earnshaw SA, Cawte SA, Worley A, Hosking DJ. Colles' fracture of the wrist as an indicator of underlying osteoporosis in postmenopausal women: a prospective study of bone mineral density and bone turnover rate. *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. Usa.* 1998;8(1):53–60.
20. Haentjens P, Autier P, Collins J, Velkeniers B, Vanderschueren D, Boonen S. Colles fracture, spine fracture, and subsequent risk of hip fracture in men and women. A meta-analysis. *J. Bone Joint Surg. Am.* Oktober 2003;85-A(10):1936–43.
21. Kanterewicz E, Yañez A, Pérez-Pons A, Codony I, Del Rio L, Díez-Pérez A. Association between Colles' fracture and low bone mass: age-based differences in postmenopausal women. *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. Usa.* Oktober 2002;13(10):824–8.
22. Tanner SB. Dual-energy X-ray absorptiometry in clinical practice: new guidelines and concerns. *Curr. Opin. Rheumatol.* Juli 2011;23(4):385–8.
23. Blake GM, Fogelman I. The clinical role of dual energy X-ray absorptiometry. *Eur. J. Radiol.* September 2009;71(3):406–14.

24. Adams JE. Quantitative computed tomography. *Eur. J. Radiol.* September 2009;71(3):415–24.
25. Guglielmi G, Lang TF. Quantitative computed tomography. *Semin. Musculoskelet. Radiol.* September 2002;6(3):219–27.
26. Leslie WD, Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Hodsmann AB, Kendler DL, McClung M, u. a. Application of the 1994 WHO classification to populations other than postmenopausal Caucasian women: the 2005 ISCD Official Positions. *J. Clin. Densitom. Off. J. Int. Soc. Clin. Densitom.* März 2006;9(1):22–30.
27. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet.* 1. Juni 2002;359(9321):1929–36.
28. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *Jama J. Am. Med. Assoc.* 14. Februar 2001;285(6):785–95.
29. Ammann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. Usa.* 2003;14 Suppl 3:S13–18.
30. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, u. a. Assessment of fracture risk. *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. Usa.* Juni 2005;16(6):581–9.
31. Schuit SCE, van der Klift M, Weel AEAM, de Laet CEDH, Burger H, Seeman E, u. a. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone.* Januar 2004;34(1):195–202.
32. Taylor BC, Schreiner PJ, Stone KL, Fink HA, Cummings SR, Nevitt MC, u. a. Long-term prediction of incident hip fracture risk in elderly white women: study of osteoporotic fractures. *J. Am. Geriatr. Soc.* September 2004;52(9):1479–86.
33. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, u. a. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *Jama J. Am. Med. Assoc.* 18. August 1999;282(7):637–45.
34. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* April 2002;87(4):1586–92.
35. Riggs BL, Melton LJ 3rd. Bone turnover matters: the raloxifene treatment paradox of dramatic decreases in vertebral fractures without commensurate increases in bone density. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* Januar 2002;17(1):11–4.
36. Riggs BL, Hodgson SF, O’Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM, u. a. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 22. März 1990;322(12):802–9.
37. Seeman E. Bone quality: the material and structural basis of bone strength. *J. Bone Miner. Metab.* 2008;26(1):1–8.
38. Compston J. Bone quality: what is it and how is it measured? *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* August 2006;50(4):579–85.
39. Brandi ML. Microarchitecture, the key to bone quality. *Rheumatol. Oxf. Engl.* Oktober 2009;48 Suppl 4:iv3–8.
40. Dalle Carbonare L, Giannini S. Bone microarchitecture as an important determinant of bone strength. *J. Endocrinol. Invest.* Januar 2004;27(1):99–105.
41. Issever AS, Link TM. [Radiological diagnosis of osteoporosis]. *Radiol.* Mai 2010;50(5):471–81.
42. Kleerekoper M, Villanueva AR, Stanciu J, Rao DS, Parfitt AM. The role of three-dimensional trabecular microstructure in the pathogenesis of vertebral compression fractures. *Calcif. Tissue Int.* Dezember 1985;37(6):594–7.
43. Recker RR. Architecture and vertebral fracture. *Calcif. Tissue Int.* 1993;53 Suppl 1:S139–142.
44. Amling M, Pösl M, Ritzel H, Hahn M, Vogel M, Wening VJ, u. a. Architecture and distribution of cancellous bone yield vertebral fracture clues. A histomorphometric analysis of the complete spinal column from 40 autopsy specimens. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 1996;115(5):262–9.
45. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, u. a. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* Dezember 1987;2(6):595–610.
46. Issever AS, Link TM. [New techniques for the diagnosis of osteoporosis]. *Radiol.* Oktober 2006;46(10):870, 872–80.
47. Apostol L, Boudousq V, Basset O, Odet C, Yot S, Tabary J, u. a. Relevance of 2D radiographic texture analysis for the assessment of 3D bone micro-architecture. *Med. Phys.* September 2006;33(9):3546–56.

48. Blouin S, Moreau MF, Baslé MF, Chappard D. Relations between radiograph texture analysis and microcomputed tomography in two rat models of bone metastases. *Cells Tissues Organs*. 2006;182(3-4):182–92.
49. Chappard D, Guggenbuhl P, Legrand E, Baslé MF, Audran M. Texture analysis of X-ray radiographs is correlated with bone histomorphometry. *J. Bone Miner. Metab.* 2005;23(1):24–9.
50. Cortet B, Bourel P, Dubois P, Boutry N, Cotten A, Marchandise X. CT scan texture analysis of the distal radius: influence of age and menopausal status. *Rev. Rhum. Engl. Ed.* Februar 1998;65(2):109–18.
51. Guggenbuhl P, Chappard D, Garreau M, Bansard J-Y, Chales G, Rolland Y. Reproducibility of CT-based bone texture parameters of cancellous calf bone samples: influence of slice thickness. *Eur. J. Radiol.* September 2008;67(3):514–20.
52. Lespessailles E, Gadois C, Lemineur G, Do-Huu JP, Benhamou L. Bone texture analysis on direct digital radiographic images: precision study and relationship with bone mineral density at the os calcis. *Calcif. Tissue Int.* Februar 2007;80(2):97–102.
53. Augat P, Reeb H, Claes LE. Prediction of fracture load at different skeletal sites by geometric properties of the cortical shell. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* September 1996;11(9):1356–63.
54. Bell KL, Loveridge N, Power J, Garrahan N, Meggitt BF, Reeve J. Regional differences in cortical porosity in the fractured femoral neck. *Bone*. Januar 1999;24(1):57–64.
55. Epstein S. Is cortical bone hip? What determines cortical bone properties? *Bone*. Juli 2007;41(1 Suppl 1):S3–8.
56. Feldkamp LA, Goldstein SA, Parfitt AM, Jesion G, Kleerekoper M. The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* Februar 1989;4(1):3–11.
57. Kuhn JL, Goldstein SA, Feldkamp LA, Goulet RW, Jesion G. Evaluation of a microcomputed tomography system to study trabecular bone structure. *J. Orthop. Res. Off. Publ. Orthop. Res. Soc.* November 1990;8(6):833–42.
58. Ritman EL, Bolander ME, Fitzpatrick LA, Turner RT. Micro-CT imaging of structure-to-function relationship of bone microstructure and associated vascular involvement. *Technol. Heal. Care Off. J. Eur. Soc. Eng. Med.* Dezember 1998;6(5-6):403–12.
59. Peyrin F, Salome M, Cloetens P, Laval-Jeantet AM, Ritman E, Rüeeggsegger P. Micro-CT examinations of trabecular bone samples at different resolutions: 14, 7 and 2 micron level. *Technol. Heal. Care Off. J. Eur. Soc. Eng. Med.* Dezember 1998;6(5-6):391–401.
60. Stauber M, Müller R. Micro-computed tomography: a method for the non-destructive evaluation of the three-dimensional structure of biological specimens. *Methods Mol. Biol. Clifton Nj.* 2008;455:273–92.
61. Leng H, Wang X, Ross RD, Niebur GL, Roeder RK. Micro-computed tomography of fatigue microdamage in cortical bone using a barium sulfate contrast agent. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* Januar 2008;1(1):68–75.
62. Perilli E, Briggs AM, Kantor S, Codrington J, Wark JD, Parkinson IH, u. a. Failure strength of human vertebrae: prediction using bone mineral density measured by DXA and bone volume by micro-CT. *Bone*. Juni 2012;50(6):1416–25.
63. Udagawa A, Sato S, Hasuike A, Kishida M, Arai Y, Ito K. Micro-CT observation of angiogenesis in bone regeneration. *Clin. Oral Implants Res.* 28. März 2012;
64. Burghardt AJ, Link TM, Majumdar S. High-resolution computed tomography for clinical imaging of bone microarchitecture. *Clin. Orthop.* August 2011;469(8):2179–93.
65. Swain MV, Xue J. State of the art of Micro-CT applications in dental research. *Int. J. Oral Sci.* Dezember 2009;1(4):177–88.
66. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Dezember 2005;90(12):6508–15.
67. Issever AS, Vieth V, Lotter A, Meier N, Laib A, Newitt D, u. a. Local differences in the trabecular bone structure of the proximal femur depicted with high-spatial-resolution MR imaging and multisection CT. *Acad. Radiol.* Dezember 2002;9(12):1395–406.
68. Bauer JS, Issever AS, Fischbeck M, Burghardt A, Eckstein F, Rummeny EJ, u. a. [Multislice-CT for structure analysis of trabecular bone - a comparison with micro-CT and biomechanical strength]. *Röfo Fortschritte Auf Dem Geb. Röntgenstrahlen Nukl.* Mai 2004;176(5):709–18.
69. Ito M, Ikeda K, Nishiguchi M, Shindo H, Uetani M, Hosoi T, u. a. Multi-detector row CT imaging of vertebral microstructure for evaluation of fracture risk. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* Oktober 2005;20(10):1828–36.

70. Bauer JS, Link TM, Burghardt A, Henning TD, Mueller D, Majumdar S, u. a. Analysis of trabecular bone structure with multidetector spiral computed tomography in a simulated soft-tissue environment. *Calcif. Tissue Int.* Juni 2007;80(6):366–73.
71. Patel PV, Prevrhal S, Bauer JS, Phan C, Eckstein F, Lochmüller E-M, u. a. Trabecular bone structure obtained from multislice spiral computed tomography of the calcaneus predicts osteoporotic vertebral deformities. *J. Comput. Assist. Tomogr.* April 2005;29(2):246–53.
72. Hangartner TN. Thresholding technique for accurate analysis of density and geometry in QCT, pQCT and microCT images. *J. Musculoskelet. Neuronal Interactions.* März 2007;7(1):9–16.
73. Kothari M, Keaveny TM, Lin JC, Newitt DC, Genant HK, Majumdar S. Impact of spatial resolution on the prediction of trabecular architecture parameters. *Bone.* Mai 1998;22(5):437–43.
74. Bacchetta J, Boutroy S, Vilayphiou N, Fouque-Aubert A, Delmas PD, Lespessailles E, u. a. Assessment of Bone Microarchitecture in Chronic Kidney Disease: A Comparison of 2D Bone Texture Analysis and High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography at the Radius and Tibia. *Calcif. Tissue Int.* 15. August 2010;87(5):385–91.
75. Le Corroller T, Halgrin J, Pithioux M, Guenoun D, Chabrand P, Champsaur P. Combination of texture analysis and bone mineral density improves the prediction of fracture load in human femurs. *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. Usa.* Januar 2012;23(1):163–9.
76. Du J, Bydder GM. Qualitative and quantitative ultrashort-TE MRI of cortical bone. *Nmr Biomed.* Mai 2013;26(5):489–506.

7. Danksagung

Johann Wolfgang von Goethe wird das Zitat zugeschrieben: „Leider lässt sich eine wahrhafte Dankbarkeit mit Worten nicht ausdrücken“. Ich werde es trotzdem versuchen:

Lieber Herr Prof. Hamm, bei Ihnen möchte ich mich nicht „nur“ für Ihre Unterstützung im Rahmen dieser Habilitation bedanken, sondern an dieser Stelle auch die Gelegenheit nutzen, Ihnen dafür zu danken, dass ich in unserem Institut mein radiologisches Zuhause finden konnte. Die Essenz einer guten Ausbildung spiegelt sich in zwei Worten, die sich lediglich durch einen Umlaut unterscheiden: „Förderung“ und „Forderung“. Ich habe beides von Ihnen erhalten und wurde dadurch nicht nur zur Radiologin, sondern konnte an vielen anderen Herausforderungen auch wachsen. Vielen Dank!

Lieber Oberarzt Dr. Stockhaus, auch Ihnen möchte ich von Herzen danken. Nicht nur in Belangen dieser Habilitation hatten Sie immer ein offenes Ohr und Herz und haben mir entsprechend unkompliziert weitergeholfen. Gott vergelt's und Danke schön!

Lieber Gerd, ich weiß gar nicht, ob Du Dich noch erinnerst, aber an meinem ersten Tag saß ich per Zufall im Demons 1 in der Frühvorstellung neben Dir. Herr Prof. Hamm meinte dann: „Ach, das trifft sich ja gut, der Herr Diederichs macht auch was mit Osteoporose, unterhalten sie sich mal“. Ich bin dankbar, dass sich unsere Wege im Demons 1 gekreuzt haben. Ich fand es immer wieder erstaunlich, wie gut wir uns in der wissenschaftlichen Arbeit nicht nur ergänzt, sondern auch potenziert haben. Und zu allen Überflüssen hatten wir auch noch viel Spaß an dem, was wir machten. Vielen Dank, mein Freund!

Liebe Elke, vielen, vielen Dank für die gemeinsame Arbeit im CT und dass Du mir entsprechend den Rücken frei gehalten hast. Ich weiß es sehr zu schätzen. Danke!

Liebe Karina, meine Kenntnisse der Zeichensetzung beschränken sich im Prinzip auf Punkt, Punkt, Komma, Strich, fertig ist das Mondgesicht. Zu Recht hast Du erkannt, dass dies nicht Duden-konform ist. Vielen Dank für alles und die Richtigstellung der Zeichen!

Da das Ende dieser Seite naht, läuft diese Danksagung notgedrungen auch auf ihr Ende zu. Es ist natürlich unmöglich, alle namentlich zu erwähnen, denen Dank gebührt. Auch wenn es nun ein Rundumschlag ist: das Zustandekommen dieser Habilitationsschrift verdanke ich wirklich ALLEN, mit denen ich gemeinsam diese Projekte verwirklichen durfte. Es war mir eine große Freude! Bitte mehr davon!

In den letzten Zeilen möchte ich diese Schrift meiner Familie, meiner erweiterten Familie sowie meinen Freunden widmen und Goethe nochmal sprechen lassen: „Leider lässt sich eine wahrhafte Dankbarkeit mit Worten nicht ausdrücken“. Recht hat er!

8. Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....

Datum

.....

Unterschrift