

Aus der Klinik für Orthopädie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Beurteilung der Knochendichte und Knochenqualität von
Wirbelkörpern bei Osteoporose – ein Vergleich radiologischer Methoden
in vivo mit dem MicroCT

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anne Christin Schwemmer
aus Leipzig

Datum der Promotion: 13.12.2019

Inhalt

Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Abstract	8
1. Einleitung	10
1.1 Geschichte der Osteoporose	10
1.2 Pathophysiologie und Ätiologie der Osteoporose	11
1.3 Definitionen der Osteoporose	14
1.4 Epidemiologie, Symptome und sozioökonomische Einflüsse der Osteoporose ..	15
1.5 Therapie der Osteoporose	17
1.6 Diagnostik der Osteoporose	19
2. Ziel der Arbeit	25
3. Material und Methoden	26
3.1 Studiendesign	26
3.2 Studienteilnehmer	26
3.3 Diagnostische Verfahren und ihre Auswertung	26
3.3.1 Dual Energy X-Ray Absorptiometry	27
3.3.2 Computertomographie	27
3.3.2.1 Mikro-Computertomographie	27
3.3.2.2 High-Resolution-Computertomographie	30
3.4 Statistische Auswertung	32
4. Ergebnisse	34
4.1 Demografische Daten der Studienteilnehmer	34
4.2 DXA	35
4.2.1 Vergleich der Fraktur- und der Kontrollgruppe	35
4.2.2 Korrelation zwischen DXA und MicroCT	36
4.2.2.1 LWK 1-4 aus DXA	36
4.2.2.2 Stanzbiopsierter LWK aus DXA	37
4.3 Computertomographie	38
4.3.1 MicroCT – Vergleich zwischen Fraktur- und Kontrollgruppe	38
4.3.2 HRCT	41
4.3.2.1 Vergleich der Fraktur- und Kontrollgruppe	41
4.3.2.1.1 Strukturanalyse	41

4.3.2.1.2 Texturanalyse	41
4.3.2.2 Korrelation zwischen HRCT und MicroCT	42
5. Diskussion	43
5.1 Studiendesign und Studienteilnehmer	43
5.2 DXA	45
5.3 Computertomographie	47
5.3.1 MicroCT	48
5.3.2 HRCT	48
5.4 Limitationen der Studie	51
5.4 Ausblick	52
6. Zusammenfassung	54
Literaturverzeichnis	56
Eidesstattliche Versicherung	64
Curriculum Vitae	65
Danksagung	67

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersabhängige Verteilung des Knochenmasse bei Männern und Frauen⁷.

Links Abbildung 2: Schematische Darstellung des Knochenaufbaus⁸. Rechts Abbildung 3: Lamellenstruktur im Trabekel. a. Schematische Darstellung b.

Polarisationsmikroskopisches Bild⁸.

Abbildung 4: Krankheitsbedingter Lebenszeitverlust (DALYs-lost) der Osteoporose im Vergleich zu einer Auswahl nicht ansteckender Krankheiten¹⁷.

Abbildung 5: Krankheitsbedingter Lebenszeitverlust (DALYs) der Osteoporose im Vergleich zu einer Auswahl neoplastischer Erkrankungen¹⁷.

Abbildung 6: Röntgenaufnahme einer 66 jährigen Patientin.

Deckplattenimpressionsfraktur des LWK 1, links präoperativ, rechts postoperativ nach Kyphoplastie. Quelle: eigene Abbildung

Abbildung 7: Übersicht zur Diagnostik der Osteoporose

Abbildung 8: Lagerung zur Messung der LWS in der DXA. Quelle: eigene Abbildung

Abbildung 9: Beispiel einer DXA-Messung⁴⁸

Abbildung 10: MicroCT von Scanco der Charite'-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Quelle: eigene Abbildung

Abbildung 11: Histogramm eines MicroCT's mit ermitteltem Threshold bei 308. Quelle: eigene Abbildung im Julius-Wolff-Institut

Abbildung 12: Skizze eines Wirbelkörpers im MDCT zur Festlegung der ROI im Bereich der Stanzbiopsie. Quelle: eigene Abbildung

Abbildung 13: binarisierte Abbildung des HRCT. Links der gesamte WK, rechts die ROI in Größe der Stanzbiopsie mit einem Threshold von 150 mg/cm³ HA.

Abbildung 16: Anzahl der gebrochenen Wirbelkörper der Fx-Gruppe

Abbildung 17: absolute KMD und T-Wert der DXA der Fraktur- und Kontroll-Gruppe. Der rot schraffierte Bereich stellt nach Definition der WHO osteoporotische Werte dar.

Quelle: eigene Abbildung

Abbildung 18 links: Rekonstruiertes 3D Bild des Messbereichs LWK 3 rechts im MicroCT einer 74 jährigen Patientin der Kontrollgruppe. Quelle: eigene Abbildung

Abbildung 19 rechts: Rekonstruiertes 3D Bild des Messbereichs des frakturierten LWK 2 rechts einer 71 jährigen Patientin der Frakturgruppe. Quelle: eigene Abbildung

Abbildung 20 und Abbildung 21: Rekonstruiertes 3D Bild des Messbereichs des Referenzwirbelkörpers LWK 3 rechts einer 71 jährigen Patientin der Frakturgruppe (1416,1417). Quelle: eigene Abbildung

Abbildung 22: Flachbrettwurzeln eines Regenwaldbaumes in Costa Rica. Quelle: eigene Abbildung.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Osteoporosespezifische Veränderungen des Knochengewebes ¹¹.

Tabelle 2: Mögliche Ursachen einer sekundären Osteoporose ¹¹.

Tabelle 3: T-Score der KMD nach WHO

Tabelle 4: Auflistung der Strukturparameter, ihre Bedeutung und Abkürzung

Tabelle 5: Texturparameter und ihre Bedeutung ⁶⁰

Tabelle 6: Geschlechterverteilung in Fraktur- und Kontrollgruppe

Tabelle 7: Vergleich der KMD in der DXA der Fraktur- und Kontrollgruppe, aKMD: absolute KMD

Tabelle 8: Korrelation zwischen DXA und MicroCT, Referenzwirbelkörper der Fx-Gruppe, R: Korrelationskoeffizient, p: p-Wert, nicht signifikante Werte (n.s.) werden nicht angegeben

Tabelle 9: Korrelation zwischen DXA und MicroCT, Wirbelkörper der Ko-Gruppe, R: Korrelationskoeffizient, p: p-Wert; nicht signifikante Werte (n.s.) werden nicht angegeben

Tabelle 10: Korrelation zwischen DXA und MicroCT für Einzelwirbelkörper der Kontrollgruppe, nicht signifikante Werte (n.s.) werden nicht angegeben

Tabelle 12: Vergleich der Strukturparameter zwischen Fx- und Ko-Gruppe. Nicht signifikante Werte (n.s.) werden nicht angegeben

Tabelle 13: Strukturanalyse im Vergleich der Fraktur- und Kontrollgruppe, es werden Mittelwerte mit [95% KI] gezeigt. Nicht signifikante Werte (n.s.) werden nicht angegeben

Tabelle 14: Texturanalyse im Vergleich der Fraktur- und Kontrollgruppe. Nicht signifikante Werte (n.s.) werden nicht angegeben

Abkürzungsverzeichnis

μSv	Mikrosievert
A	Ampere
aBMD	Areal Bone Mineral Density
Ang.Sec.Mom.	Angular Second Moment
BMD (KMD)	Bone Mineral Density (Knochenmineraldichte)
BV	Bone Volume
BV/TV	Bone Volume/ Total Volume
BWK	Brustwirbelkörper
BWS	Brustwirbelsäule
Ca	Calcium
Conn.D.	Connectivity Density
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
DAILY	Disability-adjusted life years
DXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry
FOV	Field Of View
Fx	Fraktur
g	Gramm
ggf	gegebenenfalls
GLCM	Grey Level Cooccurrence Matrix
HA	Hydroxylapatit
HRCT	Hochauflösende Computertomographie
HR-pQCT	Hochauflösende periphere quantitative Computertomographie
HU	Hounsfield Units
Inv.Diff.Mom.	Inverse Difference Moment
KMD	Knochenmineraldichte
Ko	Kontrolle
kV	Kilovolt
L2-L4	2. bis 4. Lendenwirbelkörper
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
m	Meter
mA	Milliampere
MDCT	Multi Detektor Computertomographie
mm	Millimeter
OP	Operation
PBS	Phosphatpufferlösung
PBS	Phosphate-buffered saline
ph	potentia hydrogenii
QCT	Quantitative Computertomographie
Ref	Referenz
ROI	Region Of Interest
SA	Standardabweichung
SMI	Structure Model Index
Sv	Sievert
Tb.N	Trabecular Number
Tb.Sp	Trabecular Separation

Tb.Th	Trabecular Thickness
TSH	Thyreidea-stimulierendes Hormon
TV	Total Volume
T-Wert	Standardabweichung der Knochenmineraldichte vom Mittelwert gesunder 20-29jähriger.
V	Volt
VitD	Vitamin D
WHO	World Health Organization
WK	Wirbelkörper
Z-Wert	Standardabweichung der Knochenmineraldichte vom Mittelwert gesunder Gleichaltriger.

Abstract

Einleitung: Die Osteoporose ist eine systemische Stoffwechselerkrankung des Knochengewebes, die durch eine verminderte Knochendichte und eine veränderte Knochenarchitektur zu einem erhöhten Risiko für Frakturen führt. Die Standardmethode zur Diagnostik ist u.a. die Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA), welche als Projektionsverfahren und der Messung von nur einem Parameter viele Nachteile besitzt. Ziel dieser Arbeit ist der Vergleich der klinischen Untersuchungsmethoden DXA und High Resolution CT (HRCT) mit dem invasiven Goldstandard, dem MicroCT.

Methodik: In einer prospektiven Studie wurden in einer Fraktur- und einer Kontroll-Gruppe präoperativ eine DXA-Messung und eine HRCT an der Lendenwirbelsäule durchgeführt. Nach der intraoperativen Entnahme von Wirbelkörperstanzbiopsien erfolgte die Messung im MicroCT. Die Knochenmineraldichte aus der DXA und weitere Struktur- und Texturparameter aus der HRCT wurden mit den MicroCT- Parametern verglichen.

Ergebnisse: Im Ergebnis der DXA erhielten mehr als die Hälfte aller Patienten aus der Fx-Gruppe eine völlig normale oder nur leicht reduzierte Knochenmineraldichte (KMD). In der anschließenden Korrelationsanalyse zwischen DXA und MicroCT konnte kein Zusammenhang gefunden werden. Die Analyse der Fx- und Ko-Gruppe des MicroCT-ergab deutliche Unterschiede in den Knochenstrukturparametern. Signifikante Parameter waren dabei Bone Volume/Total Volume (BV/TV), Trabekular Number (Tb.N), Connectivity Density (Conn.D.) sowie der Structure Model Index (SMI). Die Analyse des HRCT ergab zwischen beiden Gruppen signifikante Unterschiede in den Parametern BV/TV und der Trabekelseparation(Tb.Sp.) Mit den Bildern des HRCT wurde außerdem eine Texturanalyse durchgeführt. Hier ergaben sich in den Parametern Kontrast, Inverse Difference Moment, Entropy und Density signifikante Unterschiede. Die Struktur- sowie die Texturanalyse zeigte in Korrelation zum MicroCT jedoch keinen linearen Zusammenhang.

Schlussfolgerung: Weder DXA noch HRCT messen derzeit die wahre Qualität des Knochens. Der fehlende Bezug der DXA zum MicroCT sollte zu einem Umdenken in der breiten Anwendung und zu einer Korrektur in den Leitlinien führen. Eine korrekte Bestandsaufnahme des Zustandes des Knochens ist Voraussetzung für eine adäquate Therapie und prophylaktische Maßnahmen. Die Strukturparameter BV/TV, Tb.N., Conn.D. sowie der SMI wurden als aussagekräftige Qualitätsparameter erkannt und sollten in die diagnostische Beurteilung einfließen. In Zukunft könnten CT-Geräte, mit denen die Ermittlung dieser Strukturparameter möglich ist, mit höheren Auflösungen an die Ergebnisse der MicroCT herankommen, dazu bedarf es jedoch auch zukünftig mehr invasiver spinaler Biopsiestudien.

Introduction: Osteoporosis is a systemic bone disease. The risk of fractures is increased by reduced bone mineral density as well as altered bone architecture. The current standard method for diagnosing osteoporosis is Dual Energy X-Ray absorptiometry (DXA). But DXA has some disadvantages, e.g. it measures only one quantitative but no qualitative parameters. The goal of this dissertation is the comparison of the clinical evaluation method DXA and High Resolution CT (HRCT) with the invasive gold standard of MicroCT.

Methods: As a prospective controlled study, we conducted preoperative DXA and HRCT scans for one group with and one group without fractures. The group without fractures served as the control group. After intraoperative removal of vertebral biopsies in the lumbar spine, MicroCT scans were conducted. Finally, we compared the different parameters of the DXA, HRCT and MicroCT.

Results: More than half of the patients in the fracture-group showed normal or minimally reduced bone mineral density (BMD). The subsequent correlation analysis between DXA and MicroCT did not show correlation. The analysis of the MicroCT data of the fracture- and control-group found Bone Volume/ Total Volume (BV/TV), Trabecular Number (Tb.N.), Connectivity Density (Conn.D.) as well as Structure Model Index (SMI) to be the significant bone structure parameters. Both groups exhibited significant differences when comparing BV/TV and Trabecular Separation (Tb.Sp.) in HRCT. We also conducted a texture analysis of the pictures of the HRCT and found significant differences in the parameters Contrast, Inverse Difference Moment, Entropy and Density. Structure and texture analysis did not show any correlation to MicroCT.

Conclusion: Neither DXA nor HRCT are valid methods to determine the true bone quality. The missing correlation between DXA and MicroCT invokes the need to rethink its usage and correction of the guidelines. The correct evaluation of the status of the bone structure is a prerequisite for adequate therapy and prophylactic treatment. The structural parameters of BV/TV, Tb.N., Conn.D. and SMI are valid parameters of the bone quality and should be considered for diagnostic evaluation. Future CT scanners with higher resolution could potentially show results comparable to MicroCT. To achieve this, additional invasive spinal biopsy studies are required.

1. Einleitung

1.1 Geschichte der Osteoporose

Die ersten Aufzeichnungen der damals noch unbekanntem Erkrankung Osteoporose führen zurück in das Alte Ägypten. Abbildungen und erste Beschreibungen erzählen von Verformungen der oberen Wirbelsäule zum Rundrücken und von der Abnahme der Körpergröße und des Abstandes zwischen dem Becken und den Rippen. Einen Fortschritt im Verständnis von Knochenerkrankungen erbrachte allerdings erst viele Jahrhunderte später die exakte Erfassung der physiologischen Anatomie, als deren Väter Leonardo da Vinci und Adreas Vesalius im 16. Jahrhundert gelten. Auch Clopton Havers beschäftigte sich als einer der ersten intensiv mit dem menschlichen Skelett und erlangte erstes Wissen zum Knochenwachstum und zur Knochenreparatur. 1692 wurde von ihm dazu „Osteologica nova, or some observations of the bones“ publiziert. Ungefähr vierzig Jahre später erschien „Osteographia, or the anatomy of the bones“ (1733), der damals wohl ausführlichste Knochenanatomieatlas des 18Jh. William Cheselden beschrieb darin nicht nur sehr präzise die knöchernen Anatomie, sondern bediente sich für möglichst genaue Abbildungen als Erster der Camera obscura. Einen weiteren Meilenstein legte Bernhard Siegfried Albinus mit seinen „Tabulae sceleti et musculorum corporis humani“ von 1747. Hier wurden neben den Knochen auch Muskeln dargestellt. Gegen 1800 wurden exakte Beobachtungen einzelner Fälle niedergeschrieben. Darin tauchen das Tannenbaumphänomen mit verstärkten Taillenfalten, Kreuzschmerzen, ein kurzer Hals und eine Lendensteifigkeit auf. Eine „bucklige alte Frau“ wurde zusammen mit diesen Punkten zum mittelalterlichen Hexenklicsee. Der Begriff der Osteoporose wurde von Jean Georges Chrétien Frédéric Martin Lobstein geprägt und stammt aus dem Altgriechischen ¹. In dem Begriff Osteoporose stecken zwei Wörter: „Osteo“ leitet sich von „ὀστούν“ ab und bedeutet Knochen, „πόρος“ bedeutet Pore. 1846 führte John Dalrymple die erste Knochenhistologie durch und publizierte: „On the microscopical character of mollities ossium“. Den nächsten wichtigen Schritt zur bildlichen Erfassung einer manifesten Osteoporose eines lebenden Menschen machte 1895 Conrad Röntgen mit der Entdeckung der Röntgenstrahlung. Ab jetzt war es möglich, Knochenbrüche und Veränderungen im Skelett direkt sichtbar zu machen. Die histologischen Techniken wurden genauer, so dass bereits um die Wende vom 19. zum 20. Jh. bekannt war, dass der Knochenaufbau durch Osteoblasten und der Knochenabbau durch Osteoklasten

geschieht. Ebenfalls auf histologischer Grundlage definierte E. Kaufmann 1904 die Osteoporose als fortgeschrittene Atrophie der Knochenbälkchen der Spongiosa. Die Knochen würden sich „wie morsches Holz“ sägen. Ca. fünfzig Jahre später differenzierte De Séze die „tatsächliche Osteoporose“ mit Zeichen eines Bruches von der „wahrscheinlichen Osteoporose“ ohne Zeichen eines gebrochenen Knochens. Auf Grundlage der Entwicklung der Knochendichtemessung stellte 1992 der Amerikaner T.Kelly auf einer Tagung in Rom der Study Group der WHO den T-Score und die neue Einteilung der Osteoporose vor. 1994 wurde das Ergebnis der Tagung unter dem Titel: „Assessment of fracture risk and its implication to screening for postmenopausal osteoporosis“ publiziert ². Seitdem ist die Diagnose der Osteoporose an den Richtlinien des T-Scores abzuleiten.

1.2 Pathophysiologie und Ätiologie der Osteoporose

Bei der Osteoporose kommt es zu einer pathologisch veränderten Knochenarchitektur und mikrostrukturellen Knochenschäden. Diese Parameter bestimmen im Zusammenspiel eine verminderte Knochenqualität und erhöhen das Risiko für Knochenbrüche ³⁻⁵. Die pathophysiologische Ursache der Osteoporose ist ein gestörter Knochenstoffwechsel. Durch einen vermehrten Knochenabbau und eine verminderte Knochenneubildung kommt es zu einer erniedrigten Knochenmasse und einer zunehmend veränderten mikroarchitektonischen Struktur. Die Abbildung 1 zeigt, dass ab dem 30. Lebensjahr die Knochenmasse physiologisch abnimmt. Die Osteoporose beschleunigt diesen Prozess um ein Vielfaches. Der einst stark verzweigte Verbund der Knochenbälkchen wandelt sich in ein großporiges Netz aus wenigen Bälkchen ⁶.

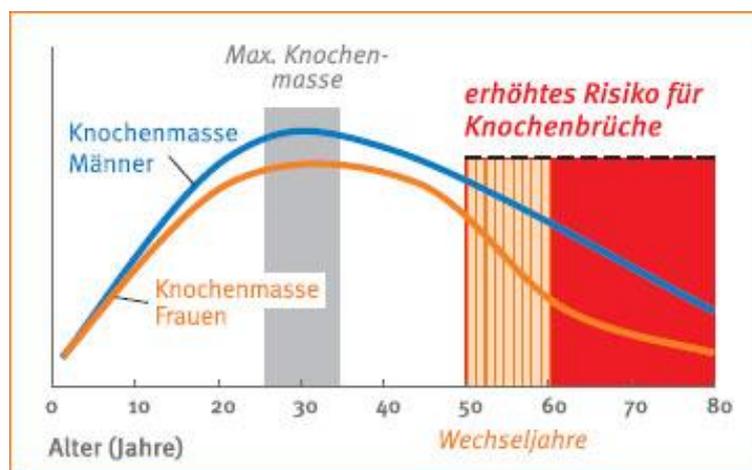
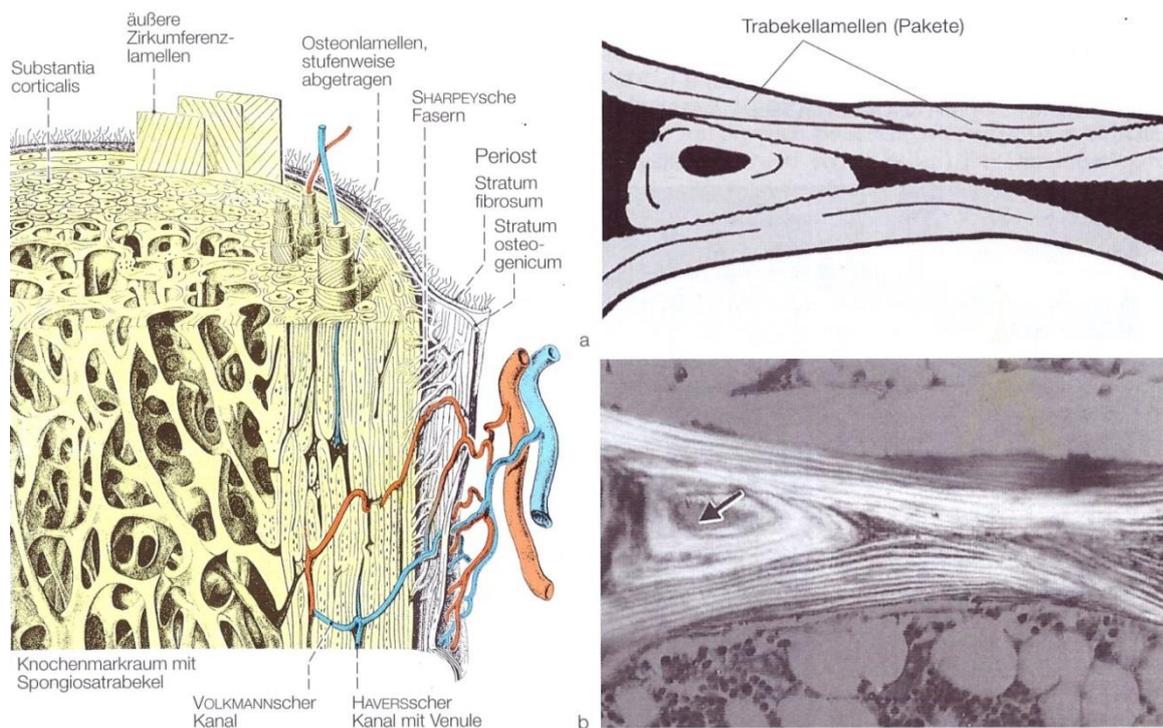


Abbildung 1: Altersabhängige Verteilung des Knochenmasse bei Männern und Frauen ⁷.

Auch die Trabekelform verändert sich mit dem Alter. Im gesunden Knochen junger Menschen existieren neben stabförmigen auch zahlreiche plättchenförmige Trabekel. Der schematische Aufbau eines gesunden Knochens ist in Abbildung 2 und 3 dargestellt. Mit zunehmendem Alter überwiegt der Anteil an stabförmigen Trabekeln ⁸.



Links Abbildung 2: Schematische Darstellung des Knochenaufbaus ⁹. Rechts Abbildung 3: Lamellenstruktur im Trabekel. a. Schematische Darstellung b. Polarisationsmikroskopisches Bild ⁹.

Im Knochengewebe kommt es normalerweise aufgrund von Umbauprozessen ständig zu winzigen Frakturen, die permanent von Osteoblasten behoben werden. Ist die Aktivität der Osteoblasten herabgesetzt, häufen sich die Mikrofrakturen. Gebrochene Knochenbälkchen verlieren ihre Verbindung zueinander und spielen hinsichtlich der Stabilität des Knochengewebes keine Rolle mehr. Im nächsten Schritt werden diese unbelasteten Strukturen vom Körper abgebaut. Eine fortbestehende Aktivität von Osteoklasten baut neben den gebrochenen Trabekeln auch gesunde Trabekel ab. Irgendwann ist das knöcherne Gerüst so ausgedünnt, dass es selbst einfachen Belastungen nicht mehr Stand hält. Zusammenfassend sind in der Tabelle 1 acht osteoporosespezifische Veränderungen des Knochengewebes aufgezählt ¹⁰.

Osteoporosespezifische Veränderungen des Knochengewebes
Erniedrigte Knochenmineraldichte
Missverhältnis von Spongiosa und Kompakta
Abnahme der Trabekelverbindungen
Perforation der Trabekel durch Osteoklasten
Verminderte Aktivität der Osteoblasten
Mangelhafte Mineralisation der Knochenmatrix
Gestörte Reparaturmechanismen
Abnormale Struktur und fehlende Verknüpfung der Kollagenmoleküle

Tabelle 1: Osteoporosespezifische Veränderungen des Knochengewebes ¹¹.

Die Osteoporose lässt sich u.a. nach ihrer Ätiologie einteilen. Zu der primären oder idiopathischen Osteoporose zählen vor allem die postmenopausale und die senile Osteoporose. Die postmenopausale Form ist die Häufigste und tritt bei Frauen zwischen dem 50. und 75. Lebensjahr auf. Ursache ist eine fehlende Östrogenproduktion der postmenopausal inaktiven Ovarien. Der Abfall des Östrogenspiegels bewirkt eine Verminderung von Interleukin 6 und weiteren Zytokinen. In Folge dessen kommt es zu einer verstärkten Aktivierung und Rekrutierung von Osteoklasten, die den Knochenabbau fördern. Selten kann auch bei Männern ein Testosteronmangel einen vermehrten Knochenabbau hervorrufen. Die postmenopausale Osteoporose geht dynamisch in die senile Form über. Charakteristisch für diese Form ist im Zuge des Alterungsprozesses vor allem die Verminderung der Osteoblastenzahl. Ursächlich für die altersbedingte Osteoporose sind ebenfalls Immobilität, eine gestörte Vitamin D-Aufnahme und Vitamin D-Produktion und ein sekundärer Hyperparathyreoidismus ¹¹. Eine sekundäre Osteoporose ist Folge einer Grunderkrankung oder deren medikamentöser Therapie. Eine Übersicht über mögliche sekundäre Ursachen der Osteoporose zeigt die nachfolgende Tabelle 2.

Genese der sek. Osteoporose	Beispielkrankungen
Endokrinologisch	Hypogonadismus Hyperthyreose Hyperparathyreoidismus M. Cushing Diabetes mellitus
Hämatologisch/myelogen	Multiples Myelom Polyzythämia vera Chronische myeloische Leukämie Angeborene Hämolyse Speicherkrankheiten wie M. Gaucher
Onkologisch	Knochenmetastasen
Hepatisch/Gastroenterologisch	Malabsorptionssyndrome M. Crohn Pankreasinsuffizienz
Nephrologisch	Chronische Niereninsuffizienz
Rheumatologisch	Chronische Polyarthritis
Medikamentös	Glukokortikoide Antikoagulanzen Antiepileptika
Genetisch	Osteogenesis imperfecta Turner-Syndrom Klinefelter-Syndrom Marfan-Syndrom

Tabelle 2: Mögliche Ursachen einer sekundären Osteoporose ¹¹.

1.3 Definitionen der Osteoporose

Die Osteoporose ist eine systemische Stoffwechselerkrankung des Knochengewebes, bei der es zu einer verminderten Knochenqualität und Knochenquantität kommt. Ein geläufiger Parameter zur Messung der Knochenstabilität ist die Knochenmineraldichte (KMD). Die WHO definiert die Osteoporose als eine Verminderung der KMD um mehr als 2,5 Standardabweichungen (SA) vom Mittelwert gesunder 20 bis 29 jähriger Frauen (T-Score) ¹².

Im Bereich von -1 bis -2,5 Standardabweichungen spricht man von einer Osteopenie. Werte von > -1 Standardabweichungen sprechen für eine normale KMD. Liegt die KMD im osteoporotischen Bereich und sind bereits Frakturen aufgetreten, ist dies als manifeste Osteoporose definiert (siehe dazu Tabelle 3).

T-Wert	
> -1	physiologisch
-1 bis -2,5	Osteopenie
< -2,5	Osteoporose
< -2,5 und Fraktur	Manifeste Osteoporose

Tabelle 3: T-Score der KMD nach WHO

Der Vergleich der KMD einer Person mit dem gleichaltrigen Durchschnitt wird Z-Wert genannt ¹².

1.4 Epidemiologie, Symptome und sozioökonomische Einflüsse der Osteoporose

In Europa gibt es ca. 22 Millionen Frauen und 5,5 Millionen Männer, die an Osteoporose leiden. Über die Hälfte der Betroffenen, die jedes Jahr neu an Osteoporose erkranken, erleiden innerhalb von vier Jahren mindestens eine Fraktur ¹³, ¹⁴. Wirbelkörperbrüche sind mit 520.000 Fällen dabei die zweithäufigste Frakturlokalisation. Für Diagnostik, Therapie und Prävention wird ein finanzieller Aufwand von rund 37 Billionen Euro geschätzt. Die Zahl der Fälle und die Höhe der Kosten werden unter anderem aufgrund der demografischen Entwicklung weiterhin ansteigen ¹⁵. Die jährlichen Kosten für osteoporotische Frakturen in der Europäischen Union belaufen sich auf etwa 30 Mrd. EUR ¹⁰. Aufgrund der unerkannten Fälle lässt sich die Zahl der tatsächlich von Osteoporose betroffenen Menschen nur erahnen. Im Hinblick auf die Verteilung der Osteoporose sind auch ethische Unterschiede zu verzeichnen. So sind z.B. hellhäutige Menschen häufiger betroffen als Farbige ¹⁶. Nach dem Erstauftreten von Wirbelkörperfrakturen liegt das Risiko für weitere Wirbelkörperfrakturen im ersten Jahr bei ca. 20% und ist insgesamt im Leben auf das vier- bis fünffache erhöht. Zwischen verschiedenen Krankheiten zeigte ein Vergleich der „Disability-adjusted-life-years“ (DALYs), ein Wert zur Abschätzung des krankheitsbedingten Verlustes von Lebenszeit, dass Osteoporose in der Gesellschaft einen größeren Verlust von Lebenszeit verursacht als beispielsweise Rheumatoide Arthritis oder Multiple Sklerose. Die Abbildung 4 und 5 stellt diese Statistik grafisch dar.

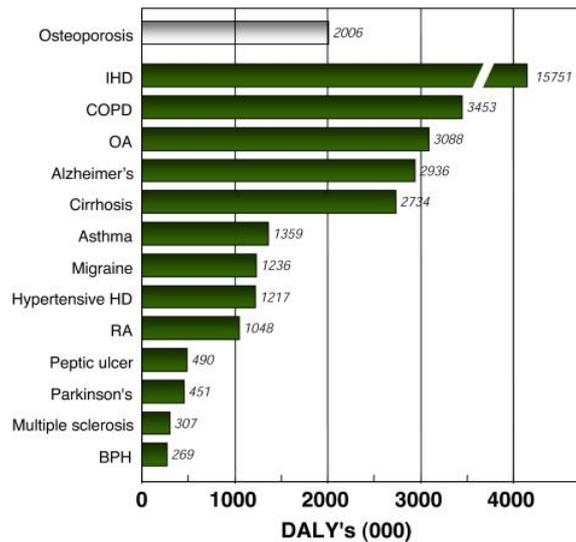


Abbildung 4: Krankheitsbedingter Lebenszeitverlust (DALYs-lost) der Osteoporose im Vergleich zu einer Auswahl nicht ansteckender Krankheiten ¹⁷.

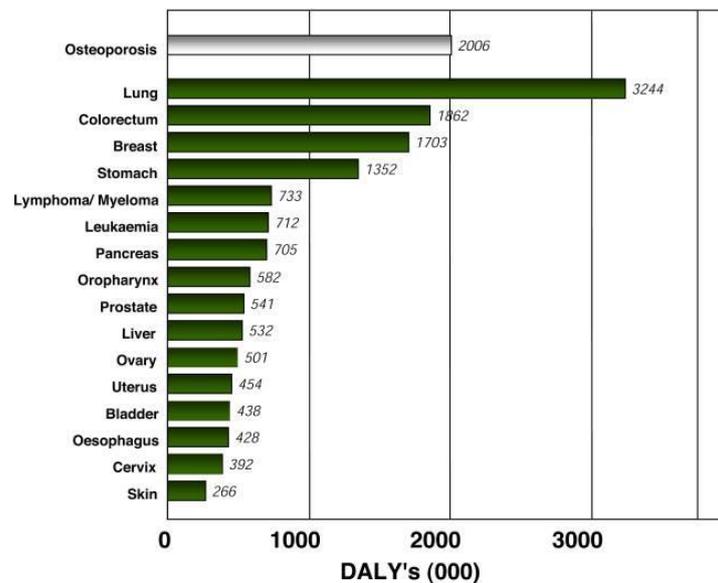


Abbildung 5: Krankheitsbedingter Lebenszeitverlust (DALYs) der Osteoporose im Vergleich zu einer Auswahl neoplastischer Erkrankungen ¹⁷.

In Frühstadien kann sich die Osteoporose mit Rückenschmerzen äußern, sehr viel häufiger ist allerdings ein inapparentes Bild ohne jegliche Beschwerden. In den meisten Fällen allerdings wird die Osteoporose erst im fortgeschrittenen Stadium erkannt, wenn bereits Knochen gebrochen sind ¹⁸. Während Frakturen der Extremitäten meist durch Niedrigtraumata verursacht werden, können Wirbelkörperfrakturen bei Osteoporose schon bei alltäglichen Handlungen vorkommen ⁴. Sowohl die konservative Therapie als auch eine operative Versorgung einer Fraktur bedeutet für viele ältere Patienten eine einschneidende Lebensveränderung. Ihre oft noch erhaltene, knochenprotektive Mobilität geht aufgrund von postoperativen Schmerzen und geschwächter Muskulatur

durch Immobilität häufig verloren. Die Lebensqualität sinkt und nimmt mit jeder Folgefraktur weiterhin ab ^{5, 19, 20}. Die vor allem im ersten postoperativen Jahr bestehende Immobilität ist u.a. Grund für eine erhöhte Infektanfälligkeit und Mortalität ¹⁸. Der Pflegebedarf, die stationäre Behandlung, die medikamentöse Therapie, Physiotherapie, Ergotherapie und andere Anschlussheilbehandlungen verursachen enorme Kosten. Diese belaufen sich in Deutschland auf rund eine halbe Milliarden Euro pro Jahr. Die Kosten werden mit deutlichem Vorsprung von vertebrealen Frakturen angeführt. In Deutschland sollen, Prognosen zur Folge, im Jahre 2050 Kosten in Höhe von 6,1 Milliarde Euro anfallen ²¹.

1.5 Therapie der Osteoporose

Die Therapieempfehlungen der Leitlinie des Dachverbandes für Osteologie beziehen sich auf postmenopausale Frauen sowie Männer ab dem 60. Lebensjahr. Schwerpunkte der Therapie und Prophylaxe sind unter anderem Bewegungstherapie, Sturzprophylaxe, Lebensstilberatung inklusive knochenbewusster Ernährung, Hormonersatztherapie, antiresorptive sowie osteoanabole Therapie, Operation, Schmerztherapie und Selbsthilfe. Im Folgenden wird eine kurze Übersicht über mögliche Behandlungsansätze geschildert, die keinesfalls Anspruch auf Vollständigkeit erhebt ¹¹.

Die Therapie der Osteoporose sollte sich symptomatisch sowie ursächlich ausrichten. Bei sekundär verursachter Osteoporose steht neben der akuten symptomatischen Behandlung die Therapie der Grunderkrankung im Fokus. Zu der medikamentösen Therapie der Osteoporose gehören u.a. Bisphosphonate, Östrogene und Gestagene, Calcitonin, Teriparatid und Denosumab ²²⁻²⁹. Bisphosphonate wie zum Beispiel Alendronat, Risedronat, Etidronat, Ibandronat, Zoledronat gehören zur bisher erfolgreichsten Gruppe. Sie hemmen die Osteoklasten und somit den Knochenabbau. ¹¹. Auch bei einer länger als drei Monate fortlaufenden Therapie mit Glukokortikoiden ist eine prophylaktische Gabe von speziellen Osteoporosemedikamenten angeraten ^{18, 30, 31}.

Konservative und operative Therapie bei Wirbelkörperfrakturen

Allgemeine Ziele der Therapie sind eine schnelle Mobilisation der Patienten sowie eine adäquate Schmerztherapie. Für die Entscheidung ob eine Wirbelkörperfraktur primär konservativ oder chirurgisch behandelt wird, gibt es einen, von der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie, erarbeiteten Score. In diesen gehen

u.a. die KMD, der Gesundheitsstatus, das Schmerz- und Mobilisationslevel, neurologische Defizite und eine morphologische Klassifizierung der Wirbelkörperfrakturen in der Bildgebung ein. Anhand von Röntgen, CT und MRT werden osteoporotische Wirbelkörperfrakturen nach der sogenannten OF-Klassifikation in 5 Klassen eingeteilt. OF 1 schließt Wirbelkörperfrakturen ohne Deformität ein. Lediglich in der MRT zeigt sich ein Knochenmarksödem in der STIR Sequenz. In OF 2 sind Deformierungen ohne oder nur mit geringer Hinterkantenbeteiligung zu finden. Eine Deformierung mit ausgerpägter Hinterkantenbeteiligung entspricht OF 3. Unter OF 4 lassen sich Wirbelkörperfrakturen mit einem Verlust der Rahmenstruktur, ein Wirbelkörperkollaps oder eine Kneifzangenfraktur einteilen. In der letzten Klasse, OF 5, befinden sich Distraktions- und Rotationsverletzungen der Wirbelkörper. Bis zu einem Punktwert von 5 ist ein primär konservatives Verfahren empfehlenswert. Nach einer initialen Bettruhe und entsprechender Analgesie schließt sich die Physiotherapie an. Zusätzlich kommen spezielle Orthesen zum Einsatz. Ein Score über 6 führt zu einer chirurgischen Planung. Bei der Wahl des chirurgischen Verfahrens ist das Verbessern der biomechanischen Stabilität dabei wichtiger als der Erhalt von Bewegungssegmenten. Ein minimalinvasiver Eingriff sollte angestrebt werden ³². Eine der chirurgischen Operationsverfahren ist die Kyphoplastie, mit der Wirbelkörperbrüche wieder aufgerichtet und stabilisiert werden. Studien zeigen dazu insbesondere für das erste postoperative Jahr eine signifikante Schmerzreduktion sowie die Verbesserung der Funktion und der Lebensqualität ^{33, 34}. Nach einer Intubationsnarkose wird der Patient in Bauchlage positioniert. Es folgen Desinfektion, Hautschnitt und das transpedikuläre Verschieben eines Metalltroikars in den frakturierten Wirbelkörper unter radiologischer Kontrolle. Im nächsten Schritt wird über diesen Arbeitskanal ein Ballon im Inneren des Wirbelkörpers eingeführt und entfaltet. Die Reposition der Fraktur erfolgt über diesen Arbeitsschritt. Anschließend wird in die geschaffene Höhle Palacos eingebracht, der den Wirbelkörper langfristig aufrichtet und stabilisiert. Nach Spülung des Wundgebietes wird die Wunde zugenäht und der Patient wieder achsengerecht umgelagert. Die Abbildung 6 zeigt einen Patienten mit einer Deckplattenimpressionsfraktur des LWK 1 vor und nach Kyphoplastie.

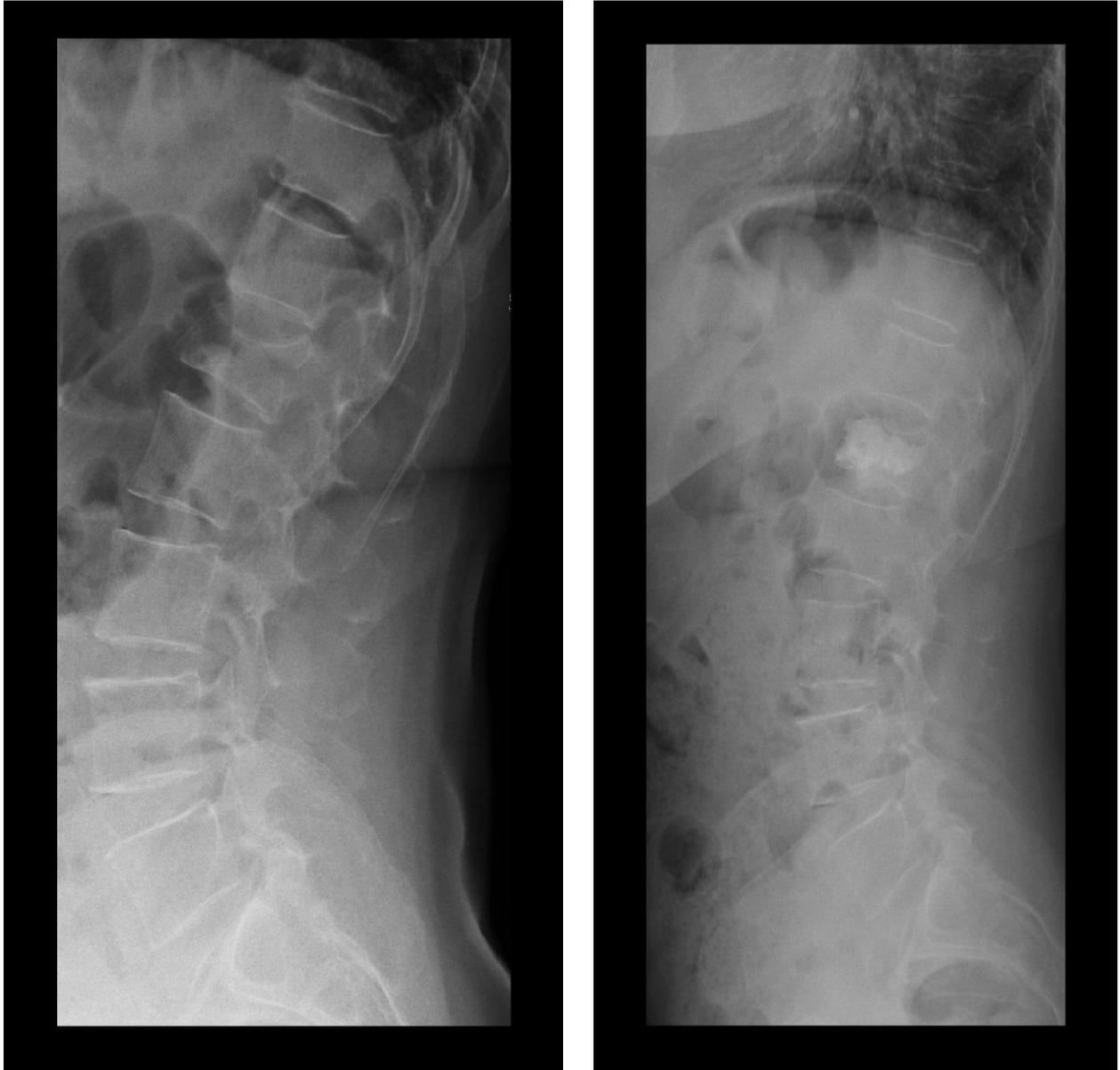


Abbildung 6: Röntgenaufnahme einer 66 jährigen Patientin. Deckplattenimpressionsfraktur des LWK 1, links präoperativ, rechts postoperativ nach Kyphoplastie. Quelle: eigene Abbildung

1.6 Diagnostik der Osteoporose

Zur Diagnostik der Osteoporose gehört neben der Anamnese, einer umfassenden körperlichen- und einer Laboruntersuchung auch eine Knochendichtemessung (Dual-Energy-Xray-Absorptiometry,DXA) und eine konventionelle Röntgenuntersuchung. Daneben sind Verfahren in der Erprobung, die die individuelle Risikoabschätzung verbessern könnten. Dazu zählen u.a. Ultraschall, Quantitative Computertomografie (QCT) und High Resolution Computertomografie (HRCT). Die Abbildung 7 zeigt eine mögliche diagnostische Reihenfolge.

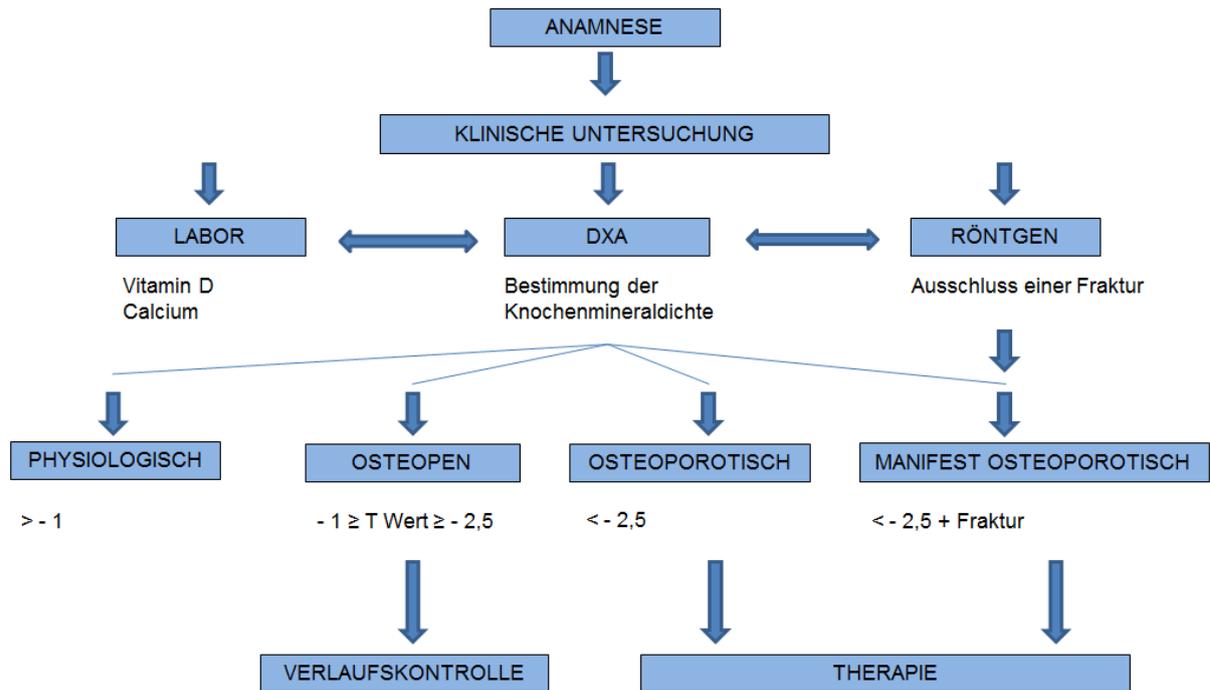


Abbildung 7: Übersicht zur Diagnostik der Osteoporose

Laborchemische Parameter der Osteoporose

Zu einem Basislabor für die Osteoporosedagnostik gehören: Serum-Kalzium; Serumphosphat; Alkalische Phosphatase; Gamma GT; Serum-Kreatinin; BSG/C-reaktives Protein; Serum-Eiweißelektrophorese; TSH und ein kleines Blutbild.

Radiologische Methoden

Röntgen und die geschichtliche Entwicklung der Knochendichtemessung

Um 1960 war der Standard zur Beurteilung des Knochens die konventionelle qualitative Röntgenuntersuchung. Es gibt einfache Merkmale, an denen die Osteoporose an der Wirbelsäule zu erkennen ist. Der osteoporotische Wirbelkörper weist eine erhöhte Transparenz im Vergleich zur Zwischenwirbelscheibe auf. Die Kortikalis wirkt im Vergleich zur Spongiosa verdickt und hervorgehoben. Während des Abbaus von Knochenbälkchen bleiben die vertikalen Trabekel als letzte bestehen und bilden sich im Röntgenbild prominent ab. Diese Veränderungen sind im Röntgenbild jedoch erst in fortgeschrittenen Stadien zu erkennen. Häufig waren bereits gesinterte oder hochgradig frakturierte Wirbelkörper zu sehen ³⁵. Weitere Merkmale einer osteoporotisch veränderten Wirbelsäule im Röntgen sind „Keil- und Fischwirbelkörper“ (keil- und bikonkave Wirbelkörper), die durch Sinterungen verursacht werden. Die

röntgenologische Beurteilung vor allem in frühen Stadien war wenig sensitiv und subjektiv ³⁶.

Es bestand der Wunsch die Erkrankung schon vor dem Auftreten von Frakturen zu erkennen und die Wirksamkeit einer Therapie sichtbar zu machen. Es wurde an mehreren Punkten gearbeitet: Die Messung sollte möglichst strahlenarm und unkompliziert sein und eine hohe Aussagekraft bezüglich des Frakturrisikos aufweisen.

Zunächst wurde die Single-Photon Absorptiometry entwickelt. Hierbei handelte es sich um Photonenstrahlen aus JOD-125, die vom Knochen absorbiert wurden und als Strahlenabschwächung gemessen werden konnte. Diese Methode wurde bis 1980 angewendet. Ihr Nachteil war eine kurze Halbwertszeit der Strahlenquelle und die Notwendigkeit einer sehr genauen Positionierung des Unterarms ^{37, 38}.

Die Nachteile wurden im Laufe der Zeit mittels Gamma-Photonenstrahlen mit zwei verschiedenen Energie-Niveaus (Dual-Photon Absorptiometry) vermindert. Das hatte den großen Vorteil, dass Knochen- und Weichteilgewebe die verschiedenen Strahlenniveaus absorbierten und voneinander unterschieden werden konnten. Nun wurden auch Messungen am gesamten Körper möglich, die klinische Anwendung begann allerdings erst in den 70er-Jahren des 20. Jahrhunderts ³⁹⁻⁴².

Dual Energy X-ray Absorptiometry

Die Lösung des Problems der kurzen Halbwertszeit brachte die Dual Energy X-Ray Absorptiometry, die ihre klinische Anwendung ab 1987 fand. Aufgrund einer höheren Strahlenintensität konnte die Untersuchungszeit verkürzt und präzisiert werden. Sie wurde zur Standardmethode der Knochendichtemessung an der lumbalen Wirbelsäule, dem Radius sowie dem proximalen Femur. Sie erlaubte die Einführung von Referenzwerten ⁴³⁻⁴⁵. Mit dieser Einführung konnte eine osteoporotisch verminderte KMD definiert und Patienten von nun an klassifiziert werden. 1994 wurde die Osteoporose durch die eingeführte Definition von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) anerkannt ⁴.

Bis heute ist das von der WHO empfohlene Standardverfahren zur Diagnostik der Osteoporose die DXA. Als beste Lokalisation zur Beurteilung des Frakturrisikos wird aufgrund einer 1996 publizierten Untersuchung die Wirbelsäule angesehen ⁴⁶. Nach Leitlinie der DVO werden hierzu standardmäßig die Knochenmasse sowie die KMD der Lendenwirbelkörper 1-4 sowie des Femurhalses bestimmt ⁴⁷. Es werden zwei

Röntgenstrahlen mit unterschiedlicher Intensität auf den Knochen gesendet. Die entstandenen zwei Schwächungswerte pro Messort können dazu genutzt werden, Materialien unterschiedlicher Dichte zu unterscheiden. Beim Menschen ist das vor allem Knochen-, Muskel- und Fettgewebe. Nach Eliminierung des Muskel- und Fettgewebes kann im Bezug zur gemessenen Fläche die so genannte Flächendichte bzw. KMD des Knochens errechnet werden. Bei der Flächendichte handelt es sich nicht um eine dreidimensionale Darstellung, sondern um eine flächenprojizierte Masse. Die Strahlendosis liegt pro Aufnahme bei 1 bis 2 μSv und damit unter der täglichen Strahlenbelastung von ca. 3 μSv ^{11, 21}. Vor der Durchführung der Untersuchung ist eine standardisierte Lagerung des Patienten obligat. Für die Messung der Lendenwirbelsäule muss der Patient möglichst gerade in Rückenlage auf der vorgesehenen Fläche liegen. Die Lendenlordose wird üblicher Weise mit einer Lagerungshilfe für die Knie verringert, um eine gleichmäßige Projektion zu erreichen. Die Abbildung 8 veranschaulicht diese Lagerung.

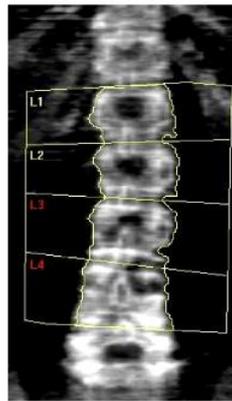


Abbildung 8: Lagerung zur Messung der LWS in der DXA. Quelle: eigene Abbildung

Für die DXA gibt es eine Computersoftware, die automatisch eine Konturierung um die Wirbelkörper legt. Diese muss jedoch vom untersuchenden Arzt kontrolliert und ggf. berichtigt werden. Eine falsche Lage der Messregionen oder metallische Gegenstände am oder im Patienten (Prothesen) verfälschen die Werte. Ein Beispiel einer DXA-Messung zeigt die unten stehende Abbildung 9.

Name:	Geschlecht:	Größe:
Patienten-ID:	Ethnie:	Gewicht:
Geburtsdatum:		Alter:

Überweisender Arzt:



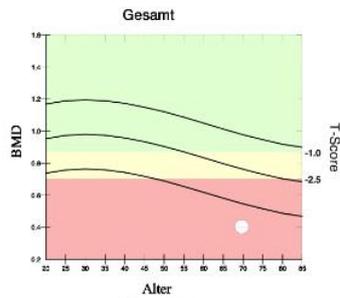
Messungsinformationen:

Scandatum: 15 Dezember 2011 ID: A1215110C
 Scantyp: e Lendenwirbelsäule
 Analyse: 15 Dezember 2011 16:51 Version 12.7.3
 Lumbur Spine (auto low density)
 Bediener: mp
 Modell: Explorer (S/N 90059)
 Kommentar:

DXA-Ergebniszusammenfassung:

Bereich	Fläche (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ³)	T - Score	SR (%)	Z - Score	AÜ (%)
L1	13.55	4.24	0.313	-5.6	34	-3.7	43
L2	13.81	6.79	0.492	-4.9	48	-2.8	61
Gesamt	27.36	11.03	0.403	-5.2	41	-3.3	53

Gesamt BMD CV 1.0 %



T-Score im Vgl. mit Weiß Weiblich, Z-Score im Vgl. mit Weiß Weiblich, Quelle: Hologic
 Frakturrisiko: Nicht erhöht, Erhöht, Hoch

Kommentar des Arztes:

Abbildung 9: Beispiel einer DXA-Messung ⁴⁸

Schon damals war jedoch bekannt, dass die DXA auch Nachteile hat. Beispielsweise beinhaltet die flächenprojizierte Dichte die physiologische Verkalkung des spongiösen Knochens genauso wie überlagerte Verkalkungen in der Aorta und pathophysiologische Veränderungen am Wirbelkörper ⁴⁹. Dies können spondylophytäre Anbauten, osteochondrotische Veränderungen oder eine Facettengelenksarthrose sein.

High Resolution und Micro Computertomografie

HRCT und MicroCT sind hoch auflösende Schnittbildgebungen, bei der eine Röntgenröhre und ein Detektor um den Patienten/das zu untersuchende Objekt kreisen. Während der klinischen Computertomografie liegt der Patient auf einem Tisch, der durch die Gantry, der Einheit aus Röntgenröhre und Detektor, gefahren wird. In einer Vielzahl von Schichten werden dünne Röntgenstrahlen aus multiplen Richtungen durch den Patienten gesendet und von den gegenüberliegenden Detektoren empfangen. Ein Computer errechnet anschließend in komplexen Algorithmen Graustufenbilder. Die Auflösung der Computertomografie hat sich in den letzten Jahren sehr stark verbessert. Während der Nutzung von Einschicht-Spiral-CTs gab es eine maximale Ortsauflösung

von $400 \times 400 \times 1000 \mu\text{m}^3$. Die Entwicklung der Multislice-Spiral-CT-Systeme verbesserte neben der Schichtebene auch die Schichtdicke. Seitdem ist eine Ortsauflösung von $250 \times 250 \times 500 \mu\text{m}^3$ möglich ⁵⁰⁻⁵². Aus diesen CT-Datensätzen können heute KMD-Messungen berechnet werden ^{53, 54}. Studien konnten damit sogar erste dreidimensionale Strukturparameter ermitteln ⁵⁵. Im Gegensatz zur DXA-Messung wird der zu messende Patient jedoch einer höheren Strahlenbelastung (4-9 mSv) ausgesetzt ⁵⁶.

Die MicroCT wird vor allem in der Forschung benutzt, um Biopsien zu analysieren. Mit hohen Strahlendosen können mikrometergenaue Aussagen zur Struktur der Biopsie getroffen werden. An Patienten ist die standardmäßige Durchführung einer solchen MicroCT aufgrund der Strahlendosis und der Notwendigkeit einer invasiven Entnahme der Biopsie nicht zu vertreten und steht für die Diagnostik der Osteoporose nicht im Vordergrund.

2. Ziel der Arbeit

Um die Osteoporose bereits in frühen Stadien zu diagnostizieren und ein aussagekräftiges individuelles Risikostatement bezüglich Frakturen treffen zu können, ist es von großer Bedeutung, radiologische Methoden nach ihrer Validität zu untersuchen. Trotz vieler verschiedener Studien zum Thema Risikoeinschätzung bei osteoporotischen Frakturen gibt es bis jetzt keine Studie, die an der Wirbelsäule in vivo einen umfassenden Vergleich der Methoden liefert und diese gleichzeitig mit einem invasiven Goldstandard, der Knochenbiopsie, vergleicht. Bisherige Studien waren vor allem singuläre Vergleiche von oft nur zwei verschiedenen Methoden ohne Goldstandard. In vielen Studien wurden periphere Messorte wie distaler Radius, Femur oder Calcaneus betrachtet, die als Risikoableitung für Wirbelsäulenfrakturen ungeeignet sind.

Diese Studie kombiniert Untersuchungen der Wirbelsäule in vivo unter klinischen Alltagsbedingungen mit Untersuchungen in vitro im MicroCT, durch die eine Validierung der klinischen Messungen möglich ist. Klinische Alltagsbedingungen sind keineswegs optimal. So schränken u.a. die Strahlendosis, die räumliche Positionierung des Patienten und der individuell unterschiedliche Weichteilmantel die Bildqualität ein. Es besteht für diese teils schwierigen, jedoch realen Bedingungen die Aufgabe, ein optimales Verfahren oder eine Kombination mehrerer Verfahren zu finden, mit der die Knochenqualität so wahrheitsgemäß wie möglich ermittelt werden kann.

Ziel dieser Arbeit ist ein Vergleich der klinisch-radiologischen Untersuchungsmethoden HRCT und DXA mit dem Goldstandard, dem MicroCT. Es soll das Verfahren mit der größten Korrelation ausfindig gemacht werden. Des Weiteren soll die KMD im Vergleich zu anderen Strukturparametern in ihrer Aussagekraft beurteilt werden. Aus der Fülle an Strukturparametern sollen die aussagekräftigsten herausgefiltert werden.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Es wurde eine prospektive Querschnittstudie zur Beurteilung der Knochendichte und Knochenqualität der LWS bei Patienten mit und ohne Osteoporose durchgeführt. Dabei verglichen wir DXA und HRCT bezüglich ihrer Validität mit dem MicroCT aus Wirbelkörperstanzbiopsien. Ein positives Votum durch die Ethikkommission erhielt die Studie in 2011.

3.2 Studienteilnehmer

Zu den eingeschlossenen Studienteilnehmern gehörten Patienten, die von Oktober 2012 bis Dezember 2014 an der Charite-Universitätsmedizin Berlin, Campus Charite-Mitte, Klinik für Orthopädie, behandelt wurden. Die Fallzahlschätzung erreichte eine Höhe von 60, zum Ausgleich ausscheidender Patienten wurde die Teilnehmerzahl auf 66 erhöht. Die teilnehmenden Patienten teilten wir in zwei Gruppen. Eine Frakturgruppe (Fx-Gruppe) schloss Patienten mit nicht traumatischen Wirbelkörperbrüchen und eine Kontrollgruppe (Ko-Gruppe) Patienten ohne Wirbelkörperbrüche, die aufgrund einer degenerativen Erkrankung eine Operation mit Einbeziehung der Lendenwirbelsäule erhielten, ein. Die Frakturgruppe unterschied außerdem zwischen dem frakturierten Wirbelkörper (Fx-WK) und einem Referenzwirbelkörper (Rf-WK). Einschlusskriterien waren eine indizierte operative Behandlung an der Wirbelsäule, in welcher intraoperativ eine Stanzbiopsie der Wirbelkörper entnommen werden konnte, Volljährigkeit und die Einwilligung zur Studienteilnahme. Ausschlusskriterien waren ein bekanntes Tumorleiden, traumatische Wirbelkörperfrakturen, Voroperationen an LWK 3, Autoimmunerkrankungen, Allergien, Schwangerschaft, ein BMI von > 40, eine schwere Schädigung des zentralen oder peripheren Nervensystems und Incompliance. Die Patienten der Frakturgruppe erhielten alle Fosamax 70mg/ CaVitD.

3.3 Diagnostische Verfahren und ihre Auswertung

Präoperativ haben sich alle Studienteilnehmer verschiedenen nicht invasiven diagnostischen Verfahren unterzogen. Intraoperativ entnahmen die Chirurgen der Orthopädie Wirbelkörperstanzbiopsien, die im Julius Wolff Institut radiologisch analysiert wurden.

3.3.1 Dual Energy X-Ray Absorptiometry

Die Studienpatienten erhielten präoperativ eine DXA-Messung am selben Gerät. Frakturierte Wirbelkörper und prothetisches Material unterlag dabei in der Dichteanalyse dem Ausschluss. Studienmitarbeiter führten die Messungen in der orthopädischen Ambulanz am Campus Charite Mitte durch und verwendeten das Programm „DXA Lunar Prodigy“.

3.3.2 Computertomographie

3.3.2.1 Mikro-Computertomographie

Die Chirurgen entnahmen durch den operationstechnisch notwendigen Zugangsweg zum Wirbelkörper jeweils zwei Stanzbiopsien (rechts und links) aus der Spongiosa des frakturierten Wirbelkörpers und eines Referenzwirbelkörpers (meist LWK 3). Zählte der Referenzwirbelkörper auch zu den Fx-WK, so wurde die Biopsie aus dem LWK 4 entnommen. Patienten der Kontrollgruppe entnahmen sie nur aus dem LWK 3 eine Biopsie. Die Probenentnahme erfolgte transpedikulär. Der zur Probeentnahme verwendete Trokar besaß einen Innendurchmesser von 4 mm (Medtronic, Minneapolis, USA).

Nach der Entnahme wurden die Biopsien 48h in 4%iger Formaldehydlösung (Formalin) fixiert und nach 20 minütigen Wässern in Phosphatpufferlösung (ph 7,2, WALDECK, Havixbecker Straße 62, 48161 Münster) bis zur Weiterverarbeitung aufbewahrt. Anschließend scannten Studienmitarbeiter die Biopsien in einem *vivaCT 40* MicroCT-Gerät (Scanco Medical, Brüttisellen, Switzerland) ⁵⁷. Das in der Abbildung 10 dargestellte MicroCT-Gerät besaß folgenden Einstellungen:

- FOV/Diameter : 21504 [μm]
- Voxel Size : 10.5 [μm]
- Slice Increment : 10.5 [μm]
- Samplettime : 280 [ms]
- Conebeam Conv./Backpr.
- Energy : 70 [mV]
- Intensity : 114 [μA]
- Threshold: 789.94324 mg HA/ccm
- GaussSupport: 0.8



Abbildung 10: MicroCT von Scanco der Charite'-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Quelle: eigene Abbildung

Alle Biopsien wurden für die Messung mit einer Pasteur-Pipette längs aufgeschnitten und vom Pipettenkolben getrennt. Durch die große Öffnung der Pipette konnten die Biopsien mit einer Pinzette eingeführt werden. Um die Proben nicht zu beschädigen, dehnten wir die Pipette mit Hilfe einer Pinzette während des Einführens auf. Nachdem die Pasteur-Pipette luftleer mit Phosphate-buffered saline (PBS) aufgefüllt war, kam sie mit der Spitze nach oben in einen 15 ml großen und ebenfalls mit PBS gefüllten Falcontube. Rutschten die Proben in der Pasteur-Pipette nach unten, so fixierten wir sie mit einem Styroporstopfen. Im Falcontube befindliche Luftblasen wurden entfernt und der Falcontube mit einem Styroporstopfen verschlossen. Die Spitze der Pasteur-Pipette lag in einem mittigen Loch im Styroporstopfen und war somit fest und in der Mitte des Falcontubes verankert. Der Falcontube wurde als nächstes fest in einen MicroCT Schlitten eingespannt und auf eine dafür vorgesehenen Schiene in das MicroCT geschoben.

Nach der Anfertigung einer Übersichtsaufnahme wählten wir pro Probe zwei möglichst homogene Bereiche aus. Jeder Scanbereich war 997,5 μm breit und umfasste den

gesamten Durchmesser der Probe. In jedem Bereich wurden 95 Schichten gemessen, die wiederum aus einer Schicht Voxel mit einer Kantenlänge von 10,5 µm bestanden.

Jede der 95 Schichten erhielt eine Konturierung und damit eine Region Of Interest (ROI), diese Konturierung erfolgte halbautomatisch. Die ROI erfasste dabei alle gut sichtbaren und prominenten Knochenanteile und verband sie mit geraden Linien.

Aus jeder ROI erstellte der Computer Histogramme, in denen die Verteilung der Grauwerte der Knochenanteile und der Knochenmarksanteile sichtbar ist. Ein Beispiel eines Histogrammes zeigt Abbildung 11. In allen Histogrammen wurde der Mittelwert der jeweiligen Peaks bestimmt und ein insgesamter Threshold ermittelt. Dieser lag bei 308 mg HA/cc. Jeder Parameterberechnung im Micro-CT liegt dieser Wert zu Grunde.

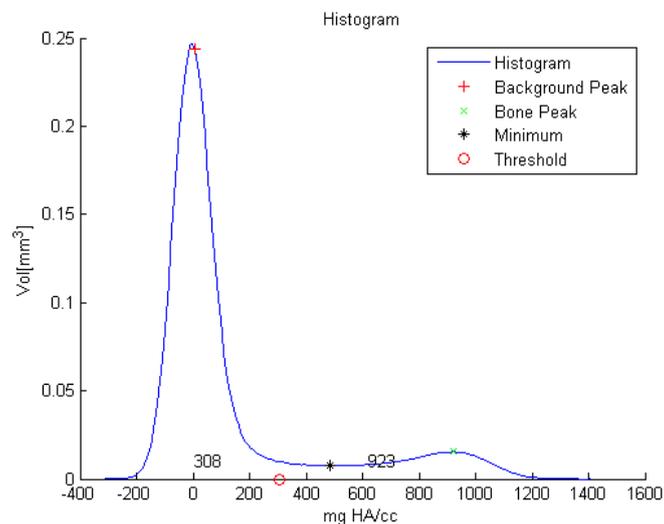


Abbildung 11: Histogramm eines MicroCT's mit ermitteltem Threshold bei 308. Quelle: eigene Abbildung im Julius-Wolff-Institut

Die Auswertung des MicroCT lieferte detaillierte Informationen über verschiedene Strukturparameter des Knochens, die in der folgenden Tabelle aufgeführt sind.

Parameter und Definition	Englische Bezeichnung	Abkürzung
Gesamtvolumen der Probe bzw. der ROI (mm ³)	Total Volume	TV
Knochenvolumen (mm ³)	Bone Volume	BV
Relatives Knochenvolumen (%)	Bone Volume/ Total Volumen	BV/TV
Trabekelanzahl (1/mm)	Trabekular Number	Tb.N
Trabekeldicke (mm)	Trabekular Thickness	Tb.Th

Trabekelseparation (mm) gibt einen Auskunft über die Trennung der Trabekel bzw. über die Knochenmarksdicke	Trabekular Separation	Tb.Sp
Konnektivität der Dichte (Verbindungsichte) (1/mm ³)	Connectivity Density	Conn.D.
Strukturmodelindex gibt Auskunft über die Form der Knochentrabekel im spongiösen Knochen 0 parallele Platten 3 zylindrische Stäbe	Structur Model Index	SMI

Tabelle 4: Auflistung der Strukturparameter, ihre Bedeutung und Abkürzung

Computertechnische Algorithmen berechneten die Strukturparameter des MicroCT. Um jedoch eine gute Auswertbarkeit der Parameter zu gewährleisten, analysierten zwei unabhängige Mitarbeiter die Qualität der Probe anhand von 3D Bildern. Abweichungen der Trabekelformen z.B. wurden vom Auswertungsprogramm nicht als Trabekel wahrgenommen und flossen dementsprechend nicht in die Auswertung mit ein. Die Analyse fasste die zwei Stanzbiopsien pro Wirbelkörper (rechts und links) zusammen.

3.3.2.2 High-Resolution-Computertomographie

Alle präoperativen computertomografischen Untersuchungen fanden auf dem Campus Charite Mitte in der Radiologie statt. Hierfür stand ein standardmäßiges Multislice-CT zur Verfügung. Für die Studie waren folgende Einstellungen Standard:

- Gerät: Aquillion 64
- Spannung: 120 kV
- Stromstärke: 200 mA
- Kernel: FC 30
- Schichtdicke: 0,5 mm

Mit Hilfe eines hochauflösenden Rekonstruktionsalgorithmus konnte aus den gesammelten Daten eine Dünnschichtdarstellung generiert werden. Analysiert wurden die Lendenwirbelkörper 1 bis 4 in jeweils fünf axialen, durch die Pedikel führenden Schichten der Wirbelkörper.

Region Of Interest

Das Programm „IrphanView“ kam für diese Analyse zur Anwendung. Die rechteckige ROI definierte sich durch eine Linie mittig durch die Pedikel (rot in der Skizze der Abbildung 12) und ca. 1 cm dorsal der ventralen Kortikalis des Wirbelkörpers entsprechend der Stanzbiopsie des OP-Protokolls.

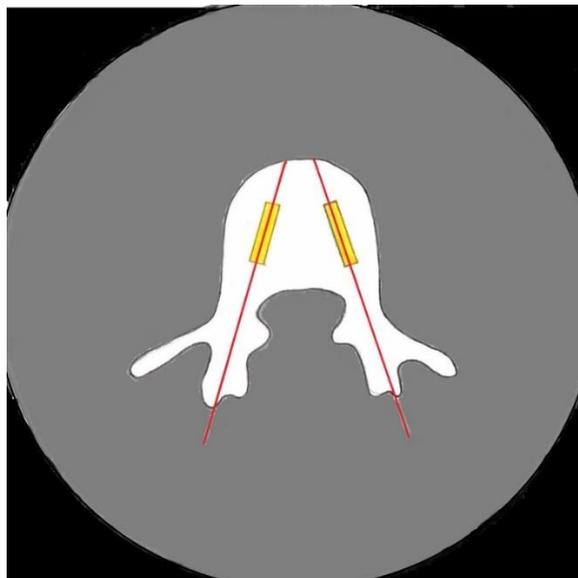


Abbildung 12: Skizze eines Wirbelkörpers im MDCT zur Festlegung der ROI im Bereich der Stanzbiopsie. Quelle: eigene Abbildung

a) Strukturanalyse

Für die Strukturanalyse kamen die gleichen Strukturparameter wie im MicroCT zum Einsatz ⁵⁸.

b) Texturanalyse

Die Texturanalyse untersucht Pixel der zweidimensionalen Originalbilder des HRCT auf verschiedene Muster, die in statistischen Eigenschaften angegeben werden können. Mit einem in Studien vorgeschriebenem Threshold von 150 mg/cm^3 HA binarisierten wir die originalen Graustufenbilder aus dem HRCT ⁵⁹. Abbildung Nr. 13 zeigt die fertige Binarisierung für einen Wirbelkörper und eine Stanzbiopsie. In dieser Studie wurde mit der Grey Level Cooccurrence Matrix (GLCM) gearbeitet. Für dieses Schema können unterschiedliche statistische Parameter errechnet werden:



Abbildung 13: binarisierte Abbildung des HRCT. Links der gesamte WK, rechts die ROI in Größe der Stanzbiopsie mit einem Threshold von $150 \text{ mg/cm}^3 \text{ HA}$.

Die statistischen Größen dieser Studie sind in Tabelle 5 aufgelistet. Im Vergleich der beiden Gruppen kann daraus eine Aussage über die Knochenbeschaffenheit getroffen werden ⁶⁰.

Parameter	Bedeutung
Angular Second Moment	Maß der Homogenität des Bildes
Contrast	Räumliche Intensitätsunterschiede
Correlation	Maß für eine lineare Abhängigkeit zw. Pixeln bestimmter Positionen
Inverse Difference Moment	Maß der Homogenität des Bildes
Entropy	Maß der Homogenität des Bildes
Density	Dichte der Pixel

Tabelle 5: Texturparameter und ihre Bedeutung ⁶⁰

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde durch Frau Dr. rer.med. Dipl. Stat. Stephanie Roll vom Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie durchgeführt (Charité – Universitätsmedizin Berlin, Luisenstr. 57, 10117 Berlin).

Es erfolgte die deskriptive Analyse der Patientendaten mit Mittelwerten und Standardabweichungen. Die Statistische Auswertung wurde mit dem Datenanalyseprogramm SAS angefertigt (v. 9.4. SAS Institute Inc. Cary, NC, USA). Die Werte aus der DXA und der HRCT wurden mit den Parametern der MicroCT verglichen). Zur Korrelation der Parameter wurde der Pearson'sche Korrelationskoeffizient berechnet. Da aus der MicroCT und der HRCT jeweils zwei ROI bzw. zwei Stanzbiopsien pro Wirbelkörper entnommen wurden, erfolgte hier ebenfalls die Verwendung der Mittelwerte. Das Signifikanzlevel wurde einheitlich mit $p < 0,05$ angenommen. Zwei Stichproben T-Tests dienten dem Gruppenvergleich. Es sind keine Anpassungen vorgenommen worden.

4. Ergebnisse

4.1 Demografische Daten der Studienteilnehmer

Im Einschlusszeitraum konnten in der Orthopädie-Klinik der Charité 66 Patienten in die Studie aufgenommen werden. 33 Patienten jeweils in die Ko- und in die Fx-Gruppe. Das Durchschnittsalter in der Fx-Gruppe lag bei 72,9 Jahren ($\pm 9,6$) und in der Ko-Gruppe bei 69,2 Jahren ($\pm 10,7$). In der Fx-Gruppe lag die Verteilung der Geschlechter Männer zu Frauen bei 9,1% zu 90,9% und in der Ko-Gruppe bei 39,4% zu 60,6%. Eine Übersicht dazu zeigt Tabelle 6.

Geschlecht	Fx-Gruppe		Ko-Gruppe	
	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%
Männlich	3	9.1	13	39.4
weiblich	30	90.9	20	60.6

Tabelle 6: Geschlechterverteilung in Fraktur- und Kontrollgruppe

Insgesamt waren 42 Wirbelkörper der 33 Patienten in der Fx-Gruppe gebrochen. Der BWK 12 und der LWK 1 waren dabei die am häufigsten gebrochenen Wirbelkörper. Die Verteilung zeigt Abbildung 16 genauer.

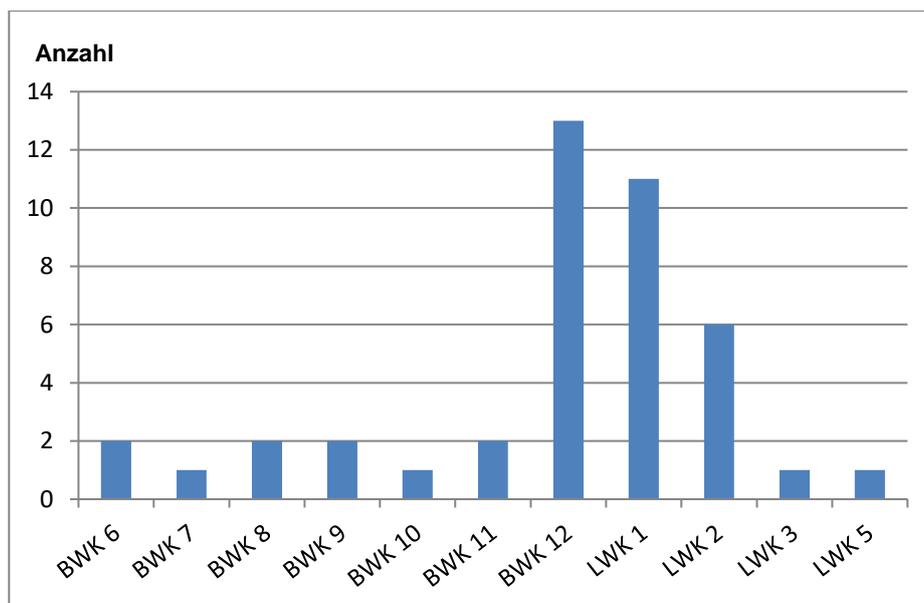


Abbildung 14: Anzahl der gebrochenen Wirbelkörper der Fx-Gruppe

In der Fx-Gruppe erlitten fünf Patienten zwei Wirbelkörperbrüche und zwei Patienten drei Brüche. Der am häufigsten biopsierte Ref.-Wirbelkörper war LWK 3. Aus operationstechnischen Gründen wurde in 11 Fällen ein anderer Ref.-Wirbelkörper biopsiert (LWK 2/4).

In der Ko-Gruppe wurden Patienten ohne Osteoporose eingeschlossen. Die häufigsten Diagnosen (72%) der Ko-Gruppenpatienten waren eine degenerative Lumbalskoliose, eine multisegmentale Osteochondrose und konsekutive Spinalkanalstenose. 11% besaßen eine Spondylarthrose und 8% eine Spondylolisthesis. Die restlichen 9% bildeten Erkrankungen wie z.B. eine Hyperkyphose und Bandscheibenvorfälle.

4.2 DXA

4.2.1 Vergleich der Fraktur- und der Kontrollgruppe

Alle 66 Studienteilnehmer erhielten eine DXA zur Analyse der KMD und konnten ohne Ausschlüsse in die Auswertung einbezogen werden. Untersucht wurden dazu der LWK 1-4. Die Fx-Gruppe besaß einen durchschnittlichen T-Wert von -1,97. Dieser fällt nach der Definition der WHO in den Bereich einer Osteopenie. Die Ko-Gruppe lag über den dreifachen Wert darüber. In der Ko-Gruppe bestand eine normale KMD. Auch die absolute KMD und der Z-Wert (Vergleich mit gleichaltrigen gesunden Patienten) zeigten in der Ko-Gruppe höhere Werte (siehe dazu Tabelle 7).

KMD		Fx-Gruppe	Ko-Gruppe	p-Wert
aKMD in g/cm ²	Mittelwert	0.95	1.31	<0,001
	[95% KI]	[0,87;1,03]	[1,23;1,39]	
T-Wert	Mittelwert	-1.97	0.92	<0,001
	[95% KI]	[-2,61;-1,33]	[0,27;1,56]	
Z-Wert	Mittelwert	-0.42	1.75	<0,001
	[95% KI]	[-1,05;0,21]	[1,12;2,38]	

Tabelle 7: Vergleich der KMD in der DXA der Fraktur- und Kontrollgruppe, aKMD: absolute KMD

Die Verteilung der einzelnen Werte der absoluten KMD und des T-Werts sind in Abbildung 15 dargestellt. Der Anteil der Patienten aus der Fx-Gruppe, die laut Definition der WHO tatsächlich eine Osteoporose aufweisen, lag bei 42,4%. 24,2% besaßen

hingegen eine osteopore KMD und ca. 33,4% sogar eine ganz normale KMD. 87,9% der Ko-Gruppe zeigten im Rahmen der DXA eine normale KMD. 12,1% lagen hier im osteoporen Bereich.

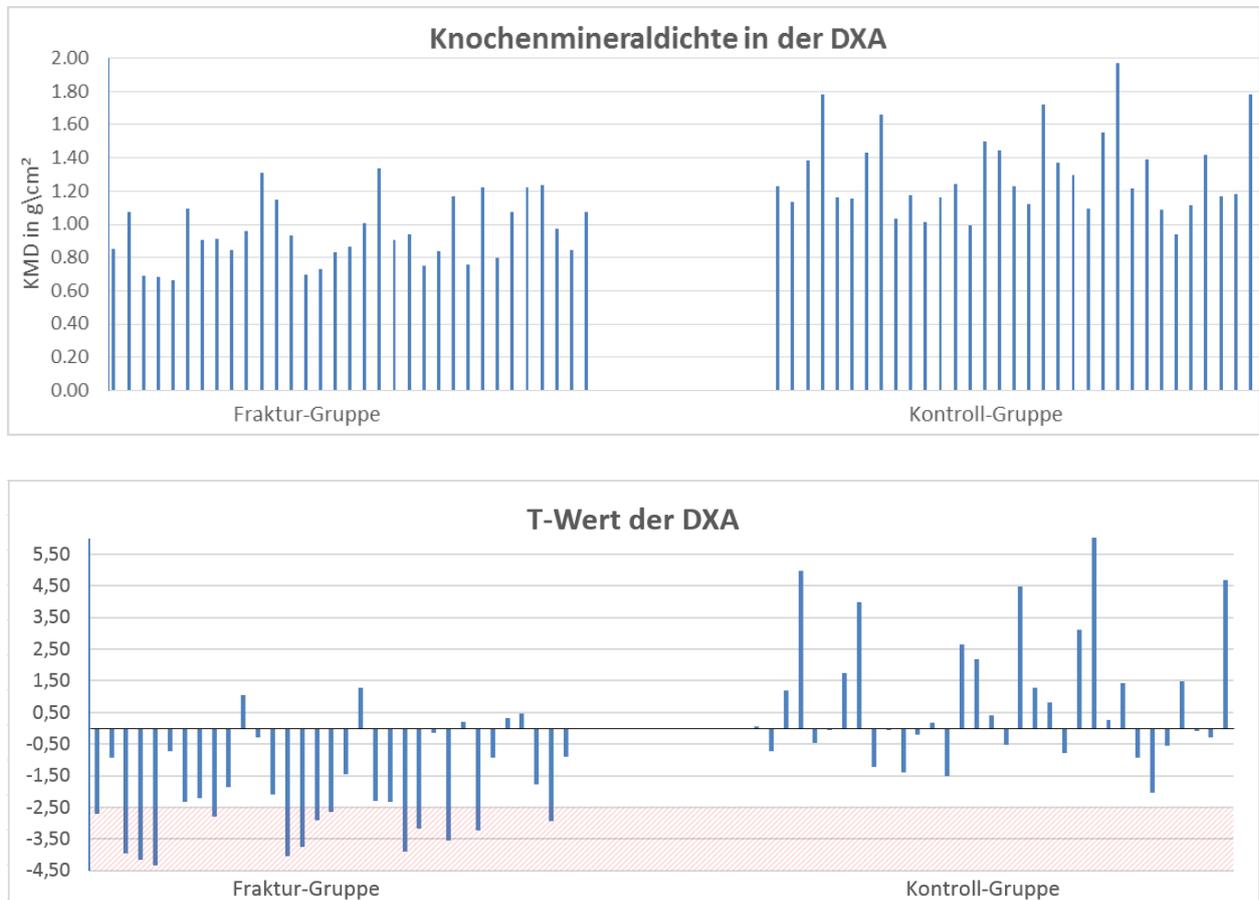


Abbildung 15: absolute KMD und T-Wert der DXA der Fraktur- und Kontroll-Gruppe. Der rot schraffierte Bereich stellt nach Definition der WHO osteoporotische Werte dar. Quelle: eigene Abbildung

4.2.2 Korrelation zwischen DXA und MicroCT

4.2.2.1 LWK 1-4 aus DXA

In die erste Berechnung gingen alle LWK in die DXA ein. Der Durchschnitt ihrer absoluten KMD und ihres T-Werts wurde mit den Strukturparametern des MicroCT verglichen.

a) Vergleich mit dem Referenzwirbelkörper der Frakturgruppe

In die Analysen gingen 36 Proben ein. Zwischen der KMD bzw. dem T-Wert und den Strukturparametern im MicroCT wurde bei der Betrachtung der Ref.-Wirbelkörper in der Fx-Gruppe kein linearer Zusammenhang erkannt.

		BV/TV	Conn.D.	Tb.N	Tb.Th	Tb.Sp	SMI
LWK 1-4	R	-	-	-	-	-	-
KMD	p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
LWK 1-4	R	-	-	-	-	-	-
T-Wert	p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 8: Korrelation zwischen DXA und MicroCT, Referenzwirbelkörper der Fx-Gruppe, R: Pearson'scher Korrelationskoeffizient, p: p-Wert, nicht signifikante Werte (n.s.) werden nicht angegeben

b) Vergleich mit der Kontrollgruppe

Aufgrund der Vorauswahl der MicroCT Biopsien konnten insgesamt 30 Wirbelkörper in die Analyse einfließen. Die Ko-Gruppe zeigte zwischen der KMD und BV/TV bzw. Tb.N einen positiven linearen Zusammenhang. Zwischen der KMD und der Tb.Sp besteht ein negativer linearer Zusammenhang.

		BV/TV	Conn.D.	Tb.N	Tb.Th	Tb.Sp	SMI
LWK 1-4	R	0.51423	-	0.5628	-	-0.5708	-
KMD	p	0.0036	n.s.	0.0012	n.s.	0.001	n.s.
LWK 1-4	R	0.49719	-	0.55192	-	-0.56781	-
T-Wert	p	0.0052	n.s.	0.0016	n.s.	0.001	n.s.

Tabelle 9: Korrelation zwischen DXA und MicroCT, Wirbelkörper der Ko-Gruppe, R: Korrelationskoeffizient, p: p-Wert; nicht signifikante Werte (n.s.) werden nicht angegeben

4.2.2.2 Stanzbiopsierter LWK aus DXA

a) Vergleich mit dem Referenzwirbelkörper der Frakturgruppe

War der Ref.-Wirbelkörper LWK 3 in der Fx-Gruppe gebrochen, so wurde aus dem LWK 2 intraoperativ eine Stanzbiopsie herausgenommen. Insgesamt wurde 27 Mal der LWK 3 und zweimal LWK 2 untersucht. Es folgte ein Vergleich dieser Wirbelkörper in der DXA und der MicroCT. Die KMD zeigte hier zu keinem Strukturparameter aus dem MicroCT einen linearen Zusammenhang.

b) Vergleich mit der Kontrollgruppe

Welcher Wirbelkörper für die Stanzbiopsie in der Ko-Gruppe gewählt wurde, war abhängig vom individuellen operationstechnischen Verfahren und variierte zwischen dem Wirbelkörper der Wahl, LWK 3 sowie auch LWK 2 und 4. Im MicroCT wurden im Rahmen dieser Analyse 25 Mal der LWK 3, einmal der LWK 2 und dreimal der LWK 4 gemessen. Insgesamt wurden hier 29 Proben analysiert. Vier Wirbelkörper wurden aufgrund einer unzureichenden Auswertbarkeit von den Analysen ausgeschlossen. Im Vergleich der stanzbiopsierten LWK in der DXA und im MicroCT zeigte die KMD im

absoluten sowie auch im T-Wert einen positiven linearen Zusammenhang zum relativen Knochenvolumen (BV/TV), zur Tb.N und zur Tb.Th. Auch zwischen der KMD und der Tb.Sp gab es einen linearen Zusammenhang. Je größer die KMD in der DXA wurde, desto kleiner wurde der Trabekelabstand. Auch dieser Vergleich war bei einem p-Wert unter 0,05 signifikant. Der Verbund der Trabekel (Conn.D) sowie auch der Strukturmodelindex (SMI) lieferten keine linearen Zusammenhänge.

stanzbiopsierter LWK		BV/TV	Conn.D.	Tb.N	Tb.Th	Tb.Sp	SMI
aKMD	R	0.50415	-	0.51652	0.39618	-0.51577	-
	p	0.0053	n.s.	0.0041	0.0334	0.0042	n.s.
T-Wert	R	0.49017	-	0.50767	0.38177	-0.51306	-
	p	0.0069	n.s.	0.0049	0.041	0.0044	n.s.

Tabelle 10: Korrelation zwischen DXA und MicroCT für Einzelwirbelkörper der Kontrollgruppe, nicht signifikante Werte (n.s.) werden nicht angegeben

4.3 Computertomographie

4.3.1 MicroCT – Vergleich zwischen Fraktur- und Kontrollgruppe

Im Vergleich der Strukturparameter zwischen Fx- und Ko-Gruppe waren bei fast allen Parametern bezogen auf den Ref.-WK deutliche Unterschiede zu erkennen. Während sich in der Ko-Gruppe der Anteil des Knochenvolumens (BV/TV) mit 25% höher als in der Fx-Gruppe darstellte, so betrug der Unterschied der in der Trabekelanzahl stärkeren Ko-Gruppe nur 7,5%. Interessant war der große Unterschied in der Conn.D. Die Ko-Gruppe zeigte hier einen um fast 60% höheren Verbund der Trabekel. Die Tb.Th veränderte sich in der Ko-Gruppe um + 10% nur wenig. Der Abstand der Trabekel veränderte sich im Vergleich jedoch nicht. Vor der Definition und der Einteilung des SMI besaßen die Trabekel der Ref.-Wirbelkörper in der Fx-Gruppe stärkere Ähnlichkeit mit zylindrischen Stäben als die Ko-Gruppe. Die Knochen trabekel der Ko-Gruppe besaßen hingegen besonders an ihrer Verbindung zu Knotenpunkten plattenähnliche Formen. In der Abbildung 16 ist dies zu beobachten.

	Ref-WK der Fx-Gruppe	Ko-Gruppe	P-Wert
	Mittelwert [95% KI]	Mittelwert [95% KI]	
BV/TV	0.09 [0.08;0.10]	0.12 [0.11;0.13]	<.001
Conn.D	15.73 [12.33;19.12]	26.67 [22.95;30.39]	<.001
Tb.N	2.11 [2.02;2.20]	2.28 [2.18;2.38]	0.014
Tb.Th	0.09 [0.09;0.10]	0.10 [0.09;0.10]	n.s.
Tb.Sp	0.51 [0.49;0.53]	0.49 [0.47;0.52]	n.s.
SMI	2.66 [2.51;2.80]	2.27 [2.11;2.43]	<.001

Tabelle 11: Vergleich der Strukturparameter zwischen Fx- und Ko-Gruppe. Nicht signifikante Werte (n.s.) werden nicht angegeben

In den folgenden Abbildungen sind rekonstruierte 3D Bilder der MicroCT-Messungen zu sehen. Die Abbildung 16 zeigt den Knochen einer Patientin aus der Ko-Gruppe mit völlig normaler KMD in der DXA. Der optische Eindruck ist homogen. Die Knochen trabekel sind kräftig ausgebildet. Mittig stehende Trabekel haben eine plattenähnliche Form. Am Rand der Probe sieht man leicht brüchige Stellen, die durch die Stanzbiopsie verursacht wurden. Abbildung 17 zeigt eine Biopsie eines frakturierten Knochens einer Patientin der Fx-Gruppe. Trabekel sind nicht zu erkennen. Stattdessen wirkt der Knochen inhomogen und kompaktiert.

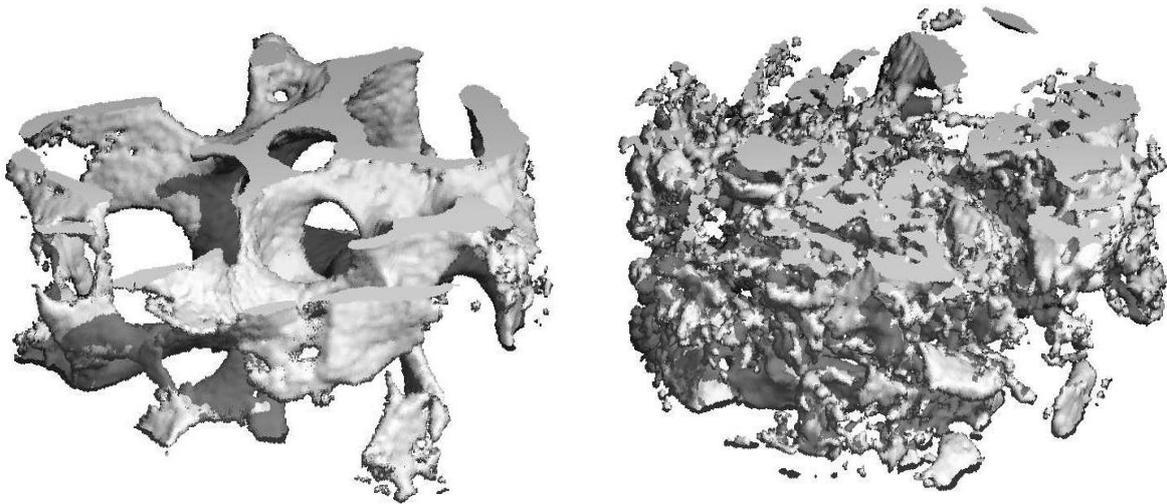


Abbildung 16 links: Rekonstruiertes 3D Bild des Messbereichs LWK 3 rechts im MicroCT einer 74 jährigen Patientin der Kontrollgruppe. Quelle: eigene Abbildung

Abbildung 17 rechts: Rekonstruiertes 3D Bild des Messbereichs des frakturierten LWK 2 rechts einer 71 jährigen Patientin der Frakturgruppe. Quelle: eigene Abbildung

Die Biopsie des Ref.-Wirbelkörpers einer Patientin der Fx-Gruppe ist in der nachfolgenden Abbildung 18 und 19 zu sehen. Die Knochen trabekel sind verschmälert. Der intertrabekuläre Raum ist vergrößert. Knotenpunkte, welche die einzelnen Trabekel verbinden, sind vermindert aufzufinden. Einige Abschnitte dieser „porösen“ Struktur hielten der Stanzbiopsie nicht stand und zerbrachen. Beide Abbildungen entstammen dem gleichen Wirbelkörper. Pro Stanzbiopsie wurden im MicroCT zwei Messregionen analysiert. Hierbei sind intravertebrale Unterschiede zu erkennen. Der Knochen in Abbildung 19 wirkt dichter mit vor allem auf der rechten Bildseite noch vereinzelt kräftigeren Trabekeln mit plattenähnlicher Form.

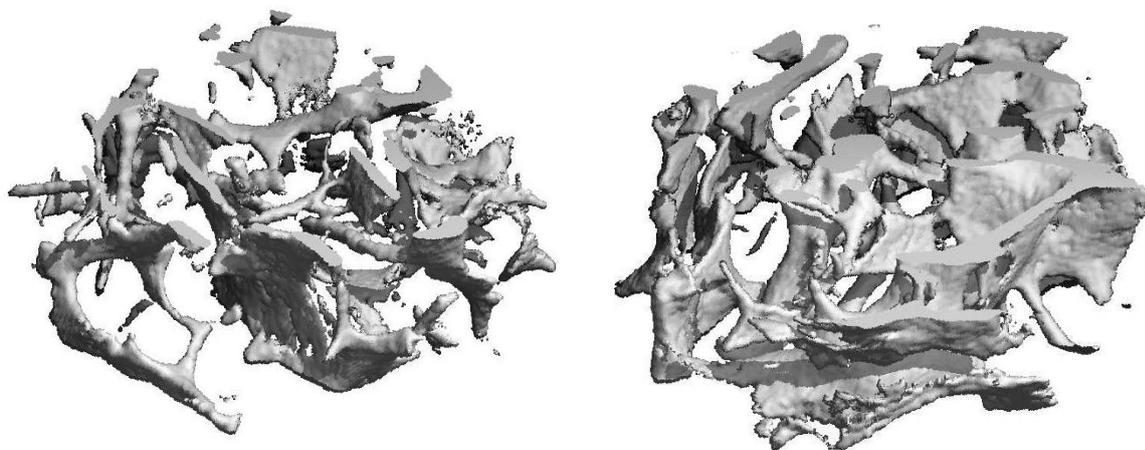


Abbildung 18 und Abbildung 19: Rekonstruierte 3D Bilder des Messbereichs des Referenzwirbelkörpers LWK 3 rechts einer 71 jährigen Patientin der Frakturgruppe (1416,1417). Quelle: eigene Abbildung

4.3.2 HRCT

4.3.2.1 Vergleich der Fraktur- und Kontrollgruppe

4.3.2.1.1 Strukturanalyse

Der Vergleich der Strukturparameter in der HRCT ergab einen um fast 17% höheren Wert im Anteiligen Knochengewebe (BV/TV) in der Ko-Gruppe als in der Fx-Gruppe. Der durchschnittliche Abstand der Trabekel (Tb.Sp) zeigte eine Signifikanz mit größeren Abständen in der Fx-Gruppe. Die Trabekeldicke zeigte hier keine eindeutigen Unterschiede.

	Ref-WK der Fx-Gruppe	Ko-Gruppe	p
	Mittelwert [95% KI]	Mittelwert [95% KI]	
BV/TV	0.40 [0.35;0.44]	0.48 [0.45;0.51]	0.004
Tb.Th	0.82 [0.71;0.94]	0.89 [0.81;0.96]	n.s.
Tb.Sp	1.00 [0.93;1.06]	0.90 [0.86;0.94]	0.013

Tabelle 12: Strukturanalyse im Vergleich der Fraktur- und Kontrollgruppe, es werden Mittelwerte mit [95% KI] gezeigt. Nicht signifikante Werte (n.s.) werden nicht angegeben

4.3.2.1.2 Texturanalyse

In der Analyse der Textur konnten zwischen den Gruppen in vielen Parametern signifikante Unterschiede festgestellt werden. Der Kontrast war in der Ko-Gruppe mit doppelt so hohen Werten stärker ausgeprägt als in der Fx-Gruppe. Der Inv.Diff.Mom. zeigte in der Fx-Gruppe um 25% höhere Werte als in der Ko-Gruppe. Dagegen war die Entropie in der Ko-Gruppe nur um ca. 1% höher. Da beide Parameter zusammen mit dem nicht signifikanten Ang.Sec.Mom. als Maß der Homogenität fungierten, konnte hier keine eindeutige Aussage getroffen werden. Die Dichte der Pixel (Density) zeigte sich in der Ko-Gruppe fast doppelt so hoch als in der Fx-Gruppe. Im Vergleich dazu lieferte die Korrelation der Pixel (Correlation) untereinander keinen linearen Zusammenhang.

	Ref-WK der Fx-Gruppe	Ko-Gruppe	p
	Mittelwert [95% KI]	Mittelwert [95% KI]	
Ang. Sec. Mom.	0.00158 [0.00134;0.00183]	0.0013 [0.00114;0.00147]	n.s.
Contrast	94.94764 [45.26480;144.6305]	181.0219 [147.3865;214.6574]	0.006
Correlation	0.00402 [0.00292;0.00511]	0.00305 [0.00230;0.00379]	n.s.
Inv. Diff. Mom.	0.12336 [0.10876;0.13795]	0.09814 [0.08826;0.10801]	0.006
Entropy	6.62007 [6.52932;6.71081]	6.76688 [6.70545;6.82832]	0.01
Density	79.43011 [52.96507;105.8952]	137.5526 [119.6357;155.4695]	<.001

Tabelle 13: Texturanalyse im Vergleich der Fraktur- und Kontrollgruppe. Nicht signifikante Werte (n.s.) werden nicht angegeben

4.3.2.2 Korrelation zwischen HRCT und MicroCT

Im Folgenden wurden Korrelationen der Strukturparameter sowie auch der Texturparameter errechnet. Die Korrelation in den Ref.-WK der Fx-Gruppe wurde an insgesamt 9 Wirbelkörpern durchgeführt. Davon achtmal LWK 3 und einmal LWK 2. Dabei fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge. In der Ko-Gruppe wurden dagegen 23 Wirbelkörper in der Strukturanalyse und 21 Wirbelkörper in der Texturanalyse untersucht. Auch hier wurde kein linearer Zusammenhang festgestellt.

5. Diskussion

Die Wirbelsäule ist das zentrale und wichtigste Stützelement des menschlichen Körpers. Ist ihr Knochen von osteoporotischen Veränderungen betroffen, so ist es nur noch eine Frage der Zeit, bis das Stützgerüst selbst unter leichten Belastungen nachgeben wird. Die zentrale Lage der Wirbelkörper macht die konservative und die operationstechnische Versorgung von Wirbelkörperbrüchen häufig schwierig. Zudem sind ein hoher Leidensdruck der Patienten und enorme Kosten im Gesundheitssystem die Folge von Wirbelkörperbrüchen⁶¹. Das übergreifende Ziel ist dabei an erster Stelle die Verhinderung von Wirbelkörperbrüchen und das Vermeiden bzw. die Begrenzung von Immobilität und Mortalität nach Wirbelkörperbrüchen. Um hoch frakturgefährdete Knochen vor dem Bruch zu erkennen bzw. Wirbelkörperbrüche individueller behandeln zu können, ist eine valide Diagnostik von großer Bedeutung. Ziel dieser Arbeit war deshalb die Analyse von verschiedenen diagnostischen Methoden der Osteoporose.

Die zentralen Aussagen dieser diagnostischen Vergleichsarbeit in Korrelation mit dem MicroCT sind im Folgenden zusammenfassend aufgelistet.

1. Mit Hilfe der DXA können nur weniger als die Hälfte der hochgradig frakturgefährdeten Patienten mit Osteoporose erkannt werden.
2. Es besteht keine ausreichende Korrelation zwischen der DXA und dem MicroCT.
3. Bei den Strukturparametern im MicroCT BV/TV, Conn.D, Tb.N und SMI handelt es sich um aussagekräftige Parameter bezüglich der Knochenqualität. Tb.Th und Tb.Sp stellen hingegen keine relevanten Parameter dar.
4. In der Strukturanalyse des HRCT ist der Strukturparameter BV/TV am aussagekräftigsten.
5. In der Texturanalyse des HRCT erweisen sich die Texturparameter Contrast und Density als wertvolle Größen.
6. Zwischen der HRCT und der MicroCT zeigten sich keine linearen Korrelationen.

5.1 Studiendesign und Studienteilnehmer

Studiendesign

Im Vergleich mit den bislang publizierten Arbeiten zeigt sich, dass die Studie hinsichtlich ihres Designs einzigartig ist. Vorgängerstudien analysierten zumeist verschiedene

klinische Methoden ohne die genaue Knochenarchitektur zu kennen, d.h. ohne einen Goldstandard als Referenz heranzuziehen. Die Studie von Issever et al. benutzte Leichnamen für eine möglichst realistische Diagnostiksituation⁶². Jedoch war die Anzahl der zu untersuchenden Leichnamen auf 15 begrenzt und das einzige Verfahren, das in vivo statt fand, das MDCT/QCT. Die im MDCT applizierte Dosis glich der standardmäßig eingesetzten bei lebenden Patienten (120 kV und automatisch angepasste Röhrenstromstärke) genauso wie die Positionierung im CT. Bewegungsartefakte waren im Vergleich zu in vivo-Analysen ausgeschlossen. Trotz der vergleichbaren Bedingungen im CT ist der entscheidende Vorteil unserer Studie, dass auch die nach Leitlinien empfohlene Standarduntersuchung DXA an den selben Wirbelkörpern durchgeführt werden konnte. Durch den Vergleich mit postoperativ durchgeführten CT-Scans konnte in den präoperativen CT's die gleiche ROI für die Analyse genutzt werden, welche intraoperativ als Stanzbiopsie entnommen wurde. Da die Osteoporose nicht an allen ossären Strukturen im gleichen Maße voranschreitet, ist dies ein entscheidender weiterer Vorteil. Ein Vorteil der Studie von Issever et al. war hingegen die Größe der Biopsien, aus den Wirbelkörpern wurden 9 mm durchmessende und ca. 3 - 4,5 cm lange Stanzen entnommen. Der dementsprechend große Scanbereich von 9 mm im Durchmesser und 1 cm in der Länge lieferte Strukturparameter aus einer größeren Menge an Knochenarchitektur.

Studienteilnehmer

Die nötige Anzahl an Studienteilnehmern wurde vorab auf 60 geschätzt, insgesamt ist die Teilnehmerzahl während der Studie auf 66 Patienten gestiegen. Dadurch relativiert sich die Tatsache, dass einige Analysen durch unterschiedliche CT-Einstellungen nicht mit allen Patienten durchgeführt werden konnten. Trotz dieser errechneten Größen ist die Studienpopulation relativ gering. Für die Übertragung und Verallgemeinerung auf große Bevölkerungsgruppen sind weitere groß angelegte spinale Biopsiestudien notwendig. Die beiden anzahlmäßig gleichstarken Gruppen unterschieden sich vor allem in der Geschlechterverteilung. So wurde die Frakturgruppe aus viel mehr Frauen gebildet als die Kontrollgruppe. Da Frauen hormonell bedingt häufiger an osteoporotisch bedingten Knochenbrüchen leiden, ist dies ein bekannter Fakt, der sich auch in dieser Studie bestätigte.

5.2 DXA

Die DXA ist die derzeit standardmäßige Messmethode zur Beurteilung der KMD. Der in ihr gesehene Vorteil war bislang vor allem die Verfügbarkeit, die geringe Strahlendosis, der geringe Zeitaufwand und die niedrigen Kosten der Messung. Zudem ist die Anwendung bzw. Bedienung sehr einfach und die Messdauer kurz. Im Gegensatz zur relativ guten Risikoabschätzung von Frakturen am Schenkelhals, blieb die Risikovorhersage für Wirbelkörperfrakturen jedoch unabhängig von den Ergebnissen der DXA ^{63, 64}.

Vergleich der KMD der Fraktur- und der Kontrollgruppe

Die DXA Messung zeigte für die Ko-Gruppe eine höhere KMD als für die Fx-Gruppe, sogar im Vergleich mit Gleichaltrigen (Z-Score) lagen sehr hohe KMD-Werte vor. Der Grund dafür waren am ehesten die Diagnosen der Ko-Gruppe. Diese in erster Linie degenerative Veränderungen zeigten sich in überschießender Knochenneubildung im Sinne von Spondylophyten oder einer Hypertrophie der Facettengelenke, die in der DXA zu einer erhöhten KMD führte. Schaut man sich die Ergebnisse der Patienten der Fx-Gruppe an, so liegen über die Hälfte der Patienten (57,5%) im osteopenen bzw. normalen Bereich der KMD. Die Anamnese bezüglich des nichttraumatischen Sturzereignisses sowie die Klinik der Patienten mit teilweise drei Wirbelkörperbrüchen stellt allerdings die Diagnose einer manifesten Osteoporose. Das gleiche Ergebnis erzielte u.a. Schuit et al. Ca. 50% der nicht traumatischen Frakturen wiesen keine Osteoporose in der DXA auf. Einen Zusammenhang zwischen der KMD und den Frakturen bestand daher nicht ⁶⁵⁻⁶⁸. Die Gründe für diesen fehlenden Zusammenhang sind u.a. folgende: Die KMD der DXA ist eine Flächen-KMD, die von der Knochengröße abhängig ist. Ein größerer dreidimensionaler Knochen erhält mit gleicher physikalischer Dichte wie ein kleinerer, projiziert auf ein zweidimensionales Bild, eine größere Flächendichte als der kleinere Knochen ^{14, 69, 70}. Nicht nur der spongiöse Knochen, sondern ebenfalls der kompakte Knochen sowie auch jegliche Kalkablagerungen in ventral verlaufenden Gefäßen gehen in die KMD-Berechnung mit ein ^{12, 21, 71}. Ein weiterer Grund stellt der sogenannte „Fettfehler“ dar. Ist die Dichte der den Wirbelkörper umschließenden Weichteilgewebe sehr unterschiedlich, beeinflusst dies auch das Messergebnis der KMD. Dies trifft vor allem für das Muskel- und Fettgewebe zu. Ein erhöhter Anteil an intraossärem Fettgewebe lässt die KMD artifiziell geringer

ausfallen. Die Flächendichte des Knochenmaterials allein ist zusammenfassend also kein ausreichender Bezugspunkt zur Beurteilung der Knochenfestigkeit und Stabilität. Auch andere Studien konnten mit der DXA keine Prognose hinsichtlich des Frakturrisikos treffen^{21, 72-75}. Beispielsweise wurden in der OFELY-Studie postmenopausale Frauen in der DXA untersucht und in einem 10-Jahres Follow-up auf Wirbelkörperfrakturen beobachtet. 26% der initial als osteopen eingestuften Frauen erlitten in diesem Zeitraum Wirbelkörperfrakturen⁷⁶. Alarmierend wurden in der hier vorliegenden Studie in 33,4% der Studienpatienten der Fx-Gruppe sogar ganz normale Werte in der KMD-Messung festgestellt, obwohl der jeweilige Knochen hoch frakturgefährdet ist. Es muss vermutet werden, dass auch in der Kontrollgruppe zu hohe Werte gemessen wurden. Bei den Patienten der Ko-Gruppe wäre die Erkennung einer frühzeitigen Osteoporose jedoch mehr als wünschenswert. Die DXA vernachlässigt den Einfluss von Veränderungen der trabekulären Knochenqualität wie die Mikroarchitektur, Gewebeeigenschaften und das Level von Microdamages. Eine schleichende Zerstörung der trabekulären Architektur geht dabei mit einer höheren Anfälligkeit für Frakturen einher.

Korrelation zwischen DXA und MicroCT

In der Korrelationsanalyse zwischen DXA und MicroCT konnte innerhalb der Ref.-Wirbelkörper kein Zusammenhang gefunden werden. Grundlage bildete der oben beschriebene Durchschnittswert der KMD aller LWK. Dieses Ergebnis bestätigt sich ebenfalls in der selektierten Analyse der KMD der Stanzbiopsierten LWK. Auch in der Ko-Gruppe konnte lediglich ein mittelmäßiger Zusammenhang betrachtet werden. Der Korrelationskoeffizient lag hier bei Werten von 0,51 bis 0,57 und bewegt sich damit grenzwertig an einer nur schwachen Korrelation. Melton et al. testeten eine Fx- und eine Ko-Gruppe in Bezug auf Risikofaktoren hinsichtlich einer Frakturvorhersage. Aus den Verfahren Quantitative Computertomographie (QCT), High Resolution periphere quantitative Computertomographie (HR-pQCT) und DXA gingen die volumetrisch gemessene KMD aus dem QCT und die Kortikalisdicke aus dem HRCT als stärkste Prädiktoren hervor. Die aKMD zeigte auch hier keine guten Ergebnisse⁷⁷. Sornay-Rendu et al. analysierte ein Patientenkollektiv aus postmenopausalen Frauen mit und ohne Wirbelkörperfrakturen. Niedrige Werte in der volumetrischen KMD, die Kortikalisdicke, Tb.N, Tb.Th und höhere Werte in der Tb.Sp waren mit Wirbelkörperfrakturen assoziiert. Die Anzahl der Frakturen und der Schweregrad der

Frakturen war dabei nur von der kortikalen Dicke und der kortikalen volumetrischen KMD abhängig. Die Parameter wurden hier mit einer HR-pQCT am distalen Radius und der Tibia erhoben. In einem zusätzlichen Vergleich mit der aKMD aus der DXA blieben die Ergebnisse unabhängig^{78, 79}. Auch Studien, die die KMD aus der DXA mit einem biomechanischen Stabilitätstest verbunden haben, zeigten einen ungenügenden Zusammenhang⁸⁰. Studien von Lindsay R. et al. untersuchten zusätzlich die Aussagekraft der DXA bezüglich der Folgefrakturen, die sich als sehr ungenau herausstellte.^{81, 82} Aufgrund des fehlenden Zusammenhangs zwischen DXA und MicroCT sollte die DXA als klinische Standardmethode zur Bestimmung des Frakturrisikos nicht mehr durchgeführt werden. Weiterbehandelnden Ärzten ist die Fehlerquote der DXA gegebenenfalls nicht bewusst und so werden wichtige Therapieentscheidungen unter anderem aufgrund der fehlenden klinischen Zeichen nur auf Grundlage der DXA getroffen. Diese einfache und günstige Methode wird mit großer Beliebtheit vor allem von niedergelassenen Ärzten angeordnet und wird seit dem 01.01.2019 fast doppelt so hoch von den Krankenkassen vergütet (29 statt der ehemaligen 16 Euro)⁸³. Ein vorsichtiger und überlegter Umgang kann nur durch eine Änderung der Standardmethode in den Leitlinien für Osteoporose erreicht werden. Auch wenn es derzeit keine Standardmethode für die Analyse der Knochenqualität geben kann, so sollten die Leitlinien dem Versagen der DXA mit entsprechender Korrektur begegnen.

5.3 Computertomographie

Zu den einflussreichsten Faktoren auf die Knochenstabilität zählen die Strukturparameter des spongiösen Knochens^{84, 85}. Für die Analyse derer werden verschiedenste computertomographische Messverfahren genutzt. Multi Detector-CT-Geräte der neusten Generation lösen Bilder bis zu ca. 200 µm genau auf. Die genaueste Auflösung liefert die Mikrotomographie. Da mit hohen Strahlendosen und ohne umliegendes Weichteilgewebe die besten Ergebnisse erzielt werden können, gehört dieses Verfahren zu den Invasiven und bedarf einer Stanzbiopsie aus dem jeweiligen Knochen. Im HRCT in vivo ist der Patientenweichteilmantel ähnlich wie in der DXA ein störender Einflussfaktor⁸⁶. Die fortschreitende Technik macht jedoch auch diese Verfahren zu möglichen Instrumenten einer präzisen Strukturanalyse⁸⁷.

5.3.1 MicroCT

Strukturanalyse zwischen Fx- und Ko-Gruppe

Die Strukturparameter BV/TV, Conn.D, Tb.N und der SMI lieferten in dieser Analyse die entscheidende Information zur Beurteilung der Knochenqualität. Die Parameter Tb.Th und Tb.Sp stellten sich als nicht sensitiv heraus. Im Vergleich der Fx- und der Ko-Gruppe konnte also weder in den Werten der Trabekeldicke noch in denen der Trabekelseparation ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Diese Strukturanalyse im MicroCT glich in den meisten Parametern sehr genau den Ergebnissen von Bauer et al. Es wurden dort 20 Wirbelkörper untersucht. Das relative Knochenvolumen (BV/TV) zeigte mit 9% genau den gleichen Wert wie die Ref.-Wirbelkörper der Fx-Gruppe dieser Studie. Auch die Trabekeldicke unterschied sich mit $110\ \mu\text{m}$ zu $100\ \mu\text{m}$ (in der vorliegenden Studie) nur geringfügig. Die Trabekelanzahl ($0,82\ \text{mm}^{-1}$ zu $2,28\ \text{mm}^{-1}$ in dieser Studie) und die Trabekelseparation ($1190\ \mu\text{m}$ zu $490\ \mu\text{m}$ in dieser Studie) zeigten hingegen größere Unterschiede ⁸⁸. Die Form der Knochen trabekel nimmt in den Referenzwirbelkörpern der Fx-Gruppe zylindrische Formen an. Die Trabekel in der Kontrollgruppe scheinen von diesem Zylinder abzuweichen. Gesunde Knochen trabekel haben demnach plattenähnliche Ausläufe, die für die Verbindungsstellen der Trabekel von biomechanischem Vorteil sind, ganz ähnlich wie bei einem Sockel von Säulen oder bei Flachbrettwurzeln von Regenwaldbäumen (Abbildung 22).



Abbildung 20: Flachbrettwurzeln eines Regenwaldbaumes in Costa Rica. Quelle: eigene Abbildung.

5.3.2 HRCT

Da der Verlust der Knochensubstanz postmenopausal vor allem an den Trabekeln beginnt, ist die Analyse der Knochenqualitätsparameter notwendig, um eine bessere Aussagekraft bezüglich eines Frakturrisikos treffen zu können ⁸⁹⁻⁹². Die HRCT erlaubt

ähnlich dem MicroCT eine Beurteilung der spongiösen Struktur. Seit dem der notwendige Algorithmus in den CT-Workstations integriert wurde, ist die Methode auch in vivo ohne Mehraufwand möglich ⁹³. Allerdings muss bedacht werden, dass die Messung an der Wirbelsäule im Vergleich zu peripheren Messregionen eine höhere Strahlenlast in relativ niedriger Auflösung bedeutet ⁹⁴. Dabei liegt die Auflösung mit ca. 200-250 µm knapp unter der Größe eines durchschnittlichen Trabekels von ca. 100-200 µm.

Strukturanalyse in der Fx- und Ko-Gruppe

Im Ergebnis dieses Vergleichs konnte ein signifikanter Unterschied der Strukturparameter BV/TV und Tb.Sp zwischen osteoporotischem Knochen und strukturell gesundem Knochen festgestellt werden. Wird dagegen die Trabekeldicke betrachtet, so zeigt sich genauso wie im MicroCT kein signifikanter Unterschied zwischen Fx- und Ko-Gruppe. Die Trabekeldicke ist demnach ein unabhängiger Parameter, der sich mit osteoporotisch verändertem Knochen nicht zwingend ändert. Die oben beschriebene Auflösung könnte den fehlenden Unterschied erklären. Wird jedoch ein weiterer Parameter, der SMI, in die Überlegung mit einbezogen, erscheint der fehlende Unterschied plausibel. Im gesunden Knochen nehmen die Knochen trabekel meist plattenähnliche Formen an, im osteoporotischen Knochen formen sich aus diesen Platten zunehmend zylinderförmige Trabekel, die Plattendicke entspricht dem Durchmesser der osteoporotisch veränderten zylinderförmigen Trabekel und ändert sich zunächst nicht. Anders als im MicroCT zeigt die Trabekelseparation einen deutlichen Unterschied zwischen den Gruppen. Hier könnte die Größe der Studienpopulation eine Rolle spielen, so dass bei mehr Probanden auch im Micro-CT die Trabekelseparation unterschiedlich wäre.

Texturanalyse in der Fx- und Ko-Gruppe

Der Contrast und die Density sind als Parameter der Texturanalyse signifikante Größen in der Unterscheidung zwischen dem osteoporotischen und dem gesunden spongiösen Knochen. Die Parameter der Texturanalyse sind statistische Größen, die Graustufenpixel in ihrer Beziehung zueinander analysieren. Ihre Interpretation ist als nicht ganz einfach zu betrachten, da sie keine konkreten Trabekelmerkmale beschreiben. Am greifbarsten ist der Parameter der Density. Die Dichte der Pixel (Density) nimmt umgekehrt der Trabekelseparation mit einer besseren Knochenqualität

zu. Die Ko-Gruppe weist daher eine höhere Dichte der Bildpunkte im HRCT-Bild auf. Wird der Contrast betrachtet, so liegen in der Ko-Gruppe höhere Werte als in der Fx-Gruppe vor. Der osteoporotisch veränderte spongiöse Knochen zeigt durch randständige Brüche, die während der Stanzbiopsie entstanden sind, mehr freies Knochenmaterial. Außerdem sind die Knochen trabekel in diesem Knochen sehr dünn. Kontrastunterschiede werden daher weniger stark wahrgenommen als in den breiten und gesunden Knochen der Ko-Gruppe. Einen Unterschied in der Abhängigkeit zwischen den Bildpunkten (Correlation) bestimmter Positionen scheint es im Vergleich beider Gruppen nicht zu geben. Die Parameter des Ang.Sec.Mom., des Inv.Diff.Mom. und der Entropy sind Maße der Homogenität des Bildes. Da diese Parameter in unserer Analyse gegensätzliche bis nicht signifikante Ergebnisse zeigten, müssen sie bei der Einschätzung der Knochenqualität als nicht aussagekräftige Parameter eingestuft werden. Die Texturanalyse bietet einige Parameter an, die in der Analyse der Knochenqualität in Zukunft größeren Stellenwert einnehmen könnten. Jedoch ist ihre Interpretation aufgrund von fehlenden Bezugsgrößen zur Knochenanatomie schwierig. Es bedarf auch hier weiterer Studien, um diese Beziehungen festzustellen.

Korrelation zwischen HRCT und MicroCT

In der Korrelation zwischen HRCT und MicroCT konnten weder in der Struktur- noch in der Texturanalyse Zusammenhänge erkannt werden. Da die Anzahl der Werte maßgeblich die Aussagekraft des Korrelationskoeffizienten beeinflusst, ist bei der Interpretation besondere Vorsicht geboten ⁹⁵. Eine Studie von Issever et al. lieferte andere Ergebnisse im Vergleich der Strukturparameter im Multi Detektor CT und im MicroCT. Hier wurden 45 LWK von Leichenspendern in einem klinisch vergleichbaren Setup hinsichtlich der Knochenstrukturparameter analysiert. Die Parameter BV/TV, BMD und Tb.Th zeigten signifikante Korrelationen. Allerdings lag der Zusammenhang von BV/TV mit einem $R = 0,64$ nur in einem mäßigen Bereich. Tb.Th zeigte sogar nur einen schwachen Zusammenhang ($R = 0,36$) ⁵⁹. Die Studie von Diederichs et al. untersuchte den proximalen Femur von 15 Körperspendern. In der MDCT und der HR-pQCT wurden Struktur- und Texturparameter miteinander verglichen. Der Knochenmineralanteil (BV/TV) zeigte eine starke signifikante Korrelation ($R = 0,87$), Tb.Sp eine mäßige Korrelation ($R = 0,66$) und die Tb.Nr. eine geringe Korrelation ($R = 0,53$). Die Tb.Th konnte aufgrund der geringen Auflösung nicht beurteilt werden. Durch Hinzunahme von Texturparametern konnte die Aussagekraft bezüglich eines

Frakturrisikos in der Studie von Diederichs erhöht werden. Die in vivo Messmethode gleicht den stationären Bedingungen, jedoch konnten an den Körperspendern höhere Dosen appliziert werden, die an Patientin nicht möglich sind ⁹⁶. Nachteilig ist der fehlende Vergleich zum Goldstandard MicroCT, der in der vorliegenden Studie keine Zusammenhänge zum HRCT erbrachte. Die Untersuchung von Calcanei zeigte wiederum in einer weiteren Studie von Diederichs D. et al. Korrelationen zwischen dem MDCT und dem MicroCT. 30 Calcanei wurden insgesamt untersucht, dabei korrelierten die Knochenstrukturparameter BV/TV, Tb.Th und Tb.Sp miteinander. Nachdem auch Texturparameter in die Vorhersage der Knochenstabilität eingingen, konnte der Vorhersagewert von Knochenbrüchen gesteigert werden. Die Stabilität wurde dabei in biomechanischen Tests überprüft ⁸⁰. In der Untersuchung von Strukturparametern im distalen Unterarm von Körperspendern konnte eine hohe Korrelation zwischen MDCT und MircoCT festgestellt werden. Die hochkorrelierenden Parameter waren dabei BV/TV und Tb.SP ($R=0,92-0,96$). Der Parameter Tb.Th lieferte keinen Zusammenhang. Die Benutzung von 64- oder 320-Schichten CT machte dabei keinen Unterschied ⁹⁷.

5.4 Limitationen der Studie

Die Breite der Proben war durch das für die Knochenstabilität unproblematische Entnahmenvolumen der Biopsienadel festgelegt. Die Länge hingegen variierte und konnte unter den Studienbedingungen auch nicht kontrolliert werden. Die Qualität der Proben ist u.a. von der Entnahme des Operateurs und der Weiterverarbeitung durch die Studienmitarbeiter abhängig. Hier wurde zu jeder Zeit auf größte Sorgfalt und Vorsicht Wert gelegt. Am Rand der Proben fand sich ein durch die Biopsienadel verursachter Debris. Aufgrund des ohnehin schon sehr kleinen Durchmessers wurde auf eine noch kleinere ROI verzichtet und der Debris am Rand in Kauf genommen. Bekannt ist außerdem, dass osteoporotische Veränderungen häufig nicht homogen auf den Knochen verteilt zu beobachten sind. Um diesen Fehler zumindest im Groben auszuschließen, biopsierten die Chirurgen jeden Wirbelkörper beidseitig. Zusätzlich wurden im MicroCT anschließend zwei Bereiche gemessen und der Mittelwert für die Strukturparameter verwendet. Die Auswahl der Scannbereiche erfolgte durch zwei Studienmitarbeiter in Probenabschnitten mit ausreichend Material und einige Millimeter von der oberen und unteren Probenbegrenzung entfernt. Stark sklerosierte Knochenproben konnten vom Computerprogramm nicht bzw. nur ungenügend strukturanalytisch ausgewertet werden. Zum Beispiel wertete das Programm

gebrochene Stanzbiopsien als einen Verbundverlust des Knochens. Um diesen Fehler zu umgehen beurteilten zwei Studienmitarbeiter jede Biopsie im MicroCT-3D-Bild nach ihrer Auswertbarkeit. Da einige Messungen der DXA nachgeholt werden mussten, kann es in der Fx-Gruppe zu einer Verbesserung der Knochenqualitätsparameter unter antiresorptiver Therapie gekommen sein. Eine Studie von Graeff et al. beschreibt diesen Fakt insbesondere nach 12 monatiger Therapie ⁹⁸.

5.4 Ausblick

Nicht nur für die Diagnostik von osteoporotischem Knochen, sondern auch für die Entwicklung von osteoporosespezifischen Implantaten ist die weitere Forschung wichtig. Mit der richtigen Diagnostik können in Zukunft Therapiestrategien oder bestimmte Operationsverfahren und Materialien individueller geplant und angepasst werden ⁹⁹. Die daraus resultierende schnellere Mobilität und die Verminderung der postoperativen Komplikationen ist dabei das Ziel.

Potential steckt u.a. in der Quantitativen Computertomografie (QCT), die in den Jahren nach 1980 ein weit verbreitetes Verfahren zur Bestimmung der KMD war. Schon parallel zur Entwicklung der Dual-Photon Absorptiometry wurden CT-Geräte zur KMD-Messung weiterentwickelt. Bildanalyseprogramme erlaubten eine getrennte Bestimmung der KMD der Spongiosa und Kompakta. Auch bei diesem Verfahren wurden früh Nachteile erkannt. Die sehr teuren Geräte des QCT verursachten am Patienten mit 25 bis 60 μSv eine relativ hohe Strahlenbelastung. Desweiteren war bekannt, dass Unterschiede im Knochenmarkfett die Dichtewerte nicht unerheblich beeinflussen ¹⁰⁰⁻¹⁰². Benutzerabhängige Schritte bei der Auswertung von QCT-Messungen konnten durch einen automatischen Registrationsalgorithmus reduziert und die Messung optimiert werden ¹⁰³. Außer der getrennten Beurteilung von Spongiosa und Kompakte bietet die QCT einen weiteren großen Vorteil zur Dual Energy X-ray absorptiometry. Bei der QCT-Messung kann die Masse eines Voxels ermittelt werden. Neben der Knochendichte ist hier auch die Erfassung der Knochengeometrie möglich. Dieses Verfahren ist durch seine drei-dimensionale Analyse weniger anfällig für Überlagerungen durch degenerative Veränderungen. Die derzeitigen Auflösungen liegen bei ca. 200 μm . Im Vergleich zur HRCT können hier zur Grund- und Deckplatte parallele Schichte gemessen werden ⁹⁷. In einer Studie von z.B. Guglielmi G. oder Wang et al. wurde in einem Vergleich zwischen DXA und QCT die QCT mit den besseren diskriminierenden Fähigkeiten erkannt. Vor allem bei Frauen mit leichter

Osteoporose zeigte die QCT sensitive Ergebnisse ¹⁰⁴⁻¹⁰⁷. Sornay-Rendu et al. zeigte Korrelationen zwischen der volumetrischen KMD und Strukturparametern wie Trabekeldichte, Trabekelanzahl und umgekehrt zur Trabekelseparation, gemessen mit HRpQCT an Tibia und Radius. In diesem Vergleich korrelierte die parallel durchgeführte DXA der Wibelsäule nicht ⁷⁸. Der Nachteil dieser Studien war allerdings die nicht durchgeführte Korrelation zu invasiven Methoden.

Potential steckt aber vor allem in den neuen Generationen der Dual Source Energy Computertomografie. Drei methodisch verschiedene Systeme müssen unterschieden werden: Dual Source Dual Energy, Single Source Dual Energy und Single Source Dual Layer. Kennzeichnend für den ersten Typ, der erstmalig 2005 in der Herzbildgebung bekannt wurde, sind zwei in einem Winkel von 90° angeordnete Strahlenquellen und zwei gegenüberliegende Detektorsysteme. Über die beiden Strahlenquellen werden unterschiedliche Spannungen appliziert. Der Vorteil liegt neben der extrem schnellen Scanzeit in der besseren Differenzierbarkeit von Geweben. Die dritte Generation der Dual Source Energy CT (z.B. 150/90 kV) zeigt im Vergleich zu Vorgängergeräten eine verbesserte Dosiseffizienz sowie signifikant bessere Bildkontraste¹⁰⁸. Eine bessere Auflösung bis auf Trabekelniveau ohne relevante Dosiserhöhung scheint der Schlüssel für eine gute Knochenstrukturparameter- und damit Knochenqualitätsanalyse zu sein.

6. Zusammenfassung

Bei der Osteoporose handelt es sich um eine systemische Stoffwechselerkrankung des Knochengewebes, die zur Instabilität des Knochens, insbesondere zu einem vermehrten Knochenabbau und einer veränderten mikroarchitektonischen Struktur führt. Aufgrund ihrer schleichenden Entwicklung und ihres unverkannten Risikos ist die Volkskrankheit Osteoporose eine der größten Herausforderungen in der heutigen Medizin. Denn die auftretenden Frakturereignisse gehen mit dem Verlust der Mobilität und der Risikoerhöhung für Folgefrakturen einher^{61, 109, 110}. Neben der dadurch verminderten Lebensqualität der Patienten führen extrem hohe Gesundheitskosten zu einer großen Belastung des Gesundheitssystems^{111, 112}. Ziel dieser Arbeit ist der Vergleich der klinischen Untersuchungsmethoden DXA und HRCT mit dem invasiven Goldstandard, dem MicroCT, um das Verfahren mit der größten Korrelation ausfindig zu machen und um die KMD im Vergleich zu den anderen Strukturparametern in ihrer Aussagekraft zu beurteilen.

In einer Fraktur- und einer Kontroll-Gruppe wurden präoperativ eine DXA-Messung und eine HRCT durchgeführt. Nach der intraoperativen transpedikulären Entnahme der Stanzbiopsien erfolgte die Messung an Referenzwirbelkörpern der Lendenwirbelsäule im MicroCT.

Im Ergebnis stellte sich die DXA als nicht valides Verfahren heraus, denn mehr als die Hälfte aller Patienten aus der Fx-Gruppe erhielten ein völlig normales oder nur leicht reduziertes KMD-Ergebnis (57,6%). Auch in der anschließenden Korrelationsanalyse zwischen DXA und MicroCT konnte bei den Ref.-Wirbelkörpern der Fx-Gruppe kein Zusammenhang gefunden werden. Die MicroCT-Daten ergaben im Vergleich der Fx- und Ko-Gruppe aussagekräftige Parameter der Knochenstrukturanalyse, an Hand derer die Knochenqualität verlässlich abgeleitet werden kann. Signifikante Parameter waren BV/TV ($p < 0,001$), Tb.N ($p = 0,014$), Conn.D. ($p < 0,001$) sowie SMI ($p < 0,001$). Die Analyse des HRCT ergab zwischen beiden Gruppen signifikante Unterschiede in den Parametern BV/TV ($p = 0,004$) und Tb.Sp. ($p = 0,01$). Mit den Bildern des HRCT wurde außerdem eine Texturanalyse durchgeführt. Hier ergaben sich in den Parametern Kontrast, Inv.Diff.Mom. ($p = 0,006$), Entropy ($p = 0,01$) und Density ($p = < 0,001$) signifikante Unterschiede. Die Struktur- sowie die Texturanalyse zeigte in Korrelation zum MicroCT jedoch keinen linearen Zusammenhang.

Auch wenn momentan noch keines der untersuchten Verfahren an die MicroCT heranreicht, konnten jedoch einige aussagekräftige Parameter auffindig gemacht werden. Die Strukturparameter BV/TV, Tb.N, Conn.D. sowie SMI sind wegweisende Parameter in der Beurteilung der Knochenqualität. In Zukunft können CT-Geräte mit höheren Auflösungen voraussichtlich an die Ergebnisse der MicroCT herankommen und auch signifikante Korrelationen präsentieren, dazu bedarf es zukünftig mehr invasiver spinaler Biopsiestudien. Die KMD aus der DXA zeigte in allen Vergleichen keine verlässlichen Angaben. Die magelhaften Ergebnisse in dieser sowie in Vorgängerstudien sollten schon heute zu einem Umdenken bezüglich der breiten stationären und ambulanten Anwendung führen. Erst die Zusammenschau der Ergebnisse aus den möglichen Verfahren gibt eine präzisere Darstellung der tatsächlichen Knochenqualität als es nur eine Modalität erreichen kann. Eine korrekte Bestandsaufnahme des Zustandes des Knochens ist Voraussetzung für eine adäquate Therapie und prophylaktische Maßnahmen.

Literaturverzeichnis

1. Lobstein JF. *Traité d'anatomie pathologique*. 1829:590.
2. Dr. med. K. F. Gruber-Gerardy WM. *Morsche Knochen, ein "T" und modernes Parathormon - Geschichte und Behandlung der Osteoporose*: Preotact; 2006.
3. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *The American journal of medicine*. 1993;94:646-50.
4. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organization technical report series*. 1994;843:1-129.
5. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. *Southern medical journal*. 2001;94:569-73.
6. McDonnell P, McHugh PE and O'Mahoney D. Vertebral osteoporosis and trabecular bone quality. *Annals of biomedical engineering*. 2007;35:170-89.
7. Orthopädische Praxis für Gelenkchirurgie am Kreiskrankenhaus Rotenburg. 2015.
8. Ding M and Hvid I. Quantification of age-related changes in the structure model type and trabecular thickness of human tibial cancellous bone. *Bone*. 2000;26:291-5.
9. Drenckhahn B. *Anatomie*: Elsevier Urban & Fischer; 2008.
10. Sambrook P and Cooper C. Osteoporosis. *Lancet*. 2006;367:2010-8.
11. Bartl R. *Osteoporose*: Georg Thieme Verlag KG; 2011.
12. Prevrhal S. [Absorptiometry]. *Der Radiologe*. 2006;46:847-60.
13. Hadji P, Klein S, Gothe H, Haussler B, Kless T, Schmidt T, Steinle T, Verheyen F and Linder R. The epidemiology of osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Deutsches Arzteblatt international*. 2013;110:52-7.
14. Bouxsein ML and Seeman E. Quantifying the material and structural determinants of bone strength. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2009;23:741-53.
15. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jonsson B and Kanis JA. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Archives of osteoporosis*. 2013;8:136.
16. Reginster JY and Paul I. Osteoporose: Definition, Klassifikation und Epidemiologie. In: A. Hedtmann and S. Götte, eds. *Osteoporose*: Steinkopff; 2002(41): 1-9.
17. Johnell O and Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2006;17:1726-33.
18. AWMF. S3-Leitlinie: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. 2009.
19. Fechtenbaum J, Cropet C, Kolta S, Horlait S, Orcel P and Roux C. The severity of vertebral fractures and health-related quality of life in osteoporotic postmenopausal women. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2005;16:2175-9.

20. Martin AR, Sornay-Rendu E, Chandler JM, Duboeuf F, Girman CJ and Delmas PD. The impact of osteoporosis on quality-of-life: the OFELY cohort. *Bone*. 2002;31:32-6.
21. Faßbender WJ and J. P. *Osteoporose kompakt*. Stuttgart, Germany: Schattauer GmbH; 2008.
22. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW, Jr., Dequeker J and Favus M. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *The New England journal of medicine*. 1995;333:1437-43.
23. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ and LaCroix AZ. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1998;280:2077-82.
24. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C and Trial F. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 2009;361:756-65.
25. Chesnut CH, 3rd, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD, Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North A and Europe. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2004;19:1241-9.
26. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I and Eastell R. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2000;11:83-91.
27. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR and Trial HPF. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 2007;356:1809-22.
28. Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, Reginster JY, Stepan JJ, Myers SL and Mitlak BH. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Archives of internal medicine*. 2004;164:2024-30.
29. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, LeBoff M, Lewis CE, McGowan J, Neuner J, Pettinger M, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Watts NB and Women's Health Initiative I. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;290:1729-38.
30. e.V. DO. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen. S3-Leitlinie des

Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften. 2014.

31. Siris ES, Simon JA, Barton IP, McClung MR and Grauer A. Effects of risedronate on fracture risk in postmenopausal women with osteopenia. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2008;19:681-6.
32. Schnake KJ, Blattert TR, Hahn P, Franck A, Hartmann F, Ullrich B, Verheyden A, Mork S, Zimmermann V, Gonschorek O, Muller M, Katscher S, Saman AE, Pajenda G, Morrison R, Schinkel C, Piltz S, Partenheimer A, Muller CW, Gercek E, Scherer M, Bouzraki N, Kandziora F, Spine Section of the German Society for O and Trauma. Classification of Osteoporotic Thoracolumbar Spine Fractures: Recommendations of the Spine Section of the German Society for Orthopaedics and Trauma (DGOU). *Global spine journal*. 2018;8:46S-49S.
33. McGirt MJ, Parker SL, Wolinsky JP, Witham TF, Bydon A and Gokaslan ZL. Vertebroplasty and kyphoplasty for the treatment of vertebral compression fractures: an evidenced-based review of the literature. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society*. 2009;9:501-8.
34. Boonen S, Van Meirhaeghe J, Bastian L, Cummings SR, Ranstam J, Tillman JB, Eastell R, Talmadge K and Wardlaw D. Balloon kyphoplasty for the treatment of acute vertebral compression fractures: 2-year results from a randomized trial. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2011;26:1627-37.
35. Barnett E and Nordin BE. The radiological diagnosis of osteoporosis: a new approach. *Clinical radiology*. 1960;11:166-74.
36. Engh CA, Jr., McAuley JP, Sychterz CJ, Sacco ME and Engh CA, Sr. The accuracy and reproducibility of radiographic assessment of stress-shielding. A postmortem analysis. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2000;82-A:1414-20.
37. Cameron JR and Sorenson J. Measurement of Bone Mineral in Vivo: An Improved Method. *Science*. 1963;142:230-2.
38. Sorenson JA and Cameron JR. A reliable in vivo measurement of bone-mineral content. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1967;49:481-97.
39. Madsen M, Peppler W and Madzess RB. Vertebral and total body mineral content by dual photon absorptiometry. *Calcified tissue research*. 1976;21:361-4.
40. Colbert C, Mazess RB and Schmidt PB. Bone mineral determination in vitro by radiographic photodensitometry and direct photon absorptiometry. *Investigative radiology*. 1970;5:336-40.
41. Reed GW. The assessment of bone mineralization from the relative transmission of ²⁴¹Am and ¹³⁷Cs radiations. *Phys Med Biol*. 1966;11:174.
42. Mazess RB, Ort M and Judy P. Absorptiometric bone mineral determination using ¹⁵³Gd. In: Cameron, J.R. (ed). Proceedings of bone measurement conference. *USAEC Division of Technical Information Extension, Springfield, Va*. 1970:308-12.
43. Oeser H and Krokowski E. Quantitative analysis of inorganic substances in the body. A method using x rays of different qualities. *The British journal of radiology*. 1963;36:274-9.
44. Mazess RB and Wahner HM. Nuclear medicine and densitometry. In: Riggs, B.L.; Melton, L.J. 3rd (eds). Osteoporosis, aetiology, diagnosis and management. *Raven Press, New York*. 1988:251-95.

45. Kollerup G and Sorensen HA. Bone mass in the forearm by dual energy X-ray densitometry. In: Proc. 3rd. *International Symposium on Osteoporosis*. 1990;Oct 14-18:736-8.
46. Marshall D, Johnell O and Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Bmj*. 1996;312:1254-9.
47. ISCD The International Society For Clinical Densitometry. 2014.
48. Praxis Dres. Schneider und Ciré.
49. Kanis JA. on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. *World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK*. 2007.
50. Bauer JS, Kohlmann S, Eckstein F, Mueller D, Lochmuller EM and Link TM. Structural analysis of trabecular bone of the proximal femur using multislice computed tomography: a comparison with dual X-ray absorptiometry for predicting biomechanical strength in vitro. *Calcified tissue international*. 2006;78:78-89.
51. Gordon CL, Lang TF, Augat P and Genant HK. Image-based assessment of spinal trabecular bone structure from high-resolution CT images. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 1998;8:317-25.
52. Patel PV, Prevrhal S, Bauer JS, Phan C, Eckstein F, Lochmuller EM, Majumdar S and Link TM. Trabecular bone structure obtained from multislice spiral computed tomography of the calcaneus predicts osteoporotic vertebral deformities. *Journal of computer assisted tomography*. 2005;29:246-53.
53. Hopper KD, Wang MP and Kunselman AR. The use of clinical CT for baseline bone density assessment. *Journal of computer assisted tomography*. 2000;24:896-9.
54. Link TM, Koppers BB, Licht T, Bauer J, Lu Y and Rummeny EJ. In vitro and in vivo spiral CT to determine bone mineral density: initial experience in patients at risk for osteoporosis. *Radiology*. 2004;231:805-11.
55. Ito M, Ikeda K, Nishiguchi M, Shindo H, Uetani M, Hosoi T and Orimo H. Multi-detector row CT imaging of vertebral microstructure for evaluation of fracture risk. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2005;20:1828-36.
56. Thomson FJ, Paulson EK, Yoshizumi TT, Frush DP and Nelson RC. Single versus multi-detector row CT: comparison of radiation doses and dose profiles. *Academic radiology*. 2003;10:379-85.
57. Ruegsegger P, Koller B and Muller R. A microtomographic system for the nondestructive evaluation of bone architecture. *Calcified tissue international*. 1996;58:24-9.
58. Majumdar S and Genant HK. Assessment of trabecular structure using high resolution magnetic resonance imaging. *Studies in health technology and informatics*. 1997;40:81-96.
59. Issever AS, Link TM, Kentenich M, Rogalla P, Schwieger K, Huber MB, Burghardt AJ, Majumdar S and 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. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2009;24:1628-37.
60. Albrechtsen F. Statistical Texture Measures computed from Gray Level Cooccurrence Matrices. 2008.

61. Bouxsein ML, Boyd SK, Christiansen BA, Guldberg RE, Jepsen KJ and Muller R. Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2010;25:1468-86.
62. Issever AS and Link TM. [Radiological diagnosis of osteoporosis]. *Der Radiologe*. 2010;50:471-81.
63. Cummings SR, Bates D and Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;288:1889-97.
64. Cummings SR. Bone density screening: a new level of evidence? *Annals of internal medicine*. 2005;142:217-9.
65. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, Hofman A, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP and Pols HA. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*. 2004;34:195-202.
66. Cummings SR. Are patients with hip fractures more osteoporotic? Review of the evidence. *The American journal of medicine*. 1985;78:487-94.
67. Mazess RB. On aging bone loss. *Clinical orthopaedics and related research*. 1982:239-52.
68. Ott SM. When bone mass fails to predict bone failure. *Calcified tissue international*. 1993;53 Suppl 1:S7-13.
69. Crabtree N and Ward K. Bone densitometry: current status and future perspectives. *Endocrine development*. 2009;16:58-72.
70. Parkinson IH and Fazzalari NL. Interrelationships between structural parameters of cancellous bone reveal accelerated structural change at low bone volume. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2003;18:2200-5.
71. Diederichs G, Engelken F, Marshall LM, Peters K, Black DM, Issever AS, Barrett-Connor E, Orwoll E, Hamm B, Link TM and Osteoporotic Fractures in Men Research G. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): relation to vertebral fractures and bone density. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2011;22:1789-97.
72. Bolotin HH. DXA in vivo BMD methodology: an erroneous and misleading research and clinical gauge of bone mineral status, bone fragility, and bone remodelling. *Bone*. 2007;41:138-54.
73. Ammann P and Rizzoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2003;14 Suppl 3:S13-8.
74. Cauley JA. Public health impact of osteoporosis. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2013;68:1243-51.
75. Melton LJ, 3rd, Kan SH, Frye MA, Wahner HW, O'Fallon WM and Riggs BL. Epidemiology of vertebral fractures in women. *American journal of epidemiology*. 1989;129:1000-11.
76. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F and Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2005;20:1813-9.

77. Melton LJ, 3rd, Riggs BL, Keaveny TM, Achenbach SJ, Hoffmann PF, Camp JJ, Rouleau PA, Bouxsein ML, Amin S, Atkinson EJ, Robb RA and Khosla S. Structural determinants of vertebral fracture risk. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2007;22:1885-92.
78. Sornay-Rendu E, Cabrera-Bravo JL, Boutroy S, Munoz F and Delmas PD. Severity of vertebral fractures is associated with alterations of cortical architecture in postmenopausal women. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2009;24:737-43.
79. Sornay-Rendu E, Boutroy S, Munoz F and Delmas PD. Alterations of cortical and trabecular architecture are associated with fractures in postmenopausal women, partially independent of decreased BMD measured by DXA: the OFELY study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2007;22:425-33.
80. Diederichs G, Link TM, Kentenich M, Schwieger K, Huber MB, Burghardt AJ, Majumdar S, Rogalla P and Issever AS. Assessment of trabecular bone structure of the calcaneus using multi-detector CT: correlation with microCT and biomechanical testing. *Bone*. 2009;44:976-83.
81. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H and Seeman E. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001;285:320-3.
82. Briggs AM, Greig AM and Wark JD. The vertebral fracture cascade in osteoporosis: a review of aetiopathogenesis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2007;18:575-84.
83. e.V. BfO. Knochendichtemessung endlich höher vergütet. 2019;2019.
84. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pflieger B and Khaltayev N. Assessment of fracture risk. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2005;16:581-9.
85. Friedman AW. Important determinants of bone strength: beyond bone mineral density. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2006;12:70-7.
86. Bauer JS, Link TM, Burghardt A, Henning TD, Mueller D, Majumdar S and Prevrhal S. Analysis of trabecular bone structure with multidetector spiral computed tomography in a simulated soft-tissue environment. *Calcified tissue international*. 2007;80:366-73.
87. van der Linden JC and Weinans H. Effects of microarchitecture on bone strength. *Current osteoporosis reports*. 2007;5:56-61.
88. Bauer JS, Issever AS, Fischbeck M, Burghardt A, Eckstein F, Rummeny EJ, Majumdar S and Link TM. [Multislice-CT for structure analysis of trabecular bone - a comparison with micro-CT and biomechanical strength]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2004;176:709-18.
89. Wark JD. Osteoporotic fractures: background and prevention strategies. *Maturitas*. 1996;23:193-207.
90. Chevalier F, Laval-Jeantet AM, Laval-Jeantet M and Bergot C. CT image analysis of the vertebral trabecular network in vivo. *Calcified tissue international*. 1992;51:8-13.

91. Vesterby A, Mosekilde L, Gundersen HJ, Melsen F, Mosekilde L, Holme K and Sorensen S. Biologically meaningful determinants of the in vitro strength of lumbar vertebrae. *Bone*. 1991;12:219-24.
92. Wallach S, Feinblatt JD, Carstens JH, Jr. and Avioli LV. The bone "quality" problem. *Calcified tissue international*. 1992;51:169-72.
93. Haidekker MA, Andresen R and Werner HJ. Relationship between structural parameters, bone mineral density and fracture load in lumbar vertebrae, based on high-resolution computed tomography, quantitative computed tomography and compression tests. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 1999;9:433-40.
94. Burghardt AJ, Link TM and Majumdar S. High-resolution computed tomography for clinical imaging of bone microarchitecture. *Clinical orthopaedics and related research*. 2011;469:2179-93.
95. Korrelationskoeffizient.
96. Diederichs G, Link T, Marie K, Huber M, Rogalla P, Burghardt A, Majumdar S and Issever A. Feasibility of measuring trabecular bone structure of the proximal femur using 64-slice multidetector computed tomography in a clinical setting. *Calcified tissue international*. 2008;83:332-41.
97. Issever AS, Link TM, Kentenich M, Rogalla P, Burghardt AJ, Kazakia GJ, Majumdar S and Diederichs G. Assessment of trabecular bone structure using MDCT: comparison of 64- and 320-slice CT using HR-pQCT as the reference standard. *European radiology*. 2010;20:458-68.
98. Graeff C, Timm W, Nickelsen TN, Farrerons J, Marin F, Barker C, Gluer CC and Group EHRCTS. Monitoring teriparatide-associated changes in vertebral microstructure by high-resolution CT in vivo: results from the EUROFORS study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2007;22:1426-33.
99. Goldhahn S, Kralinger F, Rikli D, Marent M and Goldhahn J. Does osteoporosis increase complication risk in surgical fracture treatment? A protocol combining new endpoints for two prospective multicentre open cohort studies. *BMC musculoskeletal disorders*. 2010;11:256.
100. Cann CE and Genant HK. Precise measurement of vertebral mineral content using computed tomography. *Journal of computer assisted tomography*. 1980;4:493-500.
101. Genant HK, Cann CE, Ettinger B and Gordan GS. Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa: a sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. 1982. *Clinical orthopaedics and related research*. 2000:3-8.
102. Mazess RB. Errors in measuring trabecular bone by computed tomography due to marrow and bone composition. *Calcified tissue international*. 1983;35:148-52.
103. Li W, Sode M, Saeed I and Lang T. Automated registration of hip and spine for longitudinal QCT studies: integration with 3D densitometric and structural analysis. *Bone*. 2006;38:273-9.
104. Guglielmi G, Grimston SK, Fischer KC and Pacifici R. Osteoporosis: diagnosis with lateral and posteroanterior dual x-ray absorptiometry compared with quantitative CT. *Radiology*. 1994;192:845-50.
105. Wang X, Sanyal A, Cawthon PM, Palermo L, Jekir M, Christensen J, Ensrud KE, Cummings SR, Orwoll E, Black DM, Osteoporotic Fractures in Men Research G and Keaveny TM. Prediction of new clinical vertebral fractures in elderly men using finite

- element analysis of CT scans. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2012;27:808-16.
106. Nishiyama KK, Macdonald HM, Hanley DA and Boyd SK. Women with previous fragility fractures can be classified based on bone microarchitecture and finite element analysis measured with HR-pQCT. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2013;24:1733-40.
107. Melton LJ, 3rd, Riggs BL, Keaveny TM, Achenbach SJ, Kopperdahl D, Camp JJ, Rouleau PA, Amin S, Atkinson EJ, Robb RA, Therneau TM and Khosla S. Relation of vertebral deformities to bone density, structure, and strength. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2010;25:1922-30.
108. Wichmann JL, Hardie AD, Schoepf UJ, Felmly LM, Perry JD, Varga-Szemes A, Mangold S, Caruso D, Canstein C, Vogl TJ and De Cecco CN. Single- and dual-energy CT of the abdomen: comparison of radiation dose and image quality of 2nd and 3rd generation dual-source CT. *European radiology*. 2017;27:642-650.
109. Keller K and Engelhardt M. [Muscle atrophy caused by limited mobilisation]. *Sportverletzung Sportschaden : Organ der Gesellschaft für Orthopädisch-Traumatologische Sportmedizin*. 2013;27:91-5.
110. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Pettersson C, De Laet C and Jonsson B. Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2004;15:175-9.
111. Oleksik AM, Ewing S, Shen W, van Schoor NM and Lips P. Impact of incident vertebral fractures on health related quality of life (HRQOL) in postmenopausal women with prevalent vertebral fractures. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2005;16:861-70.
112. Chang CY, Tang CH, Chen KC, Huang KC and Huang KC. The mortality and direct medical costs of osteoporotic fractures among postmenopausal women in Taiwan. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2016;27:665-76.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christin Schwemmer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: ‚Die Beurteilung der Knochendichte und Knochenqualität von Wirbelkörpern bei Osteoporose - ein Vergleich radiologischer Methoden in vivo mit MicroCT‘ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zur Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und zu Ergebnissen (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Michael Putzier für die Möglichkeit danken, an der orthopädischen Klinik der Charité zu promovieren. Er plante die Studie und gab mir während der finalen Phase wertvolle Hinweise und Korrekturen, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beitrugen.

Bedanken möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Julius Wolff Instituts für Biomechanik und Muskuloskeletale Regeneration für die offene Arbeitsatmosphäre, den vielen wertvollen Hinweisen und die stete Hilfsbereitschaft, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Besondere Unterstützung bei allen technischen Fragen und Problemen im MicroCT und bei der Auswertung der CT-Bilder und –Werte erhielt ich von Herrn Mario Thiele. Ein ganz herzlicher Dank geht an Marzena Prinz, für ihre vielen Hinweise im Labor während der Probenaufbereitung.

Ein herzliches Dankeschön geht an Frau Dr. rer. medic. Dipl. stat. Stephanie Roll vom Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charite – Universitätsmedizin Berlin für das Bereitstellen der statistischen Auswertungen und bei Frau PD Dr. med. Issever, Fachärztin für Radiologie, für die Bereitstellung von wertvoller Literatur und Ihrer freundlichen Unterstützung bei der CT-Auswertung.

Ganz besonders danke ich Herrn Dr. med. Matthias Pumberger aus der orthopädischen Klinik. Herr Dr. med. Pumberger koordinierte die interdisziplinäre Zusammenarbeit, strukturierte einzelne Arbeitsschritte und betreute mich geduldig bei der Anfertigung meiner Dissertation einschließlich Auswertung der Forschungsergebnisse. Er stand mir stets für die fachlich kompetente Lösung auftretender Probleme zur Seite. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Ich bedanke mich bei meiner lieben Mitbewohnerin und Mitdotorandin Susanne für unsere unkomplizierte und hilfsbereite Zusammenarbeit im Labor.

Zuletzt danke ich meiner Mama Sabine ganz besonders herzlich für die uneingeschränkte und liebevolle Unterstützung während meines Studiums sowie für die Motivation und Korrekturen während der Anfertigung meiner Doktorarbeit.