

Aus dem Institut für Radiologie (Campus Mitte)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
In Zusammenarbeit mit dem
Department of Radiology & Biomedical Imaging,
University of California, San Francisco, USA

DISSERTATION

Trabekuläre Knochenstruktur- und Texturanalyse mittels
Multi Detektor Computertomographie:
Korrelation zu μ CT und Biomechanik

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marie Kentenich

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. B. Hamm
 2. Prof. Dr. F. Eckstein
 3. Prof. Dr. C.-Chr. Glüer

Datum der Promotion: 25.10.2013

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
1.1. Osteoporose	1
1.1.1. Definition der Osteoporose	1
1.1.2. Epidemiologie	1
1.1.2.1. Volkswirtschaftlicher Einfluss	2
1.1.3. Klinik	2
1.1.3.1. Risikofaktoren	4
1.1.4. Pathogenese	5
1.1.4.1. Primäre Osteoporose	6
1.1.4.2. Sekundäre Osteoporose	7
1.2. Diagnostik	8
1.2.1. Osteodensitometrie	8
1.2.1.1. Doppelröntgenabsorptiometrie (DXA)	9
1.2.1.2. Quantitative Computertomographie (QCT)	10
1.2.1.3. Quantitativer Ultraschall (QUS)	11
1.2.2. Trabekuläre Knochenanalyse	12
1.2.2.1. Histomorphometrie	13
1.2.2.2. Computertomographie (CT)	14
1.2.2.3. Magnetresonanztomographie (MRT)	16
1.2.3. Projektionsradiographie	17
1.3. Ziele dieser Studie	18
2. Material und Methoden	19
2.1. Voraussetzungen	19
2.1.1. Kollektiv	21
2.1.2. Probenherstellung	22
2.2. Bildgebung	24
2.2.1. Multi Detektor Computertomographie	24
2.2.1.1. Positionierung und Phantom	24
2.2.1.2. Thorax-Abdomen Übersicht	25
2.2.1.3. Quantitative Computertomographie	25
2.2.1.4. high resolution Protokolle	26

2.2.2. Mikro Computertomographie	27
2.2.3. HR-pQCT.....	28
2.3. Bildanalyse	29
2.3.1. Frakturstatus	29
2.3.2. Knochenmineraldichte	30
2.3.3. Trabekuläre Knochenanalyse	31
2.3.3.1. ROI-Definition	31
2.3.3.2. Koregistrierung der ROI	31
2.3.3.3. Binarisierung	32
2.3.3.4. Strukturanalyse	34
2.3.3.5. Texturanalyse	35
2.4. Biomechanik	37
2.4.1. Biomechanische Tests	37
2.4.2. Mikro Finite Elemente Methode (μ FEM)	39
2.5. Statistik	40
3. Ergebnisse	41
3.1. Fraktur- und Probenstatus	41
3.2. Knochenmineraldichte	42
3.2.1. QCT	42
3.2.2. MDCT	43
3.2.3. μ CT	44
3.3. Strukturparameter	45
3.3.1. Calcanei	45
3.3.1.1. Deskriptiv (MDCT und μ CT)	45
3.3.1.2. Korrelationen (MDCT versus μ CT).....	46
3.3.2. Wirbelkörper	47
3.3.2.1. Deskriptiv (MDCT und μ CT)	47
3.3.2.2. Korrelationen (MDCT versus μ CT).....	48
3.4. Biomechanik	49
3.5. Strukturparametern versus vBMD	50

3.6. Korrelationen zur Biomechanik	51
3.6.1. Calcanei	51
3.6.1.1. singuläre Analysen	51
3.6.1.2. multivariate Analysen	52
3.6.2. Wirbelkörper	54
3.6.2.1. singuläre Analysen	54
3.6.2.2. multivariate Analysen	55
4. Diskussion	57
4.1. Studienziel (I)	57
4.1.1. Studiendesign	57
4.1.2. Ergebnisse	62
4.1.2.1. μ CT	62
4.1.2.2. MDCT	63
4.2. Studienziel (II)	68
4.2.1. Singuläre Korrelationen zu app. EM	68
4.2.2. Multivariate Regressionen zu app. EM	72
4.3. Limitierungen bei Material und Methoden	74
4.3.1. Größe der ROI und der Probenzylinder	74
4.3.2. Probenherstellung	75
4.3.3. Ausbleibende Bewegungsartefakte	75
4.3.4. Bildgebungsmodalität	76
4.3.5. Binarisierung	76
4.3.6. Uniaxiale Kompressionstest und μ FEM	77
4.4. Schlussfolgerung	78
5. Zusammenfassung	79
6. Literaturverzeichnis	82
Tabellenverzeichnis	90
Abbildungsverzeichnis	91
Abkürzungsverzeichnis	92
Lebenslauf	94
Publikationsliste	95
Selbständigkeitserklärung	96
Danksagung	97

1. Einleitung

1.1. Osteoporose

1.1.1. Definition der Osteoporose

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine verminderte Knochenmasse und eine beeinträchtigte Knochenmikroarchitektur charakterisiert ist. Eine erniedrigte Knochenstabilität und ein erhöhtes Frakturrisiko sind die Folge [1].

1.1.2. Epidemiologie

Alleine in Europa, den USA und Japan leiden Schätzungen zufolge 75 Millionen Menschen an Osteoporose [2]. Von den über 50jährigen wird statistisch gesehen jede dritte Frau und jeder fünfte Mann eine osteoporotische Fraktur erleiden [3-5]. Damit gehört die Osteoporose zu den häufigsten Krankheiten des höheren Lebensalters [6, 7].

Das Lebenszeitrisiko einer Hüft-, Radius- oder Wirbelfraktur beträgt etwa 40% und ist damit äquivalent zum Lebenszeitrisiko kardiovaskulärer Erkrankungen [8]. Für kaukasische Frauen ist das Risiko, eine Hüftfraktur zu erleiden, deutlich größer als das, an einem Mammakarzinom zu erkranken (ca. 17% versus ca. 11%) [9]. Gleichmaßen ist das Lebenszeitrisiko für Männer über 50 Jahren, eine manifeste Osteoporose zu entwickeln [5], vergleichbar mit dem, an einem Prostatakarzinom zu erkranken [10].

Mit steigendem Lebensalter nimmt die Inzidenz aller Manifestationsformen der Osteoporose exponentiell zu [11, 12]. So erhöht sich bei postmenopausalen Frauen die Osteoporoseprävalenz von ca. 7 % im Alter von 55 Jahren auf 19 % im Alter von 80 Jahren [13]. Dies ist angesichts der sich in unserer Gesellschaft entwickelnden demografischen Altersverschiebung in die zweite Lebenshälfte höchst relevant.

Nach den „UN World Population Prospects“ von 2008 wird sich in Europa die durchschnittliche Lebenserwartung bei Geburt von 73,8 (im Jahre 2000) auf voraussichtlich 81,5 Jahre (2050) anheben. Dann wird über ein Drittel der europäischen Bevölkerung über 60 Jahre alt sein (versus 20,3 % im Jahre 2000) [14]. Vor diesem Hintergrund wird die Prävalenz der Osteoporose stark ansteigen. Beispielsweise wird von einem weltweiten Inzidenzanstieg der Schenkelhalsfrakturen von 240 % (Frauen) bzw. 310 % (Männer) bis zum Jahr 2050 (Stand 1997) ausgegangen [15].

1.1.2.1. Volkswirtschaftlicher Einfluss

In Europa beliefen sich im Jahre 2000 die durch Osteoporose bedingten Kosten auf ca. 36 Milliarden Euro. Es ist davon auszugehen, dass es im Jahre 2050 etwa 76 Milliarden Euro, also mehr als das Doppelte, sein werden [16]. Bei Frauen über 45 Jahren führt die Osteoporose zu mehr Krankenhausbettentagen als andere so genannte Volkskrankheiten, inklusive Diabetes mellitus, Myokardinfarkten und Mammakarzinomen [17].

In einer retrospektiven Analyse von Routinedaten einer deutschen Krankenkasse kalkulierten Häussler et al. die der Osteoporose zuzuordnenden direkten Kosten in Deutschland 2003 auf 5,4 Milliarden Euro. Über die Hälfte dieser Kosten entfielen auf stationäre Aufenthalte und waren direkt mit Frakturen assoziiert. Es wurden jedoch nur etwa ein Fünftel der Osteoporosepatienten medikamentös behandelt. Häussler et al. schlussfolgerten, dass die Osteoporose in Deutschland unterdiagnostiziert und untertherapiert ist und eine bedeutende wirtschaftliche Belastung für das Gesundheitssystem darstellt [18].

1.1.3. Klinik

Vergleichbar mit anderen chronischen Stoffwechselerkrankungen wie z.B. dem Diabetes mellitus oder dem Bluthochdruck wird die Osteoporose in den häufigsten Fällen erst durch die Komplikation, in diesem Falle die Fraktur, klinisch auffällig. Frühsymptome vor dem Eintritt des Frakturereignisses, vornehmlich an Wirbelsäule, proximalem Femur und distalem Radius, gibt es nicht. In diesem Sinne wird von einer „stummen Epidemie“ geredet.

Darüber hinaus bleiben zentrale Frakturen, d.h. solche an unterer Brust- und Lendenwirbelsäule, nicht selten unerkannt. Sie treten häufig spontan schon bei geringfügiger Krafteinwirkung, z.B. beim Gehen, Stehen und sogar Liegen, als so genannter Sinterungsbruch auf und können mit lediglich unspezifischer Symptomatik, wie diffusen Schmerzen, Fehlhaltungen und Verspannungen einhergehen. Es wird davon ausgegangen, dass zwei von drei Wirbelkörperfrakturen undiagnostiziert bleiben [19].

Bei der körperlichen Untersuchung zeigt sich infolge des Zusammensackens der Wirbelkörper eine verminderte Körpergröße, die Kyphosierung der Brustwirbelsäule („Witwenbuckel“) und eine vorgewölbte Bauchdecke. Von dorsal ist das „Tannenbaumphänomen“, welches nach lateral kaudal verlaufene Hautfalten beschreibt, erkennbar. In extremen Fällen kann es zu äußerst schmerzhaftem Aufliegen des Rippenbogens auf den Beckenkamm kommen.

Die Lebensqualität der Patienten wird nicht nur durch physische Einschränkungen wie Immobilität und reduzierte Lungenfunktion [20], sondern auch durch den Verlust an Selbstwertgefühl, ein verändertes Körperbild und Depressionen [21, 22] gravierend herabgesetzt. Jede Wirbelkörperfraktur geht mit erhöhter Morbidität und Mortalität einher [23].

Hinzuzufügen ist, dass mit der initialen Wirbelkörperfraktur das Risiko für osteoporotische Folgefrakturen um den Faktor 4 bis 5 ansteigt und im weiteren Verlauf ein exponentieller Zuwachs zu beobachten ist. Ein Umstand, der mit dem Begriff „Frakturkaskade“ beschrieben wird [24].

Zu den peripheren oder extravertebralen Frakturen gehören solche an proximalem Humerus, proximalem Femur und distalem Radius. Vorausgehend ist meist ein inadäquates Trauma. Man spricht von einem *low energy* Trauma, d.h. einem Sturz aus dem Stand oder aus niedriger Höhe. Periphere Brüche gehen mit starker akuter Schmerzsymptomatik und ebenfalls mit körperlicher Einschränkung, Immobilität, Verlust der Eigenständigkeit und somit auch mit deutlicher Minderung der Lebensqualität einher. 40% der Patienten mit Schenkelhalsfraktur können ein Jahr nach Fraktur nicht selbstständig gehen und 60% sind auf fremde Hilfe angewiesen [25]. Wie die zentralen Frakturen gehen auch die peripheren mit einer erhöhten Mortalität einher [26]. So beträgt die 1-Jahres-Mortalitätsrate nach Schenkelhalsfrakturen 20% [27].

Der *disability-adjusted life years* (DALY) - Wert, ein konzeptioneller Wert zur Beurteilung des krankheitsbedingten Lebenszeitverlustes sowie der Beeinträchtigung der Lebensqualität, liegt für die Osteoporose über dem der rheumatoiden Arthritis und mit Ausnahme des Lungenkrebses über dem aller Tumorleiden [28].

1.1.3.1. Risikofaktoren

Die typische Osteoporosepatientin ist eine schlanke, kaukasische Frau höheren Alters mit sitzender Beschäftigung. Letzteres und damit eine ungenügende körperliche Aktivität bietet dem Knochen zu wenig physikalischen Aufbaustimulus und resultiert in einem erhöhten Frakturrisiko [29, 30]. Mangelernährung an Vitamin D und Kalzium bzw. ungenügende Sonnenexposition, in starker Ausprägung zu dem eigenständigen Krankheitsbild der Osteomalazie führend, wirken prädisponierend für eine Osteoporose [31]. Zudem wirken sich die Noxen Nikotin [32] und Alkohol [33] negativ auf die Knochenmassebilanz aus. Verschiedene Studien heben des Weiteren den Einfluss genetischer Faktoren und das Auftreten einer familiären Häufung hervor [34-36].

Für die individuelle Frakturrisikoeinschätzung im klinischen Alltag hat die WHO (*world health organisation*) eine online frei zugängliche Arbeitshilfe unter dem Namen *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX®) entwickelt. Unter Berücksichtigung von 11 Risikofaktoren und der in Doppellröntgenabsorptiometrie (DXA) (siehe 1.2.1.1.) gemessenen Knochenmineraldichte (BMD) (siehe 1.2.1.) des Patienten kann auf diese Weise dessen statistisches Zehnjahresrisiko, eine osteoporotische Fraktur zu erleiden, errechnet werden und eventuelle präventive Maßnahmen eingeleitet werden (Tab. 1) [37].

Kriterien	Antworten
1. Alter	in Jahren
2. Geschlecht	männlich/weiblich
3. Gewicht	in kg
4. Körpergröße	in cm
5. Vorausgegangene Fraktur	ja /nein
6. Hüftfraktur eines Elternteils	ja /nein
7. Gegenwärtiger Nikotinkonsum	ja /nein
8. Glukosteroideinnahme	ja /nein
9. Rheumatoide Arthritis	ja /nein
10. Sekundäre Osteoporose	ja /nein
11. Alkoholgenuss (3 Einheiten/Tag)	ja /nein
12. Femurhals-BMD im DXA	in g/cm ²

Tab. 1: Variablen des FRAX® Algorithmus

1.1.4. Pathogenese

Knochen besteht aus einer organischen und einer anorganischen Phase (30% bzw. 70% der Gesamtknochenmasse). Neben Proteoglykanen und Glykoproteinen ist das Kollagen Typ I mit ca. 95 % der Hauptbestandteil der organischen Komponente. Die anorganische Phase stellt den mineralischen Anteil des Knochens und besteht aus Hydroxylapatit ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$), einem Calciumphosphat. Die starke Bindung der Apatitkristalle an die Kollagenfasern macht Knochen zu einem hochbelastbaren, festen, aber gleichzeitig flexiblen Material. Hydroxylapatit bewirkt die Druckfestigkeit und Steifigkeit, das Kollagen die Zugfestigkeit der Knochen.

Im Falle der Osteoporose handelt es sich um einen Knochenmasseverlust, der beide Phasen gleichermaßen betrifft [38]. Pathologien, die sich vorrangig auf einen Anteil erstrecken, wie beispielsweise die Osteomalazie (vorwiegend Verringerung des mineralischen Anteils), werden von der Osteoporose abgegrenzt.

Physiologisch unterliegt der Knochen zeitlebens einer kontinuierlichen Regeneration, dem so genannten *Remodeling*, ein Prozess, welcher der Optimierung der mechanischen Knocheneigenschaften dient. Hierbei wird alte Knochenmasse durch Osteoklasten abgebaut, während durch Osteoblasten neue Knochenmasse aufgebaut und später mineralisiert wird. Eine Vielzahl von Mechanismen (regulierende Hormone, Interleukine etc.) kontrollieren dieses fein adjustierte Gleichgewicht zwischen Knochenresorption und –formation. Dysbalancen dieser Kontrollfaktoren können zu vermehrtem Abbau bzw. vermindertem Aufbau des Knochens führen und einen Verlust der Gesamtknochenmasse nach sich ziehen. Besonders anfällig ist hierbei spongiöser Knochen, da dessen trabekuläre Struktur eine besonders große Oberfläche und damit einhergehend eine große Umbaudynamik aufweist.

Die Auswirkung eines Knochenmasseverlustes auf den Patienten ist von der maximalen, in den ersten 3 Lebensdekaden aufgebauten Gesamtknochenmasse, also dem Ausgangswert, abhängig. Diese „*peak bone mass*“ wird zum Ende der Wachstumsphase erreicht. Physiologisch nimmt danach die Knochenmasse, abhängig von Geschlecht, Genetik und anderen Einflussfaktoren (siehe Tab. 1) um etwa 0,5% pro Jahr ab [39]. Pathodynamisch ließe sich somit die Osteoporose als ein beschleunigter Knochenmasseverlust beschreiben.

Es wird die primäre von der sekundären Osteoporose unterschieden.

1.1.4.1. Primäre Osteoporose

Die primäre Osteoporose ist die weitaus häufigste Form der Osteoporose. Es wird zwischen Typ I und Typ II unterschieden.

Typ I

Den größeren Anteil stellt Typ I, die postmenopausale Osteoporose. Da das weibliche Sexualhormon Östrogen die osteoklastische Aktivität hemmt, zieht der menopausale Östrogenabfall eine erhöhte Knochenresorption nach sich. Der zeitweilige Anstieg des Serumkalziums führt konsekutiv zu einem Parathormonabfall, was wiederum Kalziurie und, durch Calcitriol gesteuert, eine verminderte intestinale Kalziumabsorption zur Folge hat. Die Kalziumbilanz wird negativ und trägt zusätzlich zum Masseverlust des Knochens bei (Abb. 1). Diese Phase des „*high turnover*“, d.h. einer stärkeren Knochenresorption als Knochenformation, dauert im Allgemeinen 5 - 8 Jahre nach Eintritt der Menopause an.

Obwohl die postmenopausale Osteoporose streng genommen ursächlich sekundär hypogonadal ist, wird sie in den meisten Lehrbüchern der primären Osteoporose zugerechnet, da zwar jede Frau das Klimakterium durchläuft und somit einen Östrogenabfall erfährt, jedoch nur einige Osteoporose entwickeln.

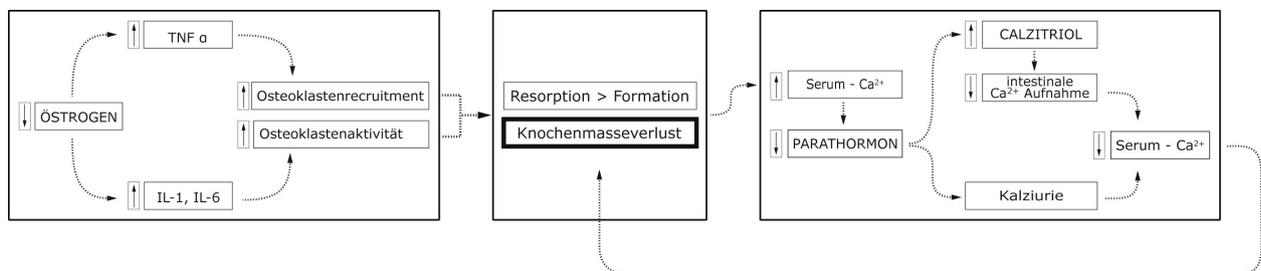


Abb. 1: Pathomechanismus der postmenopausalen Osteoporose

Quelle: eigene Abbildung

Typ II

Als Typ II Osteoporose wird die senile Osteoporose bezeichnet. Sie betrifft Spongiosa und Kompakta in gleicher Weise und führt häufig zu Schenkelhalsfrakturen. Es handelt sich um die physiologische Altersatrophie des Knochens, welche durch eine verminderte Osteoblastenaktivität, d.h. ein „*low turnover*“, charakterisiert ist. Sie ist um die achte Lebensdekade zu determinieren.

Ebenfalls zur primären Osteoporose zählen die seltene ideopathische Osteoporose junger Menschen bzw. die juvenile Osteoporose.

Die Diagnose der primären Osteoporose sollte unter Ausschluss anderer Grunderkrankungen, welche osteoporotische Knochen verursachen können, gestellt werden.

1.1.4.2. Sekundäre Osteoporose

In 5-10% der Fälle geht die Osteoporose mit anderen Grunderkrankungen einher. An erster Stelle sind hier verschiedene Endokrinopathien zu nennen, die negative Auswirkungen auf das Knochenremodeling haben. Hierzu gehören unter anderem Hyperparathyreoidismus, Hypogonadismus, Hyperkortisolismus, Hyperprolaktinämie, Hypothyreose. Auch die längerfristige Einnahme von Medikamenten, z.B. von systemisch angewendeten Glukokortikoiden, Antiepileptika, Zytostatika und Heparin, kann den Knochenmetabolismus stören. Des Weiteren sind gastroenterologische Erkrankungen, Malassimilation und Malnutrition, aber auch Neoplasien, wie z.B. Plasmozytome oder Non-Hodgkin-Lymphome, zu erwähnen.

1.2. Diagnostik

Im Mittelpunkt der Osteoporosediagnostik steht, abgesehen von der Erhebung des Frakturstatus, die individuelle Festigkeit des Knochens. Diese Größe umfasst Knochendichte und Knochenqualität, wobei letzterer Parameter als Surrogat für Knochenarchitektur, Knochenumbaurate, Knochenschädigung und -mineralisation zu verstehen ist [40].

1.2.1. Osteodensitometrie

Die von der WHO veröffentlichte, derzeit gültige operationale Definition der Osteoporose basiert auf der Messung der Knochendichte des Patienten. Zielsetzung ist die Abschätzung des individuellen Frakturrisikos und die damit verbundenen Empfehlungen zu therapeutischen Maßnahmen.

Der so genannte T-Wert gibt die Standardabweichung (SD) der mittels DXA (siehe 1.2.1.1.) gemessenen Knochenmineraldichte (*bone mineral density*; BMD) zur durchschnittlichen Knochenmineraldichte eines Vergleichskollektivs (junge, gesunde Erwachsene des gleichen Geschlechts) an. Die diagnostische Einteilung des T-Wertes ist in Tabelle 2 dargestellt. Als physiologisch ist eine Knochendichte mit einer $SD > -1$ einzustufen. Zwischen einer Standardabweichung von -1 und $-2,5$ SD wird von Osteopenie oder erniedrigter Knochendichte gesprochen. Eine Abweichung von $< -2,5$ SD definiert Osteoporose. Bei eingetretenen niedrigtraumatischen Frakturen ist von einer manifesten Osteoporose die Rede.

Diese Einteilung bezieht sich auf postmenopausale Frauen, wird jedoch auf Männer über 50 Jahre übertragen. Sie gilt erst nach Ausschluss anderer Erkrankungen, die mit einer Minderung des Knochenmineralgehalts einhergehen können (Osteomalazie etc.).

Kategorie	T-Wert
Normal	> -1 SD
Osteopenie	-1 bis $-2,5$ SD
Osteoporose	$< -2,5$ SD
Manifeste Osteoporose	$< -2,5$ SD plus Fragilitätsfraktur/en

Tab. 2: T-Wert, Operationale Definition der Osteoporose (WHO)

Biomechanische *ex vivo* Studien an humanem Knochenmaterial zeigten gute Korrelationen zwischen BMD und Knochenfestigkeit. So konnte die BMD etwa 60 - 74% der Variabilität der Knochenstabilität prognostizieren [41-45].

1.2.1.1. Doppelröntgenabsorptiometrie (DXA)

Die DXA (Doppelröntgenabsorptiometrie; *dual-energy x-ray absorptiometry*) ist das klinisch etablierte Osteodensitometrieverfahren der Wahl und als alleinige Referenzmethode zur Diagnose der Osteoporose durch die WHO, die International Osteoporosis Foundation (IOF) und den DVO (Dachverband deutschsprachiger wissenschaftlicher Fachgesellschaften für Osteologie) anerkannt. Sie ist durch eine hohe Präzision (1 - 2 %) und Richtigkeit (4 - 8 %) gekennzeichnet [46] und bedarf lediglich geringer Dosen ionisierender Strahlen (1 – 6 μSv) [47].

In der Regel werden die Messungen an den Lendenwirbelkörpern L1 – L4 und am proximalen Femur durchgeführt (Abb. 2) . Es wird Röntgenstrahlung zweier unterschiedlicher Energiemaxima eingesetzt und somit für jeden Messpunkt bzw. jede im Bild erfasste Struktur zwei Schwächungswerte registriert. Unter Einbeziehung der jeweiligen Schwächungscharakteristika kann so zwischen verschiedenen Geweben und Materialien bzw. ihren Dichten unterschieden werden.

Da das DXA-Verfahren keine Informationen über die dreidimensionale Geometrie des Messobjekts liefert, handelt es sich hierbei nicht um Dichtewerte im physikalischen Sinne (g/cm^3), sondern um eine flächenprojizierte Masse (g/cm^2). Die Knochengröße stellt somit einen Störfaktor dieser Technik dar. Die BMD mittels DXA wird an großen Knochen zu hoch und an kleinen Knochen zu niedrig eingeschätzt. Ebenfalls nachteilig wirkt sich aus, dass es sich um ein projektives Verfahren handelt, wodurch Kompakta und Spongiosa nicht separat beurteilt werden können. Auch Überlagerungen durch degenerative osteoarthrotische Veränderungen [48] oder Gefäßverkalkungen an z.B. der Aorta [49] erhöhen die Knochenmineraldichte artifiziell und führen somit zu falsch negativen Diagnosen der Osteoporose.

Die periphere DXA (pDXA) an Calcaneus oder distalem Radius bietet eine einfache und schnelle Möglichkeit der BMD-Messung mit geringerer Strahlenbelastung. Da der prognostische Wert hinsichtlich zentraler Frakturen jedoch eingeschränkt ist und das periphere Skelett geringer auf antiosteoporotische Pharmaka anspricht [50], bleibt die Bedeutung der pDXA im klinischen Alltag gering.

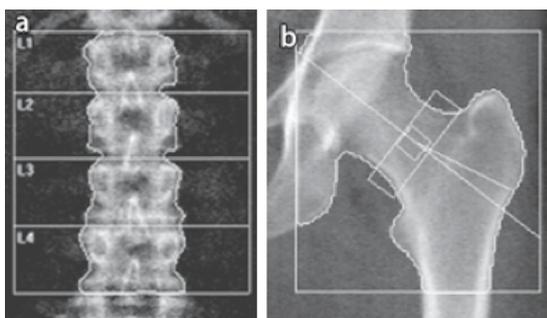


Abb. 2: DXA an L1 bis L4 und proximalem Femur;
Quelle: modifiziert aus [50]

1.2.1.2. Quantitative Computertomographie (QCT)

Die QCT bietet eine selektive und tomografische Messtechnik der BMD. Es wird die Abschwächung der Röntgenstrahlung bei Durchtritt durch das Gewebe innerhalb eines ausgewählten Bereiches (*region of interest*, ROI) überlagerungsfrei erfasst und ausgewertet. Somit können Variablen, die das Messergebnis verzerren, wie z.B. ossäre und extraossäre Kalzifikationen, ausgeschlossen werden. Die Möglichkeit der separaten Auswertung von kompaktem und trabekulärem Knochen ist für das Therapiemonitoring von Bedeutung, da beide Knochenentitäten unterschiedlich stark auf Pharmaka ansprechen. Durch den um ein vielfaches größeren Knochenmetabolismus der Spongiosa stellt die selektive Messung dieser darüber hinaus einen empfindlichen Indikator für frühen Knochenmasseverlust dar. Als weiterer Vorteil handelt es sich bei der, mittels eines Referenzphantoms (siehe Abb. 3) im QCT ermittelten, BMD um einen volumenbasierten Dichtewert (g/cm^3), welcher somit unabhängig von der Größe des Knochens ist.

Die periphere quantitative Computertomographie (pQCT) zur Dichtemessung an Radius und Calcaneus arbeitet ähnlich der DXA mit geringen Strahlendosen von 1-3 μSv , unterliegt jedoch den gleichen Limitationen wie die pDXA. Zentrale QCT-Messungen sind mit größerer Strahlenbelastung für den Patienten verbunden (ca. 60 μSv). Diese ist jedoch weiterhin wesentlich geringer als die durch die Röntgenübersicht der Wirbelsäule (1,3 – 2,6 mSv) entstehende Strahlenbelastung, welche für die Erhebung des Frakturstatus im Allgemeinen ebenfalls Bestandteil der klinischen Diagnostik ist.

Verschiedene Querschnittsstudien belegen die Überlegenheit der QCT gegenüber der DXA bei der Differenzierung von Patienten mit und ohne osteoporotische Frakturen [51, 52]. Bisher ist aber nur die DXA-Messung an der Lendenwirbelsäule und am proximalem Femur an durch pharmakologische Studien belegte Therapieeffizienz angebunden [53]. Vor Beginn einer Therapie ist daher, gemäß der DVO-Leitlinien, die BMD-Messung mittels DXA bis auf Ausnahmen nicht ersetzbar. Um doppelte apparative Diagnostik zu vermeiden, wird daher die DXA als generelles Standardverfahren zur Knochenmineraldichtemessung empfohlen.

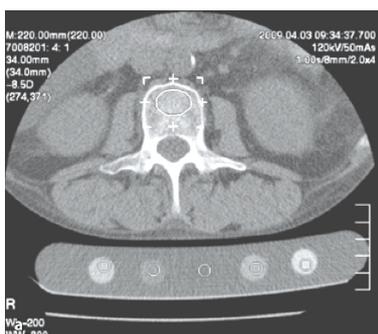


Abb. 3: QCT-Messung

Dichtemessung per ovaler ROI im anterioren Markraum des Wirbels; Kalibrierung mittels ROI in fünf Hydroxylapatit-Kernen unterschiedlicher Dichten im Phantom (2.3.2.); Quelle: modifiziert aus [50]

1.2.1.3. Quantitativer Ultraschall (QUS)

Der QUS stellt die preiswerteste, zugänglichste und darüber hinaus nicht-ionisierende osteodensitometrische Technik.

QUS ist jedoch keine bildgebende Methode im eigentlichen Sinne, sondern wird als so genanntes „parametrisches“ Verfahren gewertet. Dies bedeutet, dass die Messergebnisse der sonographischen Untersuchung keine morphologischen Charakteristika des Knochens wiedergeben, sondern die Wechselwirkung zwischen Schallwelle und Knochen quantifizieren. Hierbei sind Mineralgehalt und Knochenstruktur bzw. -verteilung bestimmende Faktoren der akustischen Eigenschaften des Knochens. Gemessen werden Schallgeschwindigkeit („*speed of sound*“, SOS) und die frequenzabhängige Schallabschwächung („*broadband ultrasound attenuation*“, BUA).

Verschiedene Studien dokumentieren die gute Vorhersagekraft des QUS für osteoporotische Frakturen [54-56]. In der multizentrisch angelegten OPUS (osteoporosis and ultrasound) - Studie zeigte sich der SOS-Wert gemessen am Calcaneus am geeignetsten, um das Frakturrisiko bei Frauen zu prognostizieren [13].

Der QUS kann jedoch nur deutlich eingeschränkt zur Verlaufskontrolle bei Therapien eingesetzt werden, da Veränderungen des trabekulären und kortikalen Knochens im kurzfristigen Verlauf nicht gut zu differenzieren sind [57]. Entsprechend der Leitlinien des DVO gilt der QUS somit nicht als Standarduntersuchung, kann aber den Verdacht auf Osteoporose erhärten und weiterführende Diagnostik begründen.

1.2.2. Trabekuläre Knochenanalyse

Die rein quantitative Evaluation der Knochenmineraldichte ist, trotz klinischer Etabliertheit, limitiert und kann die Knochenfestigkeit nicht ausreichend erklären [58, 59].

Siris et al. stellten fest, dass 82 % der postmenopausalen Frauen mit typischen osteoporotischen Frakturen nur eine BMD im osteopenischen Bereich vorwiesen [60]. Andere longitudinale Studien zeigten, dass eine Abnahme des Frakturrisikos unter Therapie nur in Teilen mit einem Anstieg der BMD erklärt werden konnte [61-65] und Ammann et al. erkannten im Tierversuch signifikante Veränderungen in der Knochenfestigkeit nach einer Ovariectomie, noch bevor es zu einem BMD-Abfall kam [66].

Angelehnt an das Prinzip des Brückenbaus, welcher auf imposante Art und Weise vor Augen führt, dass die statische und dynamische Festigkeit einer Struktur nicht nur auf die Dichte eines Materials, sondern auch auf dessen räumliche Anordnung zurückzuführen ist, ist die radiologische Analyse der trabekulären Knochenstruktur Gegenstand der Forschung. Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass eine Evaluation der Knochenqualität, d.h. der Morphologie und Mikroarchitektur, bedeutend zur prognostischen Einschätzung der Knochenfestigkeit beiträgt [67-75].

So zeigten Mundinger et al. in einem Kollektiv aus 71 größtenteils postmenopausalen Frauen, dass morphometrische Parameter aus hochauflösenden Computertomographien der Lendenwirbelsäule nicht nur zwischen Frauen mit und ohne erniedrigter BMD differenzieren konnten, sondern auch innerhalb der Gruppe mit niedriger BMD zwischen Frauen mit und ohne osteoporotischer Fraktur [73]. Gordon et al. konnten in einer Studie an 9 extrahierten Radii 50 % der Variabilität der in biomechanischen Tests festgestellten Knochenfestigkeit durch die BMD und weitere 25 – 30% durch Parameter, welche die Markräume zwischen den Trabekeln quantifizieren, erklären [75].

Für die *in vitro* Darstellung des Trabekelwerkes steht die Mikro Computertomographie (μ CT) zur Verfügung, welche aufgrund einer sehr hohen Auflösung vielfach als Referenzstandard dient. Klinisch anwendbare *in vivo* Systeme stellen die hochauflösende Computertomographie (CT), die hochauflösende Magnetresonanztomographie (MRT) und die hochauflösende periphere QCT (HR-pQCT) dar.

Aus den Datensätzen dieser Bildgebungen lassen sich, als Äquivalent zur Knochenmorphologie, Struktur- bzw. Texturparameter errechnen. Bei der Strukturanalyse handelt es sich um quantitative Pixelevaluierungen im binarisierten Bild, welche die Trabekel­eigenschaften (Anzahl, Dicke, Abstand, Masse) wiedergeben. Texturanalysen werden dagegen ohne Informationsverlust im Graustufenbild durchgeführt und erfassen Muster, Anisotropie bzw. fraktale Eigenschaften der Oberfläche jedes Schnittbilds [76].

Angesichts einer mittleren Trabekeldicke von 50 - 200 μm [77] ist eine hohe räumliche Auflösung die wichtigste Voraussetzung für eine adäquate bildgebende Messtechnik zur Bewertung der Knochenmikroarchitektur.

1.2.2.1. Histomorphometrie

Die Histomorphometrie ist ein invasives und zeitaufwendiges, jedoch hoch präzises mikroskopisches Verfahren zur Quantifizierung der trabekulären Mikroarchitektur. Sie gilt bis heute als „Goldstandard“ für neuere automatisierte bildgebende Messtechniken.

Bei einer Präparatdicke von 6 -7 μm wird die Knochenstruktur der zumeist iliakalen Biopsien anhand eines das Sichtfeld überlagernden Rasters analysiert. Eine standardisierte Nomenklatur der möglichen zu ermittelnden Parameter wurde 1988 von Parfitt et al. (im Auftrag der American Society of Bone and Mineral Research) veröffentlicht [78]. Zu den gebräuchlichsten Parametern gehört der prozentuale Anteil des mineralisierten Knochens am Gesamtknochenvolumen (bone volume/ total volume; BV/TV), die Anzahl der Knochen­trabekel pro Millimeter (trabecular number; Tb.N), die Dicke der Trabekel (trabecular thickness; Tb.Th) und der Abstand zwischen den Trabekeln in Millimetern (trabecular separation; Tb.Sp). Gleichnamige Strukturparameter der Schnittbilddiagnostik basieren auf diesen histomorphometrischen Definitionen.

Die Ergebnisse der Histomorphometrie hängen in großem Maße ab von der Erfahrung des Entnehmers der Biopsie und des quantifizierenden Pathologen. Eine unzulängliche Reproduzierbarkeit und die daraus folgende Ermangelung an Referenzwerten stellen neben der Invasivität dieser Technik die größten Nachteile dar. [79]

1.2.2.2. Computertomographie (CT)

Mikro Computertomographie (μ CT)

Die μ CT stellt das erste, nicht-destruktive Verfahren zur Darstellung der „realen“ trabekulären Struktur. Es kann eine isotrope Auflösung von bis zu 5 μ m erreicht werden, wodurch eine detailgetreue Abbildung und Evaluierung des Trabekelwerkes zu erwarten ist (Abb. 4).

In verschiedenen Studien hat sich die Strukturanalyse mittels μ CT in Korrelation zu biomechanischen Eigenschaften des Knochens bzw. klinischen Parametern bewiesen [80, 81]. Auf Basis der guten Korrelationen zwischen μ CT und Histomorphometrie kann die μ CT daher als Referenzstandard für die Beurteilung von anderen Bildgebungsverfahren genutzt werden [82, 83].

Die μ CT beschränkt sich allerdings, aufgrund der starken Radiation, limitierter Probengröße und langer Messzeit, auf die *in vitro* Bildgebung von Biopsien.

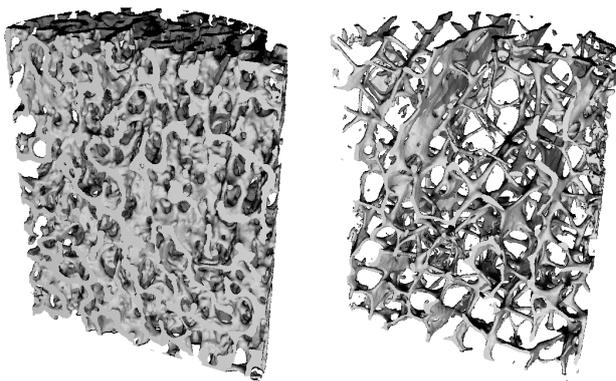


Abb. 4: normales und osteoporotisches Trabekelwerk im μ CT
dreidimensionale Rekonstruktion der μ CT-Datensätze bei $16 \times 16 \times 16 \mu\text{m}^3$;
Quelle: eigene Abbildung

Hochauflösende periphere quantitative CT (HR-pQCT)

Die HR-pQCT bietet ein hochauflösendes Verfahren mit geringer Strahlenbelastung und geringem apparativen Aufwand. Bei isotropen Auflösungen von bis zu $82 \times 82 \times 82 \mu\text{m}^3$ wird sie als *in vivo* „Goldstandard“ erachtet.

In verschiedenen Studien konnten mittels in der HR-pQCT gemessenen Strukturparametern zwischen Patienten mit und ohne osteoporotische Frakturen, aber mit ähnlicher Flächen-BMD, unterschieden werden [84-86].

Die Patienten sind einer vergleichsweise geringen Strahlendosis von $3 \mu\text{Sv}$, in etwa der Hälfte der atmosphärischen Strahlung eines Tages, ausgesetzt.

Als Nachteil sind die ausschließliche Anwendung auf peripheren Skelettloci (z.B. distaler Radius, distale Tibia) und die Limitierung auf wenige radiologische Zentren zu nennen.

Multi Detektor Computertomographie (MDCT)

Für die *in vivo* Evaluation der Knochenstruktur an zentralen Skelettloci (Wirbelsäule und proximaler Femur) stellt die MDCT ein zukunftsweisendes tomographisches Bildgebungsverfahren dar. Sie ist in vielen klinischen Zentren zugänglich und mit geringer Aufnahmezeit und wenig Bewegungsartefakten verbunden.

Derzeit können Auflösungen von bis zu $200 \mu\text{m}$ bei einer Schichtdicke von etwa $500 \mu\text{m}$ erreicht werden [87]. Obwohl dies über der Größenordnung der durchschnittlichen Dicke eines Trabekels liegt, konnten Bauer et al. gute Korrelationen von MDCT-Strukturmesswerten zur „realen“ trabekulären Struktur, gemessen am μCT , aufzeigen [88]. Ito et al. demonstrierten, dass die im MDCT ermittelte Mikroarchitektur der Wirbelsäule besser zwischen Patienten mit und ohne osteoporotische Frakturen unterschied als die im DXA ermittelte BMD [71].

Die klinische Anwendbarkeit von MDCT-Bildgebungen am zentralen Skelett ist dabei jedoch durch die benötigte Strahlung limitiert. Während einerseits die Auflösung aufgrund der Weichteilhemmung durch umgebendes Bindegewebe beeinträchtigt ist, besteht andererseits das Risiko aktinischer Schäden benachbarter Organe. So entspricht die durchschnittliche Strahlendosis einer MDCT-Bildgebung der Lendenwirbelsäule mit etwa 3 mSv ca. 1,5 Jahren atmosphärischer Strahlung.

1.2.2.3. Magnetresonanztomographie (MRT)

Im nicht ionisierenden tomografischen Bildgebungsverfahren MRT wird das Trabekelwerk indirekt durch die Darstellung des umgebenden, beim relevanten Patientenkollektiv T1/T2w-hyperintensen (weil weitestgehend verfetteten = gelben) Knochenmarks visualisiert. Die Knochensubstanz selbst erscheint, aufgrund des geringen Wasseranteils und einer sehr kurzen Querrelaxationszeit T1/T2w-hypointens.

Ein Großteil der *in vivo* Studien zur Quantifizierung der Trabekelstruktur mittels MRT wurden am peripheren Skelett (distaler Tibia, distalem Radius, Calcaneus) durchgeführt. Hier sind kleine Oberflächenspulen suffizient. Darüber hinaus führen hohe Trabekelzahlen und gelbes Knochenmark, welches einen hohen Kontrast von Knochen zu Knochenmark garantiert, zu guten Bildgebungsvoraussetzungen.

Die Bildgebung an zentralen Skelettloci bleibt jedoch durch das kleinere Signal-Rausch-Verhältnis (*signal to noise ratio*; SNR) und geringere Ortsauflösungen limitiert. Darüber hinaus bietet das weiterhin hämatopoetische, T1w-hypointense Knochenmark hier lediglich geringen Kontrast zum Trabekelwerk.

Tomographen mit höheren Feldstärken von 3 bzw. 7 Tesla (T) können das SNR und damit auch die Auflösung deutlich verbessern [89, 90]. Durch rapide technische Erneuerungen rückt so die Quantifizierbarkeit der trabekulären Mikroarchitektur mittels MRT in greifbare Nähe.

Derzeit sind am peripheren Skelett *in vivo* Ortsauflösungen in der Größenordnung der Trabekeldiameter möglich (Auflösung: 100 – 150 μm und Schichtdicke: 300 bis 1000 μm) [91-93]. Dabei bleibt die Analyse der Trabekelstruktur durch den so genannten *partial-volume-effect*, verursacht durch Pixel, die sowohl auf Knochen als auch Knochenmark entfallen, beeinflusst.

Dennoch konnten hoch signifikante Korrelationen zwischen Strukturparametern aus *in vitro* MRT bei 3T und μCT -Referenzparametern ermittelt werden [93]. In pharmakologischen Studien konnten MRT-Strukturparameter die Veränderungen unter anti-resoptiver Therapie besser widerspiegeln als die BMD [94-96]. Im Vergleich zwischen CT- und MRT-Ganzkörpersystemen erlangten Link et al. leicht bessere Korrelationen der im MRT gemessenen trabekulären Strukturparameter zum Referenzstandard [97].

Unter klinischen Gesichtspunkten ist die ausbleibende Strahlenbelastung als bedeutender Vorteil der MRT zu werten. Dem stehen ein großer apparativer Aufwand, hohe Kosten und eine lange Aufnahmezeit entgegen. Letzteres führt darüber hinaus zu erhöhter Anfälligkeit gegenüber Bewegungsartefakten.

Kontraindikationen, wie Herzschrittmacher und andere metallene Implantate, aber auch Klaustrophobie schließen zudem ganze Patientengruppen von der MR-Bildgebung aus.

1.2.3. Projektionsradiographie

Zur Basisdiagnostik bei Verdacht auf vertebrale Sinterungsfrakturen gehört, gemäß der DVO [53], die Projektionsradiographie thorakolumbaler Wirbelsäulenabschnitte in zwei Ebenen. Frakturierte Wirbelkörper sind im sagittalen Strahlengang als so genannte Keil-, Fisch- oder Flachwirbel erkennbar. Die in dieser Arbeit zur Identifikation und Klassifikation der Frakturen verwendete semiquantitative Methode nach Genant et al. ist in 2.3.1. beschrieben.

Angesichts des bereits erwähnten exponentiellen Risikozuwachses für Folgefrakturen nach jeder aufgetretenen Fraktur ist die Identifizierung von Wirbelkörperbrüchen von großer klinischer und epidemiologischer Bedeutung. Delmas et al. zeigten, dass die Prävalenz vertebraler Frakturen der stärkste Prädiktor für nachfolgende osteoporotische und nichtosteoporotische Frakturen ist [98].

Zur Früherkennung der Osteoporose vor Eintritt einer Fraktur ist die konventionelle Projektionsradiographie allerdings ungeeignet. Erkennbar sind zwar morphologische Veränderungen des Skeletts, wie erhöhte Strahlentransparenz, Rarefizierung und Vertikalisierung der Trabekelstruktur und Rahmenwirbelbildung. Eine Demineralisierung ist jedoch erst bei einem Knochendichteverlust von etwa 30% nachweisbar [99].

1.3. Ziele dieser Studie

Die systemische Knochenstoffwechselerkrankung Osteoporose gilt als eine der häufigsten Erkrankungen im höheren Lebensalter. Besonders angesichts der demografischen Verschiebung der Alterspyramide in die zweite Lebenshälfte, stellt die Osteoporose eine bedeutende wirtschaftliche Belastung für das Gesundheitssystem dar. Die Früherkennung von Patienten mit erhöhtem Frakturrisiko noch vor dem ersten Frakturereignis und ein quantifizierbares Therapiemonitoring sind von wesentlicher Bedeutung.

Derzeitiger diagnostischer Standard ist die Osteodensitometrie, basierend auf der nahe liegenden inversen Beziehung zwischen Knochenmineraldichte und erhöhtem Frakturrisiko. Es zeigt sich jedoch, dass die quantitative Evaluation der Knochendichte die Knochenstärke nicht ausreichend erklären kann. Die Mikroarchitektur, d.h. die räumliche Anordnung der Masse, hat ebenfalls maßgeblichen Einfluss auf die Festigkeit des Knochens.

Im Interesse der Forschung steht daher derzeit die quantitative Analyse der Knochenstruktur mittels verschiedener Bildgebungsmodalitäten und deren diagnostischer Wert für die Beurteilung der Knochenqualität. Oberste patientenorientierte, diagnostische Priorität sollte dabei die Anwendbarkeit im klinischen Alltag sein. Unter diesem Aspekt wird in vorliegender Studie die Computertomographie als bildgebende Modalität verwendet und ein *in situ* Studienmodell entwickelt, welches die Messung an Patienten mittels unfixierter intakter Körperspender simuliert.

Zur Determinierung der gemessenen Werte wird die μ CT als Referenzstandard herangezogen. Die Aussagekraft der Messwerte zu biomechanischen Eigenschaften des Knochens wird durch Korrelation zum Elastizitätsmodul quantifiziert und in Relation zur Aussagekraft der BMD gestellt.

Zusammenfassend sind die Ziele dieser Studie:

- (I) Die Evaluation der Durchführbarkeit bzw. der Präzision der Knochenstrukturanalyse mittels MDCT im *in situ* Setup im Vergleich zum Referenzstandard μ CT
- (II) Die Korrelation trabekulärer Parameter aus MDCT und μ CT zur biomechanischen Knochenfestigkeit im Vergleich zur BMD

2. Material und Methoden

Zum besseren Verständnis ist der methodische Ablauf dieser Studie in Abbildung 5 grafisch dargestellt.

2.1. Voraussetzungen

Diese Studie wurde durch den Ethikausschuss der medizinischen Fakultät der Charité Berlin bewilligt (Antragsnummer EA1/062/08, als Kopie angehängt).

Die Arbeit wurde durch die Elsbeth Bonhoff Stiftung, einer unabhängigen gemeinnützigen Stiftung bürgerlichen Rechts zur Förderung der Osteoporose-Forschung in Deutschland, unterstützt (Zuwendung Nr.28).

Alle Körperspender haben vor Ihrem Tod schriftlich zugestimmt, ihren Körper nach ihrem Ableben dem Institut für Anatomie, Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte, zu wissenschaftlichen Zwecken zur Verfügung zu stellen.

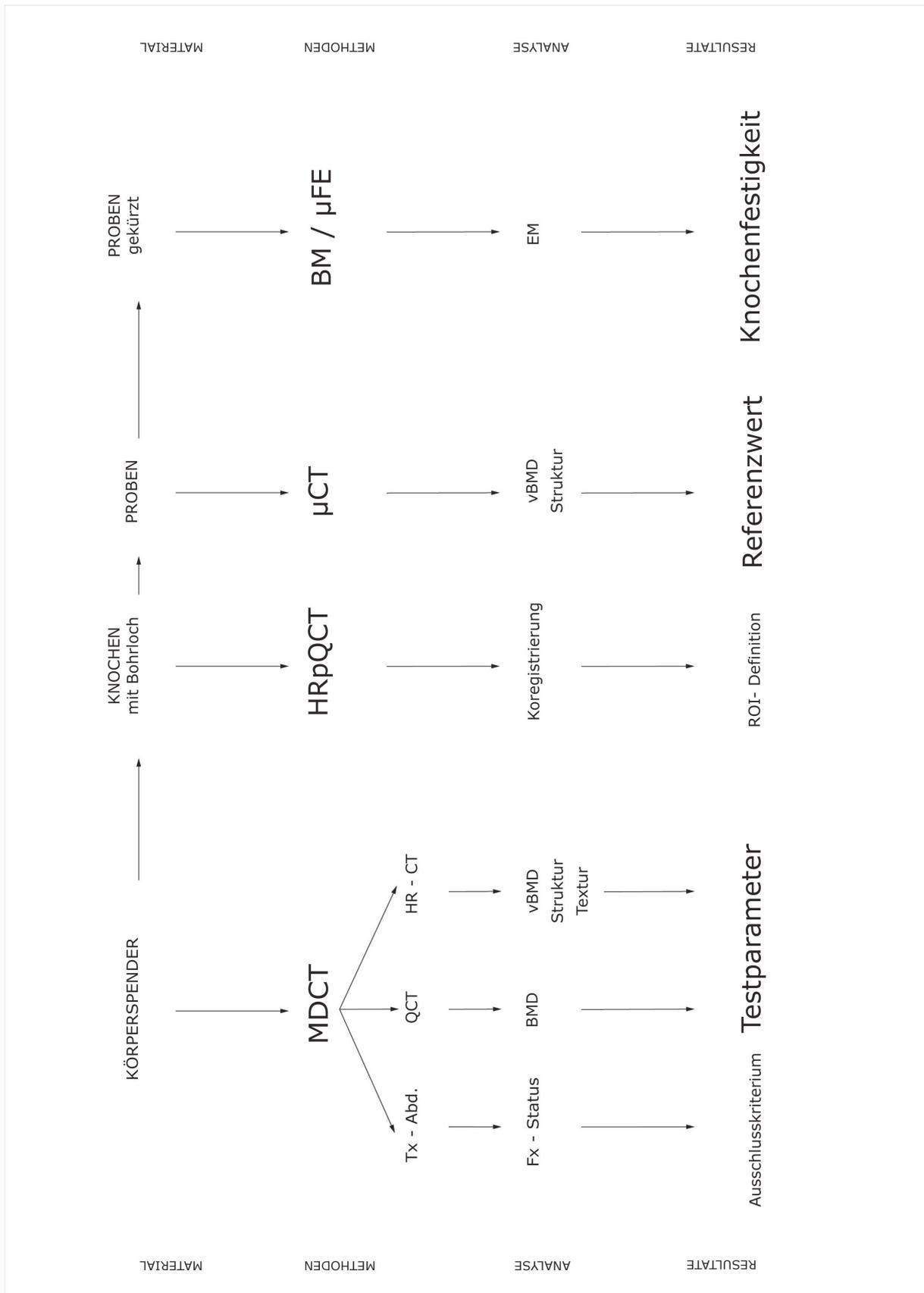


Abb. 5: Flussdiagramm
 methodischer Ablauf vorliegender Studie;
 Quelle: eigene Abbildung

2.1.1. Kollektiv

Das Kollektiv umfasst 15 menschliche Leichname, welche prospektiv im Zeitraum zwischen Juli und November 2007 durch das Institut für Anatomie der Charité zur Verfügung gestellt wurden. Fünf Körperspender waren männlichen und zehn weiblichen Geschlechts. Das durchschnittliche Alter bei Eintritt des Todes betrug 86 Jahre (Altersspanne von 67 bis 102 Jahre).

Todesursachen und Vordiagnosen wurden durch Einsicht in Totenschein und Krankenakte erfasst. Acht Spender verstarben an kardiovaskulären Erkrankungen, drei an einer Pneumonie, einer an einem Schlaganfall und ein Spender an einer cerebralen Tumorerkrankung. Von zwei Körperspendern blieb die Todesursache unbekannt (siehe Tab. 3).

Spender	Geschlecht	Alter	Todesursache
1	weiblich	90	HKE*
2	männlich	91	HKE*
3	weiblich	91	Unbekannt
4	männlich	77	HKE*
5	weiblich	89	Pneumonie
6	weiblich	80	HKE*
7	männlich	67	HKE*
8	weiblich	77	Pneumonie
9	männlich	99	HKE*
10	weiblich	86	HKE*
11	männlich	76	Cerebraler Tumor
12	weiblich	88	Pneumonie
13	weiblich	88	Unbekannt
14	weiblich	102	HKE*
15	weiblich	88	Schlaganfall

Tab. 3: Kollektiv

Geschlecht, Alter und Todesursache der Körperspender, wie im Totenschein angegeben (* HKE: Herz-Kreislauf-Erkrankung)

2.1.2. Probenherstellung

Knochenentnahme

Nach Durchführung der *in situ* Ganzkörper-Computertomographien (siehe 2.2.1.) wurden die Leichname in Formalin fixiert und für die folgenden *ex situ* Messungen beide Calcanei und die Lendenwirbel L1 bis L3 entnommen.

Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien für weitere Messungen bzw. Auswertungen der Proben waren Frakturen und osteolytische bzw. primär degenerative Knochenerkrankungen. Insgesamt wurden 12 einzelne Lendenwirbelkörper aufgrund von im MDCT ersichtlichen Frakturen ausgeschlossen. Ebenfalls mussten ein Calcaneus hinsichtlich osteolytischer Läsionen aus der Studie ausgeschlossen werden.

Probenentnahme

Für die Bildgebung im μ CT (siehe 2.2.2.) wurden aus den verbleibenden 29 Calcanei und 33 Wirbeln Knochenkernproben entnommen. Es wurde dabei bei den Calcanei dorsal der Facies articularis talaris posterior und bei den Wirbelkörpern in der Mitte der Deckplatte angesetzt und unter Kühlung mit Wasser mit einem Diamant-Hohlbohrer von kranial nach kaudal gebohrt (Abb. 6). Die herausgetrennten Knochenzylinder maßen 9 mm im Durchmesser und, entsprechend der jeweiligen Knochengröße, etwa 3 - 4,5 cm in Höhe (Abb. 7). Nach der Entnahme erfolgte die weitere Lagerung in vierprozentiger Formalinlösung.



Abb. 6: Bohrung am Calcaneus
Quelle: eigene Abbildung



Abb. 7: Calcaneus und extrahierte Knochenprobe
Quelle: eigene Abbildung

Probenkürzung

Vor Durchführung der uniaxialen Kompressionstests (siehe 2.4.1.) wurden die Knochenproben der Calcanei auf den in den Bildgebungen ausgewerteten zentralen, spongiösen Probenteil gekürzt (Abb. 8) (siehe 2.2.2.). Um maschinellen Voraussetzungen gerecht zu werden, wurde eine Probenhöhe von 14 mm gewählt.



Abb. 8: Knochenproben

Intakte Probe mit Kortikalis und gekürzte Probe;
Quelle: eigene Abbildung

2.2. Bildgebung

2.2.1. Multi Detektor Computertomographie

2.2.1.1. Positionierung und Phantom

Nach rechtsmedizinischer Begutachtung erfolgte durchschnittlich fünf Tage *post mortem* die computertomographische Bildgebung der unfixierten Körperspender.

Die Messungen wurden an einem 64 Zeilen Spiral Multidetektor Computertomographen (Aquilion 64, Toshiba Medical Systems, Otowara, Japan) durchgeführt (Abb. 9). Die Körperspender wurden in Rückenlage mit beiden Armen oberhalb des Kopfniveaus, ähnlich einer klinischen Standard CT Untersuchung, positioniert (Abb. 10).

In allen MDCT-Bildgebungen wurde direkt unter dem zu scannenden Bereich das Knochendichte-Kalibrierungsphantom des Herstellers platziert (siehe Abb. 11).



Abb. 9 : Aquilion 64 MDCT
Quelle: www.toshiba-medical.com

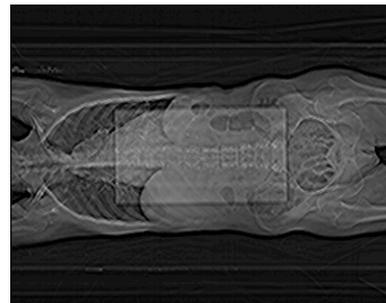


Abb. 10: scout view
Quelle: eigene Abbildung

2.2.1.2. Thorax-Abdomen Übersicht

Von allen Körperspendern wurde, zur Identifikation vertebraler Frakturen als Ausschlusskriterium (siehe 2.3.1.) und zu Dokumentationszwecken, ein axialer Thorax-Abdomen-Scan angefertigt (Abb. 11).

Es wurde mit 120 kV und automatisch angepasster Röhrenstromstärke bei einer Rotationszeit von 0,5 Sekunden gearbeitet. Die Schichtdicke betrug 0,5 mm und das Inkrement 0,3 mm. Zur Rekonstruktion der Bilder wurde der Standardkernel Nummer 13 und eine Matrixgröße von 512 x 512 Pixel verwendet. Das Bildfeld (*field of view*, FOV) wurde ausgehend von einem L-Feld individuell angepasst. Es wurde eine durchschnittliche Pixelgröße von 0,695 x 0,695 mm² erreicht. Der gescannte Bereich reichte vom Schultergürtel bis zur Mitte des Femurknochens.

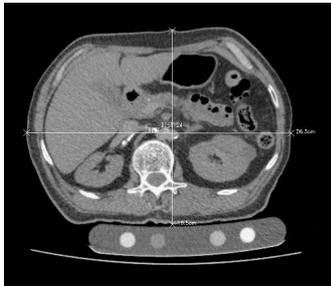


Abb. 11: Thorax-Abdomen Übersichtstomographie
Quelle: eigene Abbildung

2.2.1.3. Quantitative Computertomographie

Zur Ermittlung der BMD (siehe 2.3.2.) wurde eine quantitative Computertomographie in Inkrementaltechnik bei 120 kV und 50 mAs und einer Rotationszeit von 1s durchgeführt. Anhand einer lateralen Vorschau der Wirbelsäule wurde manuell jeweils ein Scan mit einer Schichtdicke von 8 mm in der Mitte der Lendenwirbelkörper 1, 2 und 3 positioniert. Scanebene bzw. -winkel wurden hierbei an die Ausrichtung der Wirbelkörper und Pedikel angepasst.

2.2.1.4. high resolution Protokolle

Des Weiteren wurden an der Lendenwirbelsäule und an beiden Calcanei je drei hochauflösende Protokolle unterschiedlicher Strahlendosen mit einer Rotationszeit von 0,5 Sekunden bei einem *Helicalpitch* von 41 durchgeführt. Die Schichtdicke betrug 0,5 mm und das Inkrement 0,3 mm. Zur Rekonstruktion der Bilder wurde der Knochen-Kernel Nummer 30 benutzt.

Die Scanparameter der Dosisprotokolle sind in Tabelle 4a (Calcanei) und 4b (Wirbelsäule) ersichtlich. Alle Protokolle sind alphabetisch und nach ansteigender Strahlendosis sortiert. In der Bildgebung an den Calcanei stellt Protokoll C das der Standarddosis dar, so wie sie im Institut für Radiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin verwendet wird. Bei der Wirbelsäulenbildgebung repräsentiert Protokoll B die im Institut gebräuchliche Standarddosis für Wirbelssäulenscans.

Das FOV wurde im Hinblick auf variierende Körperquerschnittsgrößen individuell abgestimmt. Für die Calcanei wurde das FOV ausgehend von einem S-Feld angepasst. Bei gleich bleibender Standardmatrix von 512 x 512 Pixel resultiert eine Pixelgröße von im Durchschnitt $0,208 \times 0,208 \text{ mm}^2$. Bei der Lendenwirbelsäule wurde mit einem M-Feld gearbeitet. Hier betrug die durchschnittliche Pixelgröße $0,268 \times 0,268 \text{ mm}^2$.

Protokoll	kV	mA
A	80	80
B	120	50
C	120	80

Tab. 4a: Dosisprotokolle A – C der MDCT-Bildgebung für Calcaneus

Protokoll C repräsentiert die Standarddosis. In Protokoll B wurde die Röhrenstromstärke auf 50 mA und in Protokoll A die Röhrenspannung auf 80 kV reduziert.

Protokoll	kV	mA
A	80	150
B	120	250
C	135	350

Tab. 4b: Dosisprotokolle A – C der MDCT-Bildgebung für Wirbelkörper

Protokoll B repräsentiert die Standarddosis. Röhrenstromstärke und Röhrenspannung wurden für Protokoll A verringert und für Protokoll C erhöht.

2.2.2. Mikro Computertomographie

Zur Erhebung von Referenzwerten wurden die Knochenproben im μ CT 40 (Scanco Medical AG, Brüttisellen, Schweiz) (Abb. 12) hochauflösend tomographiert [83, 100]. Die Einzelheiten und Prinzipien dieser Technik wurden bereits detailliert beschrieben [101]. Es wurde eine Röhrenspannung von 70 kV und eine Stromstärke von 114 mA bei einer Rotationszeit von 0,25 s angewendet. Die Schichtdicke von 16 μ m und das FOV von 16,4 x 16,4 mm² führten bei einer Matrix von 1024 x 1024 zu isotropen Voxeln von 16 x 16 x 16 μ m³.



Abb. 12: Scanco μ CT 40
Quelle: www.scanco.ch

Standardisiert wurden die zentralen 10 mm des Knochenkonus gescannt. Diese wurden im sagittalen *scout view*, unter Verwendung der oberen und unteren kortikalen Deckplatte als Referenzpunkte, identifiziert (Abb. 13). Der gescannte Bereich umfasste 625 Schichten und resultierte in einer Messzeit von ca. 4,5 Stunden pro Knochenprobe.

Die Wahl des Messbereiches war hierbei abhängig von Bildgebungs- und Auswertungszeiten, sowie von der Vergleichbarkeit bzw. der Reproduzierbarkeit der ROI-Lokalisation in den Datensätzen der μ CT und MDCT.

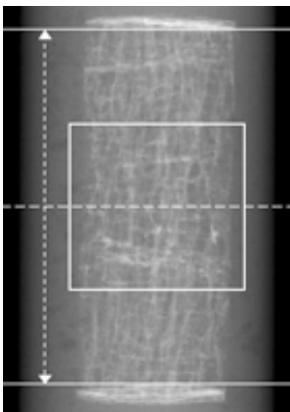


Abb. 13: μ CT *scout view*

Sagittaler *scout view* einer Wirbelkörperknochenprobe. Deck- und Bodenplatte dienen als Referenzpunkte zur Errechnung der mittleren 10 mm;
Quelle: eigene Abbildung

2.2.3. HR-pQCT

Für die spätere Koregistrierung (siehe 2.3.3.2. und Abb. 16) zwischen MDCT- und μ CT-Bildgebungen wurden Calcanei und Wirbelkörper nach Knochenprobenentnahme, d.h. mit Bohrloch, im HR-pQCT (Xtreme CT, Scanco Medical AG, Brüttisellen, Schweiz) (Abb. 14) tomographiert. Hierzu wurden die Knochen auf einem eigens gefertigten Probenständer, entsprechend der Lageverhältnisse im MDCT, räumlich ausgerichtet. Es wurde bei 60 kV, 900 μ A und einer Rotationszeit von 0,3 Sekunden gearbeitet und eine isotrope Voxelgröße von $246 \times 246 \times 246 \mu\text{m}^3$ erreicht.



Abb. 14: Scanco Xtreme CT
Quelle: www.scanco.ch

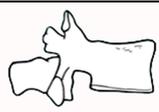
2.3. Bildanalyse

2.3.1. Frakturstatus

Zur Erfassung des Frakturstatus der Wirbelkörper wurde die derzeit von der International Osteoporosis Foundation empfohlene semiquantitative Methode nach Genant et al. [102] angewendet (Tab.5).

Es wird eine osteoporotische Fraktur zwischen Th 1 und L 4 als Deformierung von mehr als 20% der anterioren oder mittleren Wirbelkörperhöhe definiert. Dabei entspricht eine Höhenreduktion von 20 bis 25% einer Grad-I-Fraktur, 25-40% einer Grad-II- und mehr als 40% einer Grad-III-Fraktur. Grad 0 beschreibt den gesunden Wirbelkörper ohne Einbrüche. Der höchste Deformationsgrad eines Patienten wird als dessen Frakturstatus definiert.

Die Identifizierung der Wirbelkörperbrüche wurde in Übereinkunft von zwei Radiologen anhand der sagittalen Rekonstruktionen der Thorax-Abdomen Übersichtsaufnahmen noch vor jeglichen quantitativen Knochenanalysen durchgeführt. Frakturierte Wirbelkörper (Grad I-III) wurden im weiteren Verlauf aus der Studie ausgeschlossen.

Grad 0 < 20 % normal			
	Keilförmige Deformität	Bikonkave Deformität	Kompressions- Fraktur
Grad 1 20- 25 % leicht			
Grad 2 25-40 % mittel			
Grad 3 > 40 % schwer			

Tab. 5: Klassifikation osteoporotischer Frakturen nach Genant et al.;
Quelle: modifiziert aus [50]

2.3.2. Knochenmineraldichte

Kalibrierungsphantom und Regressionskurve

Das Kalibrierungsphantom mit fünf zylindrischen Kernen aus Hydroxylapatit (HA) variierender Dichten (0, 50, 100, 150 und 200 mg/cm³) wurde bei allen MDCT-Bildgebungen in das FOV einbezogen (Abb. 11). Mittels ROI innerhalb dieser Kerne konnten für jeden der fünf HA-Dichtewerte die so genannte CT-Zahl in Hounsfield Einheiten (HU) gemessen werden. Es wurde eine Regressionskurve (Abb. 15) erstellt, welche im Folgenden die Umrechnung von HU zu HA erlaubt.

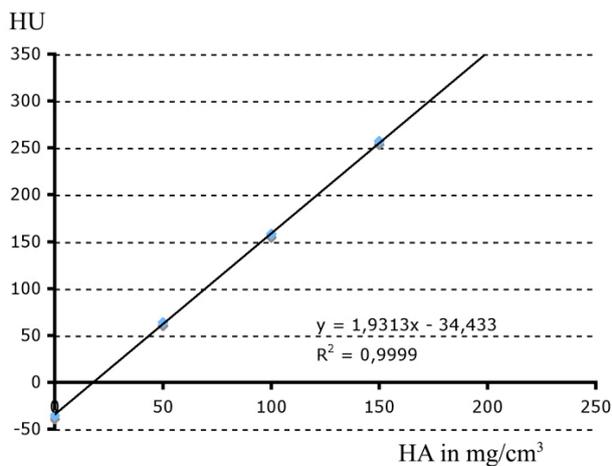


Abb. 15: Regressionskurve

Beispiel einer linearen Regressionskurve durch die Messwerte der Kalibrierungsphantomkerne; Quelle: eigene Abbildung

BMD

Die Knochenmineraldichte der Körperspender wurde anhand dieser Regressionskurve in den QCT-Scans an den Lendenwirbelkörpern 1, 2 und 3 ermittelt. Die ovalen ROI wurden hierzu in den anterioren Markraum der Wirbel gelegt, um Gefäße, die posterior in den Wirbelkörper eintreten, nicht in die Auswertung mit einzubeziehen. Die BMD wurde als Mittelwert der drei Messungen festgesetzt. Knochen mit einer Dichte von weniger als 80 mg/cm³ HA wird als osteoporotisch, solcher mit einer Dichte von 80-120 mg/cm³ als osteopenisch betrachtet [103].

volumenbasierte BMD

Da die nachstehend detailliert beschriebene Analyse der Mikroarchitektur von Calcanei und Wirbelkörpern nicht am gesamten Knochen, sondern an einem definierten Volumen (volume of interest, VOI), durchgeführt wurde, wurde neben der Standard BMD-Messung im QCT auch die jeweilige Probandendichte (volumenbasierte BMD; vBMD) in den Protokollen der MDCT-Bildgebung sowie in der μ CT-Bildgebung gemessen.

2.3.3. Trabekuläre Knochenanalyse

2.3.3.1. ROI-Definition

Die für Struktur- und Texturanalyse auszuwertende *region of interest* (ROI) wurde anhand der μ CT-Bildgebungen definiert (siehe 2.2.2.). Es wurde für die 9 mm durchmessenden Proben, auf Grund von nicht immer perfekt kreisrunden Querschnitten der Knochenproben und Debris in den Randzonen, eine kleinere ROI von 8 mm im Durchmesser gewählt. Um inter-operator Varianzen auszuschließen, wurden alle ROI semiautomatisch, kontrolliert allein von einer Autorin im Zentrum jeder Schicht platziert.

2.3.3.2. Koregistrierung der ROI

Zur Übertragung der im μ CT definierten ROI auf die MDCT-Datensätze wurde eine Koregistrierung unter Zuhilfenahme der HR-pQCT-Bildgebungen der „entkernten“ Knochen durchgeführt. Hierzu wurden die HR-pQCT-Datensätze mittels der Software OsiriX (Version 2.7.5, The OsiriX Foundation, Genf, Schweiz) an den MDCT-Bildern orientierend ausgerichtet. In den HR-pQCT-Datensätzen wurde die mittlere axiale Schicht des Bohrloches im Knochen errechnet und ausgewählt. Dieser entsprechend wurde die gleiche Schicht in der MDCT-Bildgebung identifiziert. Nach dem Abgleichen beider zentraler Schichten konnte das Bohrloch mit Hilfe von Referenzlinien durch anatomische Merkmale in den MDCT-Datensatz übertragen werden und an selbiger Stelle eine ROI gesetzt werden. Beide ausgewählten Schichten wurden durch zwei Radiologen auf Übereinstimmung im Trabekelwerk und umgebenden Kortex überprüft. Entsprechend der μ CT-Bildgebungen wurde ebenfalls mit einer runden, 8 mm durchmessenden ROI gearbeitet, welche in den zentralen 34 Schichten (= 10 mm) platziert wurde. In Abbildung 16 ist diese Vorgehensweise zur Koregistrierung dargestellt.

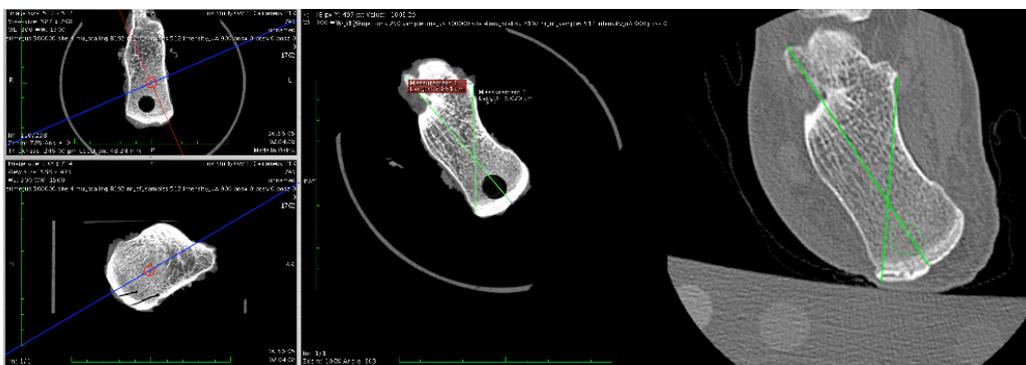


Abb. 16: optische Koregistrierung

Die MDCT-Bildgebung ist rechts, die hieran ausgerichtete HR-pQCT-Bildgebung links abgebildet. Mithilfe von eingezeichneten Referenzlinien durch anatomische Merkmale konnte das Bohrloch in Form einer ROI auf die MDCT-Bildgebung übertragen werden; Quelle: eigene Abbildung

2.3.3.3. Binarisierung

Basierend auf der Annahme, dass die Histogramme der Graustufenbilder aus μ CT und MDCT bimodal sind, also je ein Maximum für Knochen und für Knochenmark aufweisen, wurden für nachfolgende Strukturanalysen binäre Bilder, d.h. Schwarz/Weiß-Bilder generiert.

MDCT

Es wurden vier verschiedene Schwellenwerte (100, 150, 200, 250 mg/cm^3 Hydroxylapatit) auf alle MDCT-Datensätze der Hochdosisprotokolle (C) von Calcanei und Wirbelkörpern angewendet.

Zur qualitativen Einschätzung der verschiedenen Schwellenwerte wurden die im folgendem unter 2.3.3.4. (MDCT) beschriebenen Strukturparameter für jeden binarisierten MDCT-Bilddatensatz errechnet, mit denen der μ CT korreliert, und gegeneinander graphisch aufgetragen (Abb. 18). Der Schwellenwert 150 mg/cm^3 Hydroxylapatit führte bei beiden Knochenloci zu den besten Korrelationen und wurde als globaler Schwellenwert für alle weiteren Evaluationen in allen Protokollen festgesetzt. Da die variierenden Spannungen und Stromstärken der Protokolle die Dichtewerte der Bilder beeinflussen, musste dieser HA Schwellenwert für jedes Protokoll in Hounsfield Einheiten zurückgerechnet werden (*back-calibration*) [104].

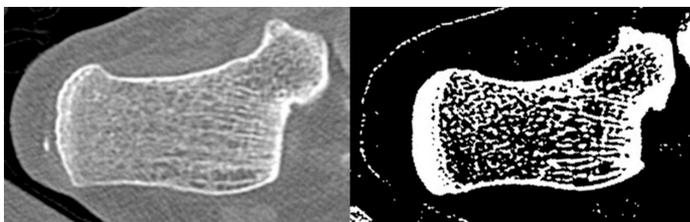


Abb. 17: Graustufen- und binarisiertes Bild

MDCT am Calcaneus;

Quelle: eigene Abbildung

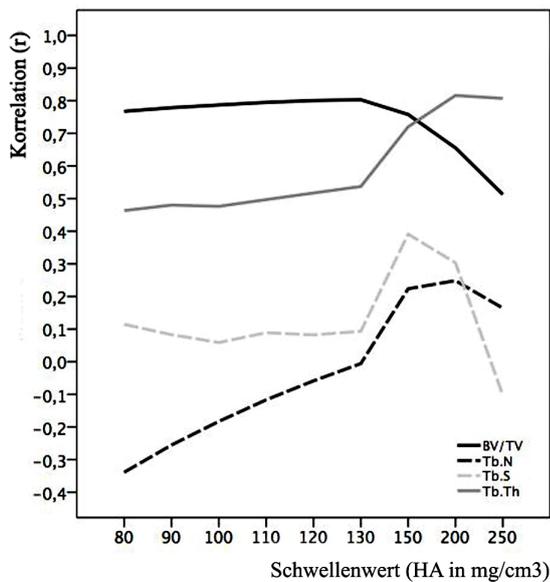


Abb. 18: Schwellenwerteruierung

Graphische Darstellung zur Ermittlung des optimierten Schwellenwertes zur MDCT-Binarisierung;

Quelle: modifiziert aus [105]

μ CT

Die μ CT-Bildgebungen im Graustufenmodus wurden durch einen Gaußschen Tiefpassfilter vom Bildrauschen befreit und anschließend anhand eines globalen Schwellenwertes unter der Anwendung der Ridler-Calvard-Methode binarisiert [106]. Hierbei handelt es sich um eine adaptive iterative Methode basierend auf dem spezifischen Histogramm jeder Probenbildung, d.h. eine schrittweise Annäherung an den Schwellenwert, der dem Mittelwert zwischen dem durchschnittlichen Grauwert für Knochen und dem durchschnittlichen Grauwert für Mark entspricht.

2.3.3.4. Strukturanalyse

MDCT

Nach der Binarisierung aller Datensätze wurden vier morphologische Strukturparameter (BV/TV, Tb.N, Tb.Th und Tb.Sp) wie vorausgehend von Majumdar et al. [107, 108] beschrieben bzw. analog zu selbigen Parametern der Standard Histomorphometrie (siehe 1.2.2.1.) [78, 109] ermittelt. Hierfür wurde die am Institut für muskuloskeletale Radiologie der UCSF (University of California, San Francisco, USA) entwickelte und bereits in verschiedenen Studien beschriebene Bildgebungsanalyse-Software *calcdcn* im IDL interface (*Interactive Display Language*; RSI, Boulder, CO, USA) verwendet [91, 104, 110, 111]. Es wurde das *Plate-Rod* Modell zur Bildtransformierung genutzt, da das Inkrement im MDCT (0,3 mm) größer als die Auflösung (Calcaneus: $\varnothing = 0,156$ mm; Wirbel: $\varnothing = 0,195$ mm) war und es sich somit nicht um isotrope Voxel handelte [78, 91]. Im Hinblick auf die höhere Schichtdicke und geringere Auflösung des MDCTs wurden die genannten Parameter als „angenommen“ („*apparent*“ = app.) bezeichnet. Im Folgenden werden die Strukturparameter und jeweils entsprechende Evaluationsalgorithmen kurz dargelegt.

BV/TV beschreibt den Knochenanteil am gemessenen Gesamtvolumen. Er wird errechnet mittels der Zahl aller „on“ (= weiß = Knochen) Pixel in der ROI des binarisierten Bildes, dividiert durch die gesamte Pixelanzahl der ROI. Multipliziert mit 100 erhält man den trabekulären Knochenanteil in Prozent. Die durchschnittliche Dicke der Trabekel in der ROI wird mit Tb.Th in mm angegeben. Gezählt werden alle Wechsel von „on“- zu „off“-Pixeln innerhalb eines Strahlenverlaufs mit gegebenem Winkel θ . Die gesamte Zahl aller „on“ Pixel wird daraufhin durch die Hälfte der genannten Wechsel dividiert. Dieser Algorithmus wird in allen Winkeln wiederholt. Der Durchschnitt aller Ergebnisse, multipliziert mit der Pixelgröße in mm, definiert Tb.Th. Weiterführend ist Tb.N, also die Anzahl der Knochen trabekel pro mm, als die Zahl der „on“ Pixel (BV) durch Tb.Th definiert. Die Distanz vom Mittelpunkt eines Trabekels zum Mittelpunkt des benachbarten ($1/\text{Tb.N}$) abzüglich Tb.Th ergibt Tb.Sp, also den Abstand zwischen beiden Trabekeln in mm.

μ CT

In den ROI der μ CT-Datensätze wurden die Strukturparameter BV/TV, Tb.Th, Tb.Sp und Tb.N mittels der *model-assumption-free 3D distance transformation method* [112] errechnet. Für den Vergleich mit den späteren Ergebnissen der MDCT-Auswertungen gelten die Resultate der μ CT angesichts der hohen Auflösung als Referenzstandard.

2.3.3.5. Texturanalyse

Zusätzlich zur oben beschriebenen Evaluierung der Standard Strukturparameter wurde an den MDCT-Datensätzen eine zweidimensionale Texturanalyse mittels einer am Institut für Radiologie der UCSF entwickelten Software (in MatLab, The Mathworks, Inc. Natick, Massachusetts, USA) durchgeführt. Nach Reskalierung der Bildgebung in 256 Graustufen wurden folgende fünf Parametergruppen der Texturanalyse implementiert: Grey Level Cooccurrence Matrix (GLCM), Third Order Grey Level Cooccurrence Matrix (TOGLCM), Minkowski Dimension (MD), Minkowski Funktion (MF) und Scaling Index Method (SIM).

Bei der Grey Level Cooccurrence Matrix (GLCM) [113] wird die Verbindungswahrscheinlichkeit von zwei Graustufenpixeln mit einem Abstand von einem Pixel bzw. in einer gegebenen Pixelrichtung berechnet und die Häufigkeit in einem Histogramm zweiter Ordnung aufgetragen. Pixelpaare, bei dem einer der beiden Pixel außerhalb der ROI lag, wurden ausgeschlossen. Es wurde, basierend auf Haralick et al. [114], in vier verschiedenen Richtungen (0° , 45° , 90° , 135°) gemessen und der Mittelwert errechnet. Anhand dieser Matrix können verschiedene statistische Eigenschaften berechnet werden. In dieser Studie werden folgende, in der Literatur gebräuchliche, verwendet: Gesamtwert (*absolute value*), Entropie (*entropy*), Kontrast (*contrast*), Energie (*energy*) und Korrelation (*correlation*).

In ähnlicher Weise wurde die *Third Order Grey Level Cooccurrence Matrix* (TOGLCM) [115] angewendet, bei der die Verbindungswahrscheinlichkeiten von drei Pixeln ausgewertet wurden. Alle drei Pixel können dabei auf einer Linie (Richtungen: 0° - 180° , 45° - 225° , 90° - 270° und 135° - 315°) oder im Dreieck (Richtungen: 0° - 90° , 45° - 135° , 90° - 180° und 135° - 225°) liegen. Es wurden folgende Merkmale errechnet: Gesamtwert (*absolute value*), Entropie (*entropy*), Kontrast (*contrast*), *small number emphasis* (sne), *large number emphasis* (lne) und *third degree statistics* (tds).

Zusätzlich zu diesen statistischen Merkmalen wurden fraktale Eigenschaften mittels der globalen Minkowski Dimension (MD) [116-118] ausgewertet. Hierbei werden Unterschiede im „Volumen“ zwischen dem durch ein gegebenes Strukturelement ausgedehnten bzw. verkleinerten Bild berechnet und die Steigung der logarithmischen graphischen Darstellung gemessen. Als Strukturelemente dienten ein Quadrat (MD.square) und eine Scheibe (MD.disk). Für MD.aniso wurde die Ausbreitung bzw. Verkleinerung eines anisotropischen Strukturelementes in vier Richtungen (0° , 45° , 90° , 135°) gemessen und der Mittelwert errechnet.

Anhand der Minkowski Funktionen (MF) [119, 120] wurden topologische Informationen der Textur ausgewertet. Die Topologie geometrischer Objekte in zweidimensionaler Bildgebung kann umfassend durch drei MFs beschrieben werden: Fläche (MF.area), Umfang (MF.perim) und die Eulersche Zahl (MF.euler). Diese Parameter sind Funktionen des Graustufenschwellenwerts, welche die zugrunde liegenden topologischen Merkmale der Bildtextur charakterisieren. Es wurden drei Schwellenwerte basierend auf dem Graustufenhistogramm der ROI gewählt: der Durchschnitt und die beiden Quartile qu_{25} (25%) und qu_{75} (75%).

Mittels der Scaling Index Methode (SIM) [121], die im Vorfeld für die Analyse von Rasterkraftmikroskopbildern [122] und die automatische Erfassung von Melanomen [123] entwickelt wurde, können die lokalen Skalierungseigenschaften der Texturabbildungen erfasst werden. Es handelt sich um eine Bildtransformation, bei der jeder Graustufe im Originalbild eine Skalierungseigenschaft zugeordnet wird, welche innerhalb einer gegebenen Skala auf den benachbarten Pixeln basiert. Das Histogramm des resultierenden SIM-Bildes beinhaltet nicht-lineare Struktur- und Texturinformation. Errechnet wurden der Durchschnitt, der Medianwert und die Standardabweichung (SIM.mean, SIM.median, SIM.stdev) für jede Bildgebung und die Skalen $r = 4, 6$ und 8 .

2.4. Biomechanik

2.4.1. Biomechanische Tests

Für die Messung der Festigkeit der Calcaneusknochenproben wurde das automatische Materialprüfsystem Instron 4302 (*Instron Structural Testing Systems GmbH*, Darmstadt, Deutschland) des AO Research Instituts Davos mit einem 1 kN Kraftaufnehmer verwendet. Es wurde mit einer 1 N Vorlast bei einer 1×10^{-3} /s Stauchungsrate (etwa 0,014 mm/s) bis zu einem Maximum von etwa 15% Verkürzung oder einem eindeutigen Abfall der gemessenen Kraft gearbeitet. Höhenminderung und Belastung wurden bei einer Messtaktung von 64 Hz aufgezeichnet.

Die uniaxiale Kompression wurde durch zwei zylindrische Platten appliziert, wobei die untere Platte auf einer Kugel ruhte, um eventuelle Unregelmäßigkeiten der Schnittflächen des Knochenkonus zu kompensieren, Scherkräfte auszuschließen und somit pure Druckkraft sicher zu stellen (Abb. 19). Es wurde entsprechend der physiologisch anatomischen Belastung mit einer von kranial einwirkenden Drucklast gearbeitet.



Abb. 19: Kompressionstest

Knochenproben wurden anatomisch ausgerichtet (oben = kranial) in die Materialprüfapparatur eingespannt;
Quelle: AO Research Institute Davos

Die angenommene Schnittfläche jeder Probe wurde basierend auf dem Probendurchmesser ermittelt. Die angenommene Spannung wurde dann als gemessene Kraft durch angenommene Schnittfläche errechnet ($\text{app.}\sigma = F / \text{app.}A$). In der aufgezeichneten *load-displacement*-Kurve (Kraft-Weg-Kurve) (Abb. 20) wurden die erste Diskontinuität der Belastungsmessung (*first load peak* in N), die aufgezeichnete maximale Belastung (*maximum load* in N) und als Maß der elastischen Verformung die Steifigkeit (*stiffness* in N/mm) gemessen.

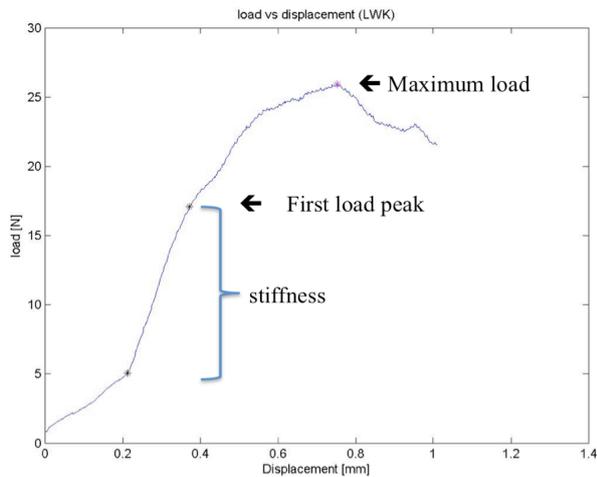


Abb. 20: Kraft-Weg-Kurve
einer Calcaneusknochenprobe
Quelle: AO Research Institute Davos

Maximum load dividiert durch die angenommene Schnittfläche der Proben ergibt die angenommene maximale Spannung (app. *maximum stress*; app. MS) in MPa. Das angenommene Elastizitätsmodul (app. *elastic modulus*; app. EM) in MPa lässt sich errechnen per Spannung dividiert durch Verformung.

Für die späteren Auswertungen bzw. Korrelationen zu Parametern der Mikroarchitektur wurde app. EM verwendet.

2.4.2. Mikro Finite Elemente Methode (μ FEM)

Mittels einer linearen Analyse durch die Mikro Finite Elemente Methode (μ FEM) wurden für jede Wirbelkörperknochenprobe die elastischen biomechanischen Eigenschaften ermittelt. Für jede Knochenprobe, d.h. für jedes VOI wurden die binarisierten μ CT-Bildsätze unter Verwendung einer Voxel Konversionstechnik [124] zu einem Raster aus isotropen Bausteinen umgewandelt. Durchschnittlich bestand jedes Modell aus 6.166.508 Elementen. Es wurde jedem Element ein Elastizitätsmodul von $E = 10$ GPa [125] und eine Poissonsahl (Querdehnungszahl) von $\nu = 0,3$ [126] zugeordnet. Ein uniaxialer Kompressionstest wurde mit einer Belastung (strain) von 1% durchgeführt. Entsprechend der physiologischen Krafteinwirkung auf den Knochen *in vivo* wurde in axialer Ausrichtung (kraniokaudal) gearbeitet. Mittels eines Iterationsverfahrens (Scanco FE Software v1.12, Scanco Medical AG, Brüttisellen, Schweiz) wurde eine sukzessive Approximation zur Errechnung der Auflagekräfte (*total reaction forces*) an den kranialen und kaudalen Endflächen des Zylinders durchgeführt.

Da es sich um eine rechnerische Näherung zur Festigkeit des Knochens handelt und keine realen biomechanischen Tests durchgeführt wurden, ist auch hier von „angenommenen“ („*apparent*“ = app.) Parametern auszugehen. App. EM (angenommener Elastischer Modulus in MPa) wurde errechnet als app. *stress* (angenommene mechanische Spannung in MPa) dividiert durch app. *strain* (angenommene mechanische Deformation, ohne Einheit). Die Auflagekraft an den Grenzflächen des Knochenzylinders, dividiert durch die Verdrängung, ergibt die Steifigkeit in MPa. Diese Kalkulationen wurden am UCSF/QB3 Shared Computing Facility – einem Linux-Netzwerk bestehend aus 1300 Prozessoren unterschiedlicher Architektur – durchgeführt. Jedes Model benötigte durchschnittlich 83,9 CPU (*central processing unit*) - Stunden.

2.5. Statistik

Für die im μ CT und im MDCT ermittelten Strukturparameter und für die biomechanischen Parameter wurden Mittelwerte und Standardabweichungen errechnet. Auf alle Strukturparameter wurde der Kolmogorow-Smirnow-Anpassungstest angewendet und Normalverteilung nach Gauß bestätigt. Unterschiede zwischen den Mittelwerten der gleichen Parameter aus der MDCT- bzw. der μ CT-Bildgebung wurden mittels des T-Tests (zweiseitig, homoskedastisch) getestet. Parameter aus MDCT, μ CT und Biomechanik wurden unter Verwendung von linearen Regressionsanalysen korreliert.

Ein multivariates lineares Regressionsmodell mit schrittweiser gemischter Auswahl wurde angewendet zur Ermittlung des prädiktiven Wertes von Kombinationen aus verschiedenen Parametern zur biomechanischen Eigenschaft des Knochens.

In vorliegender Arbeit werden die ermittelten Determinationskoeffizienten R^2 entsprechend Tabelle 6 interpretiert. Das Signifikanzlevel wurde auf 5% ($p < 0,05$) festgelegt. Werte mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$ wurden als hoch signifikant definiert.

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe des statistischen Datenanalyse Programms SPSS für Mac (Version 16.0; Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Lediglich die multivariaten linearen Regressionsanalysen wurden unter Verwendung von JMP für Mac (Version 5.1; SAS Institute, Cary, North Carolina) ausgeführt.

r	Klassifizierung	R^2
0,9 - 1,0	sehr hoch	0,81 – 1,0
0,8 - 0,9	hoch	0,64 – 0,81
0,7 - 0,8	moderat	0,49 – 0,64
0,4 – 0,7	mäßig	0,16 – 0,49
< 0,4	< schwach bis nicht existent	< 0,16

Tab. 6: Klassifizierung der Korrelationskoeffizienten

3. Ergebnisse

3.1. Fraktur- bzw. Probenstatus

Wirbelkörper

Acht der 15 Körperspender (53%) wiesen Wirbelkörperfrakturen gemäß der semiquantitativen Methode nach Genant auf. Es handelte sich um einen Grad I, sechs Grad II und 23 Grad III Brüche (Tab. 7). Zwölf dieser Frakturen befanden sich in den Wirbelkörpern L1 bis L3, welche daher von der Studie ausgeschlossen wurden. Somit wurden 33 der 45 Wirbelkörper in die Studie eingeschlossen.

Calcanei

Von 30 Calcanei musste einer (Nr. 9 links) aufgrund einer osteolytischen Läsion ausgeschlossen werden.

Körperspender	Frakturgrad			Frakturstatus	BMD-Einteilung*
	I	II	III		
1	1	1	-	Grad II	osteoporotisch
2	-	2	1	Grad III	
3	-	-	-	Grad 0	osteoporotisch
4	-	-	-	Grad 0	
5	-	-	1	Grad III	
6	-	-	-	Grad 0	
7	-	-	-	Grad 0	
8	-	1	10	Grad III	osteoporotisch
9**	-	-	-	Grad 0	
10	-	-	1	Grad III	
11	-	2	2	Grad III	osteoporotisch
12	-	-	-	Grad 0	osteoporotisch
13	-	-	-	Grad 0	osteoporotisch
14	-	-	6	Grad III	osteoporotisch
15	-	-	2	Grad III	osteoporotisch

Tab. 7: Frakturstatus nach Genant et al.

Anzahl der Wirbelkörperfrakturen Grad I, II, III und resultierender Frakturstatus der Körperspender (Grad 0 = keine radiologisch ersichtlichen Wirbelkörperfrakturen)

* angelehnt an Felsenberg et al.: osteoporotisch = QCT-BMD < 80mg/cm³

** linker Calcaneus ausgeschlossen

3.2. Knochenmineraldichte

Tabelle 8 zeigt Mittelwerte und Standardabweichungen der im QCT an der Wirbelsäule gemessenen BMD, sowie der in μ CT bzw. in MDCT ermittelten vBMD für Calcanei und Wirbelkörper.

	BMD mittels QCT	vBMD mittels μ CT	vBMD mittels MDCT		
			A	B	C
Calcaneus	-	133,39 \pm 59,64	328,22 \pm 254,64	189,58 \pm 140,82*	196,22 \pm 144,79
Wirbelkörper	81,60 \pm 29,62	92,79 \pm 29,64**	104,52 \pm 38,53*	100,36 \pm 43,44*	97,35 \pm 44,49*/**

Tab. 8: Deskriptive Statistik (Knochenmineraldichten verschiedener Bildgebungen)

Mittelwerte und SD der QCT-BMD und vBMD (μ CT und MDCT) in mg Hydroxylapatit pro cm^3

* = kein signifikanter Unterschied im T-Test ($p < 0,05$) zur μ CT-vBMD

** = kein signifikanter Unterschied im T-Test ($p < 0,05$) zur QCT-BMD der Wirbelkörper

3.2.1. QCT

Die im klinischen Standardverfahren QCT an jeweils einer Schicht der Wirbelkörper L1, L2 und L3 evaluierte BMD lag im Mittel bei $81,60 \pm 29,62 \text{ mg/cm}^3$. Acht Körperspender hatten eine mittlere QCT-BMD unter 80 mg/cm^3 und wurden demnach, angelehnt an die Definition von Felsenberg et al. [103], als osteoporotisch eingestuft. Wiederum fünf dieser acht osteoporotischen Spender wiesen Wirbelkörperfrakturen auf und hatten somit eine manifeste Osteoporose (siehe Tab. 7 und Tab. 9).

Unter der Anwendung dieser Definition ergab sich eine Falsch-Negativ-Rate von 20 % (Tab. 9). Folglich hatten drei der 15 Körperspender trotz einer QCT-BMD im osteopenischen bzw. normalen Bereich nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen. Wie in Tabelle 7 ersichtlich, wiesen alle drei (Spender 2, 5 und 10) sogar einen Frakturstatus dritten Grades auf.

n = 15	normale / osteopenische BMD	osteoporotische BMD
keine Fraktur	4	3
Fraktur	3	5

Tab. 9: Anzahl der Körperspender mit bzw. ohne Wirbelkörperfraktur nach QCT-BMD

3.2.2. MDCT

Calcanei

Für die Calcanei lagen die Mittelwerte und Standardabweichungen der vBMD aus den MDCT-Dosisprotokollen bei $328,22 \pm 254,64$ (Protokoll A), $189,58 \pm 140,82$ (Protokoll B) und $196,22 \pm 144,79$ (Protokoll C) mg HA/cm³.

Zwischen den Dosisprotokollen B und C zeigte sich kein statistischer Unterschied im T-Test, während zwischen den Protokollen A und B bzw. A und C der Unterschied signifikant war ($p < 0,05$).

Wirbelkörper

Die Mittelwerte und Standardabweichungen für die vBMD-Messungen mittels MDCT an den Wirbelkörpern ergaben $104,52 \pm 38,53$ (Protokoll A), $100,36 \pm 43,44$ (Protokoll B), und $97,35 \pm 44,49$ mg/cm³ (Protokoll C).

Wie aus Tabelle 10 ersichtlich, zeigten sich moderate (A) bis hohe (B und C) Korrelationen zur QCT-BMD (A: $R^2 = 0,52$; B: $R^2 = 0,67$; C: $R^2 = 0,69$; $p < 0,0001$). Die Korrelationskoeffizienten stiegen mit größer werdender Strahlendosis an. Für das Hochdosisprotokoll C bestand kein statistischer Unterschied zur QCT-BMD ($p < 0,05$) (siehe Tab. 8).

Zwischen den vBMD-Werten der verschiedenen MDCT-Protokolle zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im T-Test.

	R^2 (QCT-BMD vs. MDCT-vBMD)		
	A	B	C
Wirbelkörper	0,52*	0,67*	0,69*

Tab. 10: Korrelationen (QCT-BMD vs. MDCT-vBMD) - Wirbelkörper

Korrelationskoeffizienten (R^2) der MDCT-vBMD zur BMD der QCT-Messung nach Protokollen; (Signifikanzlevel: * $p < 0,0001$)

3.2.3. μ CT

Calcanei

Die im μ CT gemessene mittlere Knochendichte der Calcaneusknochenproben betrug $133,39 \pm 59,64 \text{ mg/cm}^3$.

Korrelationen zwischen dieser μ CT-vBMD und der vBMD aus der MDCT waren in allen drei Dosisprotokollen hoch (A: $R^2 = 0,71$; B: $R^2 = 0,69$; C: $R^2 = 0,69$; $p < 0,0001$) (Tab. 11). Die vBMD aus Protokoll B zeigte keinen statistischen Unterschied zur μ CT-vBMD (Tab. 8).

Wirbelkörper

Bei den Knochenproben der Wirbelkörper betrug die mittlere vBMD aus der μ CT-Bildgebung $92,79 \pm 29,64 \text{ mg/cm}^3$.

Es zeigten sich hohe (A) bis sehr hohe (B und C) Korrelationen zwischen vBMD aus μ CT und MDCT (A: $R^2 = 0,64$; B: $R^2 = 0,86$; C: $R^2 = 0,86$; $p < 0,0001$) (Tab. 11). In keinem der Protokolle zeigte sich ein statistischer Unterschied zwischen MDCT- und μ CT-vBMD (Tab. 8).

Zwischen μ CT-vBMD und QCT-BMD ergab sich lediglich eine moderate Korrelation ($R^2: 0,54$; $p < 0,0001$)

	R^2 (μ CT-vBMD vs. MDCT-vBMD)		
	A	B	C
Calcaneus	0,71*	0,69*	0,69*
Wirbelkörper	0,64*	0,86*	0,86*

Tab. 11: Korrelationen (μ CT-vBMD vs. MDCT-vBMD)

Korrelationskoeffizienten (R^2) der MDCT-vBMD zur vBMD des Referenzstandards nach Protokollen; (Signifikanzlevel $*p < 0,0001$)

3.3. Strukturparameter

3.3.1. Calcanei

3.3.1.1. Deskriptiv (MDCT und μ CT)

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der im MDCT bzw. μ CT ermittelten Strukturparameter für die Calcanei sind in Tabelle 12 aufgelistet.

Strukturparameter	μ CT	MDCT		
		A	B	C
BV/TV (%)	14 \pm 5	38 \pm 22*	36 \pm 20*	20 \pm 16*
Trabecular thickness (mm)	0,14 \pm 0,02	0,60 \pm 0,38*	0,53 \pm 0,27*	0,41 \pm 0,22*
Trabecular separation (mm)	0,72 \pm 0,13	2,60 \pm 4,97	1,75 \pm 2,13*	6,02 \pm 9,48*
Trabecular number (mm ⁻¹)	1,28 \pm 0,19	0,61 \pm 0,25*	0,64 \pm 0,25*	0,40 \pm 0,24*

Tab. 12: Deskriptive Statistik (Strukturparameter) - Calcaneus

Mittelwerte und SD der Strukturparameter aus μ CT und MDCT nach Protokollen;
(* Signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Parametern aus MDCT vs. μ CT)

μ CT

Die im μ CT ermittelte durchschnittliche trabekuläre Dicke der Calcaneusproben betrug 140 μ m. Bei einem mittleren Abstand von 720 μ m resultierte durchschnittlich eine Trabekelanzahl von 1,28 pro mm bzw. ein Knochenvolumenanteil von 14 %.

MDCT

Im Vergleich zeigten sich app. BV/TV, app. Tb.Th und app. Tb.Sp in allen drei MDCT-Protokollen deutlich größer als selbige Parameter aus der μ CT-Bildgebung. In Protokoll A waren die Mittelwerte zu app. BV/TV fast dreifach und zu app. Tb.Th mehr als vierfach gegenüber den μ CT-Werten erhöht. App. Tb.Sp zeigte in Protokoll C einen etwa 8,5 fach größeren Mittelwert als Tb.Sp des μ CT. Dagegen wurde der Strukturparameter app. Tb.N in allen MDCT-Protokollen stark unterschätzt. So wurde z.B. im Protokoll C nur ein Drittel der, mittels μ CT-Messung detektierten, Trabekel erfasst.

Mit Ausnahme von app. Tb.Sp des Protokolls A unterschieden sich alle MDCT-Parameter signifikant von denen der μ CT-Bildgebung ($p < 0,05$).

3.3.1.2. Korrelationen (MDCT versus μ CT)

In Tabelle 13 sind die Korrelationen (R^2 nach Pearson) zwischen den Strukturparametern aus MDCT und μ CT ersichtlich. Nicht signifikante Korrelationen wurden nicht aufgeführt (n.s.).

Signifikante Korrelationen ($p < 0,001$) wurden zu den Strukturparametern BV/TV und Tb.Th in allen drei Protokollen gefunden. Die stärksten Korrelationen zwischen beiden Modalitäten zeigte BV/TV mit moderaten (C: $R^2 = 0,56$ und B: $R^2 = 0,60$) bis hohen (A: $R^2 = 0,65$) Werten. Für app. Tb.Th ergab das Hochdosisprotokoll C die stärkste, jedoch nur moderate Korrelation zum μ CT ($R^2 = 0,51$). In den niedrig dosierten Protokollen A und B verschlechterte sich die Kongruenz (A: $R^2 = 0,39$ und B: $R^2 = 0,46$). Zu Tb.Sp konnten nur im Protokoll C eine signifikante, jedoch nur mäßige Korrelation gefunden werden ($R^2 = 0,19$). In keinem der Protokolle waren die Korrelationen für Tb.N signifikant.

Strukturparameter	MDCT-Protokolle vs. μ CT		
	A	B	C
BV/TV	0,65 ^c	0,60 ^c	0,56 ^c
Trabecular thickness	0,39 ^c	0,46 ^c	0,51 ^c
Trabecular separation	n.s.	n.s.	0,19 ^a
Trabecular number	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 13: Korrelationen (Strukturparameter aus MDCT- vs. μ CT-Bildgebung) – Calcaneus
 Korrelationskoeffizienten (R^2) der Strukturparameter aus MDCT zum Referenzstandard μ CT;
 Nicht signifikante Korrelationen werden nicht aufgeführt (n.s.).
 Signifikanzniveau: ^a ($p < 0,05$), ^b ($p < 0,01$), ^c ($p < 0,001$)

3.3.2. Wirbelkörper

3.3.2.1. Deskriptiv (MDCT und μ CT)

Tabelle 14 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Strukturparameter gemessen an den Wirbelkörpern.

Strukturparameter	μ CT	MDCT		
		A	B	C
BV/TV (%)	8 ± 2	$45 \pm 4^*$	$36 \pm 10^*$	$32 \pm 12^*$
Trabecular thickness (mm)	$0,16 \pm 0,02$	$0,52 \pm 0,07^*$	$0,50 \pm 0,13^*$	$0,50 \pm 0,17^*$
Trabecular separation (mm)	$1,13 \pm 0,19$	$0,64 \pm 0,06^*$	$0,92 \pm 0,24^*$	$1,15 \pm 0,40$
Trabecular number (mm^{-1})	$0,85 \pm 0,14$	$0,87 \pm 0,06$	$0,72 \pm 0,09^*$	$0,64 \pm 0,11^*$

Tab. 14: Deskriptive Statistik (Strukturparameter) - Wirbelkörper

Mittelwerte und SD der Strukturparameter nach Protokollen.

(* Signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen den Parametern der MDCT bzw. μ CT)

μ CT

Für die Wirbelkörper betrug der in der μ CT-Bildgebung erfasste Mittelwert für Tb.N. 0,85 Trabekel pro mm. Bei einer Tb.Th von 160 μm und einem Tb.Sp von 1,13 mm handelte es sich um eine BV/TV von lediglich 8 %.

MDCT

Im Vergleich mit den μ CT-Messungen zeigte der Strukturparameter app. BV/TV ca. vier- bis fast sechsfach höhere (app. BV/TV: 32 – 45) und app. Tb.Th in allen drei Protokollen gleich bleibend etwa dreifach höhere Mittelwerte (app. Tb.Th: 0,50 – 0,52). Dagegen wurden app. Tb.Sp und app. Tb.N im Standardprotokoll B beide leicht, app. Tb.Sp in Protokoll A und app. Tb.N in Protokoll C stark unterrepräsentiert.

Mit ansteigender Strahlendosis näherten sich die Mittelwerte zu app. BV/TV und besonders zu app. Tb.Sp an die der μ CT-Messungen an. Während wie oben beschrieben app. BV/TV trotzdem deutlich höher als der μ CT-Mittelwert lag, spiegelt app. Tb.Sp mit 1,15 mm in Protokoll C nahezu den Referenzwert von 1,13 mm wieder. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im T-Test zwischen beiden Werten ($p < 0,05$). Auch für app. Tb.N in Protokoll A ist kein signifikanter Unterschied zum Referenzwert zu finden. Hier nähern sich Mittelwerte aus

MDCT- und μ CT-Bildgebung stark an (app. Tb.N: 0,87 vs. Tb.N: 0,85). Allerdings weichen die Werte zu app. Tb.N mit ansteigender Strahlendosis stärker vom Referenzwert ab.

3.3.2.2. Korrelationen (MDCT versus μ CT)

Die Korrelationskoeffizienten (R^2) der Strukturparameter der Wirbelkörper sind in Tabelle 15 aufgeführt.

Auch hier wurden die stärksten Korrelationen für BV/TV erfasst. Es zeigten sich moderate (A: $R^2 = 0,52$ und C: $R^2 = 0,60$) bis hohe (B: $R^2 = 0,64$) Korrelationen bei hohem Signifikanzniveau ($p < 0,001$).

Der Strukturparameter app. Tb.Th korrelierte in allen drei Protokollen mäßig ($R^2 = 0,32 - 0,36$ bei $p < 0,01$) mit Tb.Th. Für Tb.N und Tb.Sp ließen sich nur in Protokoll B und C schwache bis mäßige, jedoch signifikante Korrelationen finden.

Eine eindeutige Trendlinie von steigenden oder fallenden Korrelationskoeffizienten bezüglich der Dosisprotokolle lässt sich nicht beschreiben, wobei für drei der vier Strukturparameter die stärksten Korrelationen im Protokoll B, d.h. dem mittleren und in der Klinik üblichen, gefunden wurden.

Strukturparameter	MDCT-Protokolle vs. μ CT		
	A	B	C
BV/TV	0,52 ^c	0,64 ^c	0,60 ^c
Trabecular thickness	0,36 ^b	0,32 ^b	0,32 ^b
Trabecular separation	n.s.	0,25 ^a	0,19 ^a
Trabecular number	n.s.	0,15 ^a	0,13 ^a

Tab. 15: Korrelationen (Strukturparameter aus MDCT- vs. μ CT-Bildgebung) - Wirbelkörper
 Korrelationskoeffizienten (R^2) der Strukturparameter aus MDCT zum Referenzstandard μ CT;
 Nicht signifikante Korrelationen werden nicht aufgeführt (n.s.).
 Signifikanzniveau: ^a ($p < 0,05$), ^b ($p < 0,01$), ^c ($p < 0,001$)

3.4. Biomechanik

Calcanei - Kompressionstests

Die Kompressionstests an den Knochenproben der Calcanei ergaben im Mittel ein app. EM von 41,48 MPa. Es zeigte sich eine große Standardabweichung (41,50 MPa) bei einem Variationskoeffizient ($\text{VarK} = \text{SD}/\text{Mittelwert}$) von ca. 1,00.

BM	app. EM (MPa)
Calcaneus	41,48 ± 41,50

Tab. 16: Deskriptive Statistik zu app. EM - Calcanei

Mittelwert und SD für app. EM in MPa aus Kompressionstests an Knochenproben der Calcanei

Wirbelkörper - μFEM

Der mittels μFEM errechnete Mittelwert und die Standardabweichung zu app. EM der Wirbelkörper betrug 259,06 ± 80,32 MPa (VarK 0,37).

μFEM	app. EM (MPa)
Wirbelkörper	259,06 ± 80,32

Tab. 17: Deskriptive Statistik zu app. EM - Wirbelkörper

Mittelwert und SD für app. EM in MPa mittels μFEM in μCT -Datensätzen der Wirbelkörper

3.5. Strukturparameter versus vBMD

vBMD (MDCT)	Calcaneus			Wirbelkörper		
	A	B	C	A	B	C
app. BV/TV	0,93 ^b	0,92 ^b	0,83 ^b	0,85 ^b	0,96 ^b	0,97 ^b
app. Tb.Th	0,65 ^b	0,73 ^b	0,67 ^b	0,62 ^b	0,83 ^b	0,81 ^b
app. Tb.Sp	0,30 ^a	0,49 ^b	0,36 ^b	0,41 ^b	0,67 ^b	0,70 ^b
app. Tb.N	0,38 ^b	0,43 ^b	0,70 ^b	n.s.	0,14 ^a	0,29 ^a

Tab. 18: Korrelationen (vBMD vs. MDCT-Strukturparameter)

Korrelationskoeffizienten (R^2) der Strukturparameter aus MDCT-Datensätzen zur vBMD des jeweils gleichen Protokolls; nicht signifikante Korrelationen werden nicht aufgeführt (n.s.)

Signifikanzniveau: ^a ($p < 0,05$), ^b ($p < 0,001$)

Calcaneus

Statistisch signifikante Korrelationen zur MDCT-vBMD wurden für alle, aus dem MDCT kalkulierten, Parameter nachgewiesen ($p < 0,05$ und $p < 0,001$) (Tab.18).

App. BV/TV zeigte in allen Protokollen sehr hohe Korrelationen zur vBMD ($R^2 = 0,83 - 0,93$). Hohe Korrelationen konnten für app. Tb.Th ebenfalls in allen Dosisprotokollen ($R^2 = 0,65 - 0,73$) und für app. Tb.N in Protokoll C ($R^2 = 0,70$) gefunden werden. App. Tb.Sp und app. Tb.N in A und B erreichten lediglich moderate bis mäßige Korrelationen.

Wirbelkörper

Bei hoher Signifikanz ($p < 0,001$) konnten für app. BV/TV in allen drei Protokollen ($R^2 = 0,85 - 0,97$) und für app. Tb.Th in Protokollen B ($R^2 = 0,83$) und C ($R^2 = 0,81$) sehr hohe Korrelationen zur vBMD gefunden werden (Tab.18). Auch in Protokoll B und C zeigte app. Tb.Sp hohe Korrelationen (B: $R^2 = 0,67$; C: $R^2 = 0,70$). Im Niedrigdosisprotokoll A konnten für app. Tb.Th und app. Tb.Sp nur mäßige bis moderate Korrelationen gefunden werden. App. Tb.N zeigte lediglich schwache und mäßige bzw. in Protokoll A keine signifikante Korrelation.

Allgemein betrachtet erhöhten sich mit ansteigender Strahlungs dosis Korrelationskoeffizienten und Signifikanzniveau. Die jeweils besten Korrelationen wurden für drei von vier Parametern im Hochdosisprotokoll C gefunden.

3.6. Korrelationen zur Biomechanik

3.6.1. Calcanei

3.6.1.1. singuläre Analysen

vBMD

Die mittels μ CT ermittelte vBMD zeigte eine hohe Korrelation von $R^2 = 0,69$ ($p < 0,001$) zum app. EM der biomechanischen Tests.

Moderate Korrelationen bei gleicher Signifikanz ($p < 0,001$) konnten für die vBMD aller MDCT-Protokolle gefunden werden ($R^2 = 0,51 - 0,53$).

Strukturparameter

Von den Strukturparametern aus der μ CT-Bildgebung zeigten Tb.N ($R^2 = 0,25$), Tb.Sp ($R^2 = 0,35$) und Tb.Th ($R^2 = 0,35$) signifikante, jedoch lediglich mäßige Korrelationen zu app. EM, während für BV/TV eine hohe Korrelation von $R^2 = 0,73$ ($p < 0,001$) gefunden wurde.

Vergleichbar mit den Referenzwertergebnissen lieferte app. BV/TV die stärksten Korrelationen zur biomechanischen Festigkeit der Knochenproben ($R^2 = 0,48$ bis $R^2 = 0,56$). Die Strukturparameter app. Tb.Th und app. Tb.N zeigten mäßige Korrelationen (app. Tb.Th: $R^2 = 0,32 - 0,38$; app. Tb.N: $R^2 = 0,21 - 0,44$), während app. Tb.Sp schwächer bzw. in Protokoll A nicht signifikant mit app. EM korrelierte ($R^2 = 0,16 - 0,23$).

Besser als die vBMD der MDCT-Bildgebung korrelierte der Strukturparameter BV/TV in den Dosisprotokollen A und B (A: $R^2 = 0,56$ vs. $R^2 = 0,53$; B: $R^2 = 0,53$ vs. $R^2 = 0,51$).

Vergleicht man die Parameter der zwei Bildgebungsmodalitäten in ihrem Vermögen, Knochenstärke vorherzusagen, so wird ersichtlich, dass die Parameter BV/TV und Tb.Sp bessere Vorhersagen zu app. EM geben konnten, wenn sie in der μ CT-Bildgebung ermittelt wurden, während Tb.N. und Tb.Th. besser mit app. EM korreliert werden konnten, wenn sie aus der MDCT-Bildgebung stammten.

Texturparameter

Von den Texturparametern sind nur die sechs mit den höchsten Korrelationen aufgelistet. Vergleichend zeigten sich die Parameter der Textur schwächer (von $R^2=0,16$ bis $R^2=0,52$) als die der Struktur (von $R^2=0,19$ bis $R^2=0,62$). Die stärksten Korrelationen zeigten MD.disk (von $R^2=0,37$ bis $R^2=0,43$) und MF.area_qu25 (von $R^2=0,38$ bis $R^2=0,43$).

3.6.1.2. multivariate Analysen

vBMD

Die prädiktive Kraft der vBMD wurde durch Kombination mit Texturparametern in allen Protokollen deutlich verbessert (multi: $R^2 = 0,71 - 0,75$ vs. single: $R^2 = 0,51 - 0,53$).

Strukturparameter

In gleicher Weise konnten die Korrelationen zu app. EM für alle angenommenen Strukturparameter verbessert werden. Hierbei übertrafen die multivariaten Regressionen für app. Tb.Th, app. Tb.Sp und app. Tb.N die singulären Koeffizienten der jeweiligen Referenzparameter. Für die Verbesserung der Korrelationen zwischen angenommenen Strukturparametern und biomechanischer Festigkeit erwies sich in den meisten Fällen MD.disk als der beste Texturparameter (in 9 von 12 Kombinationen). Der beste Texturparameter zur Verbesserung von app. BV/TV und vBMD war vorwiegend GLCM.con (in 5 von 6 Kombinationen).

Mit Ausnahme von app. Tb.Th und app. Tb.Sp in Protokoll A konnten mittels multivariater Regressionen in allen Fällen die singulären Korrelationen der vBMD übertroffen werden.

Die Koeffizienten der multivariaten Regressionen für die MDCT-vBMD konnten nur durch die Kombination von app. BV/TV aus Protokoll A mit GLCM.con erreicht werden (beide $R^2 = 0,71$). Besser als die vBMD in Kombination mit Parametern der Textur konnte allerdings keine Kombination aus Struktur- und Texturparametern die biomechanischen Eigenschaften des Knochens voraussagen.

Die Kombination aus zwei Strukturparametern verbesserte den prädiktiven Wert nicht mehr als die Kombination aus einem Struktur- und einem Texturparameter.

	μ CT	app. EM					
		A		B		C	
		single	multi	single	multi	single	multi
BV/TV	0,73 ^c	0,56 ^c	0,71 ^b	0,53 ^c	0,73 ^c	0,48 ^c	0,63 ^c
Tb.Th	0,35 ^c	0,35 ^c	0,52 ^b	0,38 ^c	0,58 ^b	0,32 ^b	0,56 ^c
Tb.Sp	0,35 ^c	n.s.	0,53 ^c	0,23 ^a	0,57 ^c	0,16 ^a	0,57 ^c
Tb.N	0,25 ^b	0,21 ^a	0,56 ^c	0,24 ^b	0,59 ^c	0,44 ^c	0,66 ^c
GLCM.con	-	0,30 ^b	-	0,29 ^b	-	0,28 ^b	-
TOGLCM.lne	-	0,31 ^b	-	0,33 ^b	-	0,39 ^c	-
MD.disk	-	0,43 ^c	-	0,37 ^c	-	0,45 ^c	-
MF.perim_qu75	-	0,23 ^a	-	0,16 ^a	-	0,20 ^a	-
MF.area_qu25	-	0,39 ^c	-	0,43 ^c	-	0,38 ^c	-
MF.euler_qu50	-	0,35 ^c	-	0,29 ^b	-	0,42 ^c	-
vBMD	0,69 ^c	0,53 ^c	0,71 ^a	0,51 ^c	0,75 ^c	0,51 ^c	0,71 ^c

Tab. 19: Korrelationen (trabekuläre Parameter aus MDCT und μ CT zum angenommenem Elastizitätsmodul) - Calcaneus

Korrelationskoeffizienten (R^2) der singulären (single) und multivariaten (multi) Regressionsanalysen.

Nicht signifikante Korrelationen werden nicht aufgeführt (n.s.).

Für multivariate Regressionen ist nur der jeweils höchste Koeffizient angegeben; hierfür verwendeter Texturparameter ist farbkodiert.

Es wurden nur die sechs Texturparameter mit den stärksten Korrelationskoeffizienten gelistet und in multivariate Regressionsanalysen einbezogen.

Signifikanzniveau: ^a ($p < 0,05$), ^b ($p < 0,01$), ^c ($p < 0,001$)

3.6.2. Wirbelkörper

3.6.2.1. singuläre Analysen

QCT-BMD

Die stärkste, wenngleich moderate singuläre Korrelation zum Elastizitätsmodul wurde durch die BMD der QCT-Messung erreicht ($R^2 = 0,60$; $p < 0,001$).

vBMD

Die Regressionsanalyse zur μ CT-vBMD zeigte ebenfalls moderate Korrelation zum app. EM ($R^2 = 0,58$; $p < 0,001$).

Gleicher Korrelationskoeffizient konnte mittels vBMD aus Protokoll B der MDCT-Bildgebung erreicht werden ($R^2 = 0,58$; $p < 0,001$). Protokoll C zeigte moderate ($R^2 = 0,53$; $p < 0,001$) und Protokoll A mäßige ($R^2 = 0,40$; $p < 0,001$) Korrelation.

Strukturparameter

Die Regressionen für die Strukturparameter aus der μ CT-Bildgebung lieferten deutlich niedrigere Koeffizienten als die für angenommene Strukturparameter aus der MDCT-Bildgebung. Tb.Th resultierte hier in nur geringer Korrelation ($R^2 = 0,17$; $p < 0,05$) und Ergebnisse für Tb.N und Tb.Sp zeigten keine Signifikanz. BV/TV wies eine mäßige Korrelation auf ($R^2 = 0,44$; $p < 0,001$).

Auch bei den MDCT-Strukturparametern lieferte app. BV/TV die besten Ergebnisse. In Protokoll B entsprach R^2 dem Koeffizienten der μ CT-vBMD bzw. der MDCT-vBMD aus Protokoll B ($R^2 = 0,58$; $p < 0,001$). In Protokoll A und C fielen die Werte für app. BV/TV geringer aus (A: $R^2 = 0,46$ und C: $R^2 = 0,56$; $p < 0,001$).

Als zweitstärkster Strukturparameter erwies sich app. Tb.Th ($R^2 = 0,40 - 0,46$; $p < 0,001$). Auch hier zeigte Protokoll B im Vergleich der Strahlendosisprotokolle das beste Resultat. Mäßige, dennoch signifikante Korrelationen konnten für app. Tb.Sp nur in den Protokollen B und C (B: $R^2 = 0,36$; C: $R^2 = 0,42$; $p < 0,001$) und für app. Tb.N nur im Protokoll C ($R^2 = 0,24$; $p < 0,01$) gefunden werden.

Texturparameter

Von allen Texturparametern führte nur $MF_{\text{area.qu}_25}$ in den Protokollen B und C zu signifikanten singulären Korrelationen (A: $R^2 = 0,37$; B: $R^2 = 0,42$; $p < 0,001$).

3.6.2.2. multivariate Analysen

QCT-BMD

Der singuläre Korrelationskoeffizient für die QCT-BMD konnte durch Kombination mit Texturparametern aus allen drei Protokollen deutlich angehoben werden. Es ließen sich hohe Korrelationen von $R^2 = 0,72$ (C) bis $R^2 = 0,75$ (A) erreichen. Die Verbesserungen der Koeffizienten für die QCT-BMD wurden alle durch Parameter der Gruppe MD erzielt.

vBMD

Eine Kombination aus vBMD und Texturparametern führte zu Verbesserungen in den Protokollen B ($R^2 = 0,67$) und C ($R^2 = 0,63$), wobei zu erwähnen ist, dass einhergehend das Signifikanzniveau sank (von $p < 0,001$ auf $p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$). Diese Koeffizienten übertreffen singuläre, nicht jedoch multivariate Korrelationen der QCT-BMD. Multivariate Korrelationen für die vBMD aus Protokoll A waren nicht signifikant.

Bei den kombinierten Texturparametern, die zu den höchsten signifikanten multivariaten Regressionskoeffizienten führten, handelte es sich um verschiedene Parameter der Gruppe SIM.

Strukturparameter

Bei der Verknüpfung von Struktur- und Texturparametern konnten die Koeffizienten nur für app. BV/TV in Protokoll B und C und für app. Tb.Th in Protokoll B über das Niveau der singulären Korrelation der QCT-BMD angehoben werden. Korrelationen, die den singulären prädiktiven Wert der QCT-BMD ($R^2 = 0,60$; $p < 0,001$) nicht überschreiten, werden in der Tabelle nicht aufgeführt (<BMD).

Die beste Kombination stellt app. Tb.Th plus SIM.quan90.r6 in Dosisprotokoll B ($R^2 = 0,71$; $p < 0,001$).

Es erwies sich keine Kombination aus Struktur- und Texturparametern stärker als die Kombination von QCT-BMD und Texturparameter.

	QCT	μ CT	app. EM					
			A		B		C	
			single	multi	single	multi	single	multi
BV/TV	-	0,44 ^c	0,46 ^c	<BMD	0,58 ^c	0,65 ^a	0,56 ^c	0,66 ^a
Tb.Th	-	0,17 ^a	0,41 ^c	<BMD	0,46 ^c	0,71 ^c	0,40 ^c	<BMD
Tb.Sp	-	n.s.	n.s.	<BMD	0,36 ^c	<BMD	0,42 ^c	<BMD
Tb.N	-	n.s.	n.s.	<BMD	n.s.	<BMD	0,24 ^b	<BMD
MF.area_qu25	-	-	n.s.	-	0,42 ^c	-	0,37 ^c	-
MD.deg0	-	-	n.s.	-	n.s.	-	n.s.	-
MD.aniso.std	-	-	n.s.	-	n.s.	-	n.s.	-
SIM.quan75.r4	-	-	n.s.	-	n.s.	-	n.s.	-
SIM.quan75.r6	-	-	n.s.	-	n.s.	-	n.s.	-
SIM.quan90.r6	-	-	n.s.	-	n.s.	-	n.s.	-
QCT-BMD	0,60 ^c	-	-	0,75 ^c	-	0,73 ^c	-	0,72 ^c
vBMD	-	0,58 ^c	0,40 ^c	n.s.	0,58 ^c	0,67 ^b	0,53 ^c	0,63 ^a

Tab. 20: Korrelationen (trabekuläre Parameter aus QCT, MDCT und μ CT zum angenommenem Elastizitätsmodul) - Wirbelkörper

Korrelationskoeffizienten (R^2) der singulären (single) und multivariaten (multi) Regressionsanalysen.

Nicht signifikante Korrelationen werden nicht aufgeführt (n.s.).

Für multivariate Regressionen ist nur der jeweils höchste Koeffizient angegeben; hierfür verwendeter Texturparameter ist farbkodiert.

Multivariate Regressionen mit niedrigerem Korrelationskoeffizienten als der der singulären linearen Analyse für die QCT-BMD werden nicht angezeigt (<BMD).

Signifikanzniveau: ^a ($p < 0,05$), ^b ($p < 0,01$), ^c ($p < 0,001$)

4. Diskussion

Nach dem heutigen Stand der Wissenschaft ist es allgemein anerkannt, dass Stärke und Festigkeit eines Knochens nur zum Teil durch die BMD erklärt werden können [58, 59]. Verschiedene Studien legen dar, dass neben dieser quantitativen Knocheneigenschaft der Dichte auch die qualitative Verteilung der Knochenmasse, d.h. die Morphologie und Mikroarchitektur, für die Knochenfestigkeit von grundlegender Bedeutung sind [71, 76, 80, 88, 104, 127-129].

Ziel der vorliegenden Studie war es zum einen, die klinische Anwendbarkeit der Knochenstrukturanalyse mittels MDCT hinsichtlich Ihrer Präzision, d.h. im Vergleich zum Referenzstandard μ CT, zu evaluieren.

In einem zweiten Schritt wurden gemessene trabekuläre Parameter zum angenommenen Elastizitätsmodul der Knochenproben, als Surrogatparameter für die biomechanische Festigkeit, korreliert. Die Ergebnisse wurden mit denen der Knochenmineraldichte, also dem derzeitigen diagnostischen Standard, verglichen.

4.1. Studienziel (I)

- (I) Die Evaluation der Durchführbarkeit bzw. der Präzision der Knochenstrukturanalyse mittels MDCT im *in situ* Setup im Vergleich zum Referenzstandard μ CT

4.1.1. Studiendesign

Im Fokus des Studiendesigns stand die möglichst uneingeschränkte Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die radiologische Diagnostik am Patienten in der Klinik. Für die Strukturanalyse mittels MDCT-Messungen wurde daher ein *ex vivo* aber *in situ* Versuchsaufbau entwickelt, welcher die klinische Standard - Ganzkörpercomputertomographie am Patienten simuliert.

Hierzu wurden die Körperspender möglichst zeitnah nach dem Eintreten des Todes, intakt und unfixiert tomographiert. Dabei wurden die Körperspender ähnlich der klinischen Standard CT-Untersuchung in Rückenlage mit beiden Armen oberhalb des Kopfniveaus positioniert.

Um je eine zentrale und eine periphere Skelettlokalisation in die Studie mit einzubeziehen, wurden Messungen sowohl an der Lendenwirbelsäule (L1 – L3), als auch an den Calcanei durchgeführt.

Im zweiten Schritt wurden diese Knochen reseziert und sowohl μ CT-Messungen als auch biomechanische Tests durchgeführt. Somit konnten die Messergebnisse am Referenzstandard validiert und ihre Aussagekraft zur Knochenfestigkeit evaluiert werden. Die Deckungsgleichheit der ausgewerteten Knochenregionen wurde dabei mit Hilfe von einem Koregistrierungsverfahren gewährleistet. Durch dieses Studiendesign konnten Vorteile der *in vivo* und der *in vitro* Bildgebungen (siehe Tab. 21) kombiniert werden.

Im Gegensatz dazu basiert der derzeitige Stand der Forschung zur Knochenstrukturanalyse mehrheitlich auf Studien, welche *in vitro*, also an exzidierten Knochen bzw. Knochenproben durchgeführt wurden. Dabei bieten Studien unter *in vitro* Konditionen artifiziell vorteilhafte Bildgebungsvoraussetzungen, welche nicht den Voraussetzungen in der Klinik entsprechen und somit zu systematischen Fehlern führen.

Es können beispielsweise durch kleinere Proben und ein daraus resultierendes kleineres FOV höhere Auflösungen erreicht werden, als real in der klinischen Bildgebung möglich sind. Darüber hinaus wird durch die Entfernung des umgebenden Bindegewebes und der ausschließlichen Bildgebung der Knochenprobe ein höheres SNR und somit eine bessere Bildqualität erreicht. Dies wurde unter anderem in einer Studie von Bauer et al. untersucht, in welcher MDCT-Bildgebungen mit und ohne simulierte Weichteilumgebungen [88] verglichen wurden. Sie zeigten, dass die Strukturparameter BV/TV, Tb.N und Tb.Sp aus Bildgebungen ohne umgebendes Bindegewebe signifikant besser zum μ CT-Referenzstandard korrelierten, als gleiche aus Bildgebungen mit simuliertem Bindegewebe (für BV/TV $r = 0,90$ vs. $r = 0,84$). Ein Vergleich von Rauschen und Kontrast beider Bildgebungen zeigte gleichermaßen einen signifikanten Anstieg des SNR und CNR (*contrast to noise ratio*; Kontrast-Rausch-Verhältnis) bei fehlendem umgebenden Bindegewebe.

Zusätzlich muss beachtet werden, dass explantierte Knochen räumlich flexibel im MDCT ausgerichtet werden können. Dies erhöht die Reproduzierbarkeit und durch die frei wählbare Schnittebene kann die Analyse der Knochenstruktur zusätzlich optimiert werden.

Studienergebnisse aus *in vitro* Studien können aus diesen Gründen nur eingeschränkt auf die medizinische Anwendung am Patienten übertragen werden. Um die Durchführbarkeit der Knochenstrukturanalyse am Patienten und deren diagnostischen Wert wirklichkeitsgetreu zu evaluieren, arbeiteten andere Forschungsgruppen dementsprechend mit einem *in vivo* Versuchsaufbau.

Graeff et al. untersuchten in einer longitudinalen *in vivo* Studie an 65 postmenopausalen Frauen die Veränderungen der BMD und der Knochenmikroarchitektur unter anti-resorptiver Therapie [128]. Nach 12 Monaten zeigten sich signifikante Verbesserungen der im MDCT gemessenen Strukturparameterwerte für app. BV/TV und app. Tb.N ($plus\ 30,6 \pm 4,4\ %$ und $19,0 \pm 3,2\ %$). Im gleichen Zeitraum erhöhte sich dagegen die DXA-BMD in nur geringem Ausmaß ($plus\ 6,4 \pm 0,7\ %$). Die Autoren schlussfolgerten, dass die MDCT-Bildgebung eine brauchbare Methode zur Quantifizierung der trabekulären Knochenstruktur auch *in vivo* ist und dass dieses Verfahren in der Lage ist, Informationen über die BMD hinaus zu liefern. Da es sich um eine reine *in vivo* Studie handelt, konnten die Ergebnisse dieser Studie allerdings nicht, wie in vorliegender Studie, an einem Referenzstandard überprüft werden. Es bleibt also unklar welcher Anteil des realen trabekulären Netzwerkes in der MDCT-Bildgebung erfasst wurde.

Die Möglichkeit der Validierung von Messergebnissen an einem Referenzstandard, wie beispielsweise der Histomorphometrie oder der μ CT, stellt einen großen wissenschaftlichen Vorteil von Studien an explantierten Knochen dar. Aus diesem Grund strebten auch andere Forschungsgruppen eine Kombination aus *in vivo* bzw. *in situ* Bildgebung und *in vitro* Validierung an.

So untersuchten Cortet et al. die Möglichkeit der *in vivo* Evaluation von Mikroarchitekturparametern per MDCT [127]. Hierbei zeigten 14 von 25 morphologischen Messparametern (darunter app. BV/TV, app. Tb.Sp, app. Tb.N) einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne diagnostizierte Osteoporose. Selbige Parameter korrelierten nur schwach zur BMD, was darauf schließen lässt, dass BMD - unabhängige Eigenschaften quantifiziert wurden. Die selbe Arbeitsgruppe wendete in einer späteren Studie an 24 Calcanei in einem *ex vivo*, aber *in situ* Versuchsaufbau die Histomorphometrie als Referenzmethodik an [130]. Cortet et al. arbeiteten mit intakten Füßen von Körperspendern und schlossen somit bereits erwähnte systematische Fehler der *in vitro* Bildgebung, beispielsweise durch fehlenden Weichteilmantel und somit erhöhte SNR und CNR, aus. Sieben von 13 trabekulären Parametern, darunter app. BV/TV, app. Tb.N und app. Tb.Sp, zeigten signifikante Korrelationen zum Referenzwert. Es ist jedoch aus der Publikation zu schließen, dass eine sagittale Scanebene gewählt wurde. Diese ist nicht auf klinische Messungen übertragbar, da der Fuß des Patienten senkrecht zum Lager des Computeromographen positioniert werden müsste. Gleichzeitig scheint unter Anbetracht der Anisotropie des Knochens und der Trajektionslinien im Trabekelwerk die CT-Schnittebene für die Quantifizierung der Knochenmikroarchitektur nicht vernachlässigbar. So gelangten beispielsweise Brismar et al. zu signifikant unterschiedlichen Ergebnissen für Tb.N aus axialen bzw. sagittalen Computertomographien an zwölf humanen Wirbelkörpern [131].

Ito et al. verglichen in einer *in vivo* Studie an 82 postmenopausalen Frauen MDCT-Mikroarchitekturparameter und die per DXA ermittelte spinale BMD in ihrem relativen Risiko zum Frakturstatus [71]. Dabei erzielte neben nonmetrischen Parametern (*odds ratio* für SMI [*Structure Model Index*]: 16,0 und für Euler: 13,1) der metrische Strukturparameter app. BV/TV (*odds ratio*: 13,6) bessere Korrelationen zum Frakturstatus der Patienten als die DXA-BMD (*odds ratio*: 4,8). In diese Studie inbegriffen waren zwei Teilstudien zur Validierung der morphologischen Parameter am Referenzstandard und zur Überprüfung der Aussagekraft dieser im Hinblick auf die biomechanische Festigkeit des Knochens. Ito et al. korrelierten in einer *in vitro* Teilstudie an fünf exzidierten Wirbelkörpern die verwendeten morphologischen Parameter zum Referenzstandard μ CT und zeigten sehr gute Korrelationen für BV/TV ($r = 0,98$; $p < 0,005$). Ebenfalls ließen sich signifikante Korrelationen für app. BV/TV bzw. app. Tb.N in einer weiteren Teilstudie an vier femoralen Knochenproben zu biomechanischen Eigenschaften aus Kompressionstests finden. Die unterschiedlichen Bildgebungsvoraussetzungen sowie die verwendeten kleinen Kollektive divergierender Skelettloci lassen jedoch keine unmittelbaren Rückschlüsse der Teilstudien aufeinander zu. Eine Validierung der MDCT-Parameter am Referenzstandard bzw. durch Korrelation zu biomechanischen Knocheneigenschaften ist daher nur limitiert aussagekräftig.

In vorliegender Studie wurde mittels Koregistrierung der Bildgebungen sicher gestellt, dass die verglichenen Parameter der MDCT, des Referenzstandards und der Biomechanik aus der jeweils selben Knochenregion stammten.

Zusammenfassend weist das vorliegende Studiendesign folgende Vorteile auf:

Es wurde *in situ* und, betreffend Lage und Bildgebungsmodalität, orientierend am klinischen Ganzkörper-CT gescannt. Somit wurden die systematischen Fehler der *in vitro* Messung ausgeschlossen. Hierzu gehören unter anderem bessere Bildqualität durch fehlendes umgebendes Weichteilgewebe, erhöhte Auflösung durch kleinere FOV und größere Reproduzierbarkeit durch frei wählbare Schnittebene bzw. optimierte Positionierung. Sie alle entsprechen nicht den klinischen Bildgebungsvoraussetzungen.

Darüber hinaus und im Gegensatz zu den oben erörterten *in vivo* Studien konnten die Messergebnisse zum Referenzwert und zur biomechanischen Festigkeit, beide in der gleichen ROI ermittelt, korreliert werden.

Somit wurden die Vorteile der *in vitro* und der *in vivo* Messung durch das *ex vivo in situ* Studiendesign miteinander verbunden.

	<i>in vivo</i>	<i>ex vivo</i>	
		<i>ex situ</i>	<i>in situ</i>
Validierung am Referenzstandard möglich	nein	✓	✓
Übertragbarkeit auf den klinischen Alltag	✓	nein	✓
keine systematischen Fehler durch...			
... fehlendes Bindegewebe	✓	nein	✓
... fehlende Bewegungsartefakte	✓	nein	nein
... optimierte Positionierung	✓	nein	✓

Tab. 21: Vor- und Nachteile der *in vivo*, *ex situ* und *in situ* Bildgebung

4.1.2. Ergebnisse

4.1.2.1. μ CT

Bei der in dieser Studie angewendeten isotropen Auflösung von $16 \times 16 \times 16 \mu\text{m}^3$ und einer durchschnittlichen Trabekeldicke von $50 - 200 \mu\text{m}$ ist von einer realitätsgetreuen Erfassung des Trabekelwerkes durch die μ CT- Bildgebung auszugehen.

Für beide Skelettloci entsprachen die Referenzwerte der vorliegenden Studie in hohem Maße den Ergebnissen aus vorangegangenen Studien.

Bei den Calcanei zeigte sich eine große Ähnlichkeit zwischen vorliegenden Ergebnissen der μ CT-Messungen und den Ergebnissen von Cortet et al., welche ebenfalls das Trabekelwerk an Calcanei untersuchten [130]. Cortet et al. ermittelten via Histomorphometrie bei einer Schichtdicke von $7 \mu\text{m}$ folgende Mittelwerte: $BV/TV = 15 \%$ (vs. in vorliegender Studie: 14%), $Tb.Th = 120 \mu\text{m}$ (vs. $140 \mu\text{m}$), $Tb.N = 1,30 \text{ mm}^{-1}$ (vs. $1,28 \text{ mm}^{-1}$) und $Tb.Sp = 740 \mu\text{m}$ (vs. $720 \mu\text{m}$).

Die μ CT-Strukturparameter für die Wirbelsäule glichen in großem Maße denen von Bauer et al., welche bei einer Voxelgröße von $20 \times 20 \times 20 \mu\text{m}^3$ die Mikrostruktur von 20 Brustwirbelkörpern untersuchten [80]. In genannter Studie zeigten sich folgende Mittelwerte: $BV/TV = 9\%$ (vs. in vorliegender Studie: 8%), $Tb.Th = 110 \mu\text{m}$ (vs. $160 \mu\text{m}$), $Tb.N = 0,82 \text{ mm}^{-1}$ (vs. $0,85 \text{ mm}^{-1}$), $Tb.Sp = 1,19 \text{ mm}$ (vs. $1,15 \text{ mm}$).

Im Vergleich zwischen den beiden Knochenloci ist der fast doppelt so hohe Knochenvolumenanteil der Calcanei (CA) im Gegensatz zu dem der Wirbelkörper (WK) auffällig (CA: $14 \pm 5 \%$ vs. WK: $8 \pm 2 \%$). Dies muss bei ähnlicher durchschnittlicher Trabekeldicke (CA: $140 \pm 20 \mu\text{m}$ vs. WK: $160 \pm 20 \mu\text{m}$) auf die Anzahl bzw. den Abstand zwischen den Trabekeln zurückzuführen sein. Dementsprechend zeigten die Calcanei im Mittel ein höheres $Tb.N$ (CA: $1,28 \pm 0,19 \text{ mm}^{-1}$ vs. WK: $0,85 \pm 0,14 \text{ mm}^{-1}$) und ein geringeren $Tb.Sp$ (CA: $0,72 \pm 0,13 \text{ mm}$ vs. WK: $1,13 \pm 0,19 \text{ mm}$).

Das dichtere Trabekelwerk der Calcanei ist durch das Lasten des gesamten Körpergewichts auf diesem Skelettlocus, d.h. durch die höhere mechanische Belastung, zu erklären. Dies entspricht den Grundsätzen des Wolffschen Transformationsgesetzes von 1892 [134], welches die funktionale Adaptation des Knochens auf Be- bzw. Entlastung beschreibt und durch verschiedene zeitnahe Studien belegt wurde [135, 136].

4.1.2.2. MDCT

Bei beiden Knochenloci kam es zu einer prinzipiellen Überbewertung des Knochenvolumenanteils BV/TV und der trabekulären Dicke Tb.Th durch die MDCT-Bildgebung. Dennoch ließen sich beide MDCT-Parameter signifikant zu den jeweiligen Referenzwerten aus μ CT-Datensätzen korrelieren. Eine generelle Erfassbarkeit scheint demnach auch unter klinischen Voraussetzungen möglich.

Der Strukturparameter Tb.N wurde entsprechend unterrepräsentiert und die Erfassung von Tb.Sp mittels MDCT stellte sich vor allem in der Teilgruppe der Calcanei als problematisch heraus. Sowohl Tb.N als auch Tb.Sp zeigten keine bis nur mäßige Korrelationen zwischen MDCT und μ CT. Bei der derzeit im klinischen Alltag erreichbaren Bildqualität in der MDCT scheint die Anzahl der Trabekel sowie der Abstand zwischen den Trabekeln somit nur ungenügend detektierbar zu sein.

Im Folgenden werden deskriptive Statistik und Korrelationen für jeden Strukturparameter einzeln diskutiert.

app. BV/TV

Bei Betrachtung der Mittelwerte zu BV/TV bzw. *app. BV/TV* wird in vorliegender Studie eine Überinterpretation des realen Knochenvolumenanteils durch die MDCT-Bildgebung deutlich.

Die MDCT-Messwerte für den Calcaneus liegen dabei etwa 1,4 bis 2,7 fach über dem Referenzwert. Dies steht in Übereinstimmung mit vorangegangenen Studien in denen BV/TV ca. 2,1 fach [88]; 2,5 fach [130] und 2,8 fach [80] überschätzt wurde.

BV/TV der Wirbelkörper wurde in deutlich stärkerem Maße überschätzt (etwa 4 bis 5,6 fach). Es ist zu spekulieren, ob der größere Weichteilmantel am zentralen Skelett und die dadurch beeinträchtigte Bildqualität hierfür ursächlich sind und entstandene Rauschartefakte durch das Computerprogramm als Knochen interpretiert wurden.

Hypothetisch könnte auch der äußerst geringe Knochenanteil der Wirbelkörper von im Mittel nur 8% die Erfassbarkeit im MDCT einschränken. In einer anderen Studie, ebenfalls an Wirbelkörpern und mit ähnlich geringen BV/TV (9 %), lag *app. BV/TV* zwar nur 2,8 fach über dem Referenzwert, allerdings handelte es sich hierbei wieder um *in vitro* Messergebnisse, die nicht durch umgebendes Bindegewebe beeinträchtigt wurden [80].

In Übereinstimmung mit vorangegangenen Studien wurden die größten Korrelationen zwischen angenommenen Strukturmesswerten aus der MDCT-Bildgebung und Referenzwerten der μ CT-Bildgebung für den Parameter BV/TV gefunden (CA: $R^2 = 0,56$ bis $0,65$; WK: $R^2 = 0,52$ bis $0,64$).

Bauer et al. erreichten für den Knochenvolumenanteil leicht höhere Korrelationen ($R^2 = 0,76$), wobei hier in der MDCT-Bildgebung *in vitro*, also ohne umgebendes Bindegewebe, gearbeitet wurde [80]. Den Einfluss des Bindegewebes auf die Messergebnisse zeigte selbige Arbeitsgruppe in einer Studie an acht Femurbiopsien. Korrelationen schwankten hier zwischen r (nach Pearson) = $0,90$ ($R^2 \approx 0,81$) ohne umgebendes Bindegewebe und $r = 0,84$ ($R^2 \approx 0,71$) mit simuliertem Bindegewebsumfeld [88]. Die Resultate für app. BV/TV der vorliegenden *in situ* Studie liegen somit, sowohl für die Messungen am Calcaneus als auch für die Messungen an den Wirbelkörpern, im erwarteten Rahmen.

Cortet et al. arbeiteten ebenfalls *in situ*. Die geringere Auflösung und größere Schichtdicke (1,0 mm) könnten hier Grund für die schwächeren Korrelationen ($r = 0,69$) ($R^2 \approx 0,48$) sein [130].

app. Tb.Th

In ähnlicher Weise wie BV/TV wird auch Tb.Th durch die MDCT-Bildgebung überrepräsentiert. Für die Wirbelkörper ist der Strukturparameter app. Tb.Th gegenüber der wahren trabekulären Dicke etwa 3 fach, für die Calcanei bis zu 4 fach erhöht.

Ursächlich ist möglicherweise, dass in der MDCT-Bildgebung nur dickere Trabekel, deren Durchmesser größer oder gleich der angewendeten Pixelgröße sind, zuverlässig erfasst werden. In diesem Kollektiv betrug die wahre trabekuläre Dicke im Mittel $143 \mu\text{m}$ bei den Calcanei und $156 \mu\text{m}$ bei den Wirbelkörpern. Bei einer Auflösung von $208 \mu\text{m}$ (CA) bzw. $268 \mu\text{m}$ (WK) und einer Schichtdicke von $500 \mu\text{m}$ liegt es nahe, dass dünnere Trabekel im Netzwerk unter der Nachweisgrenze lagen. Es ist anzunehmen, dass daher die Messung weniger, aber dickerer Trabekel zu erhöhter app. Tb.Th und erniedrigtem app. Tb.N führte.

Auch die oben beschriebene Überinterpretation des Knochenvolumenanteils im MDCT ist in diesem Zusammenhang zu sehen.

In anderen Studien mit größerer Schichtdicke (8 bzw. 10 mm) und geringerer Auflösung (0,35 bzw. 0,4 mm) wurde dementsprechend Tb.Th noch mehr überschätzt und konnte so auch nicht signifikant mit dem Referenzwert korreliert werden [88, 130].

Bauer et al. führten die MDCT-Bildgebungen wiederum bei Auflösungen, die mit unseren vergleichbar sind, durch. Die trabekuläre Dicke wurde in dieser, an Wirbelkörpern durchgeführten, Studie im Vergleich zu unseren Ergebnissen der Wirbel etwas weniger stark überschätzt. Dies und die leicht bessere Korrelation zu app. Tb.Th sind erneut auf das Fehlen von umgebendem Weichteilgewebe zurückzuführen [80].

In vorliegender Studie führte app. Tb.Th nach app. BV/TV zu den zweitbesten signifikanten Korrelationen zwischen MDCT-Bildgebung und μ CT-Referenzwerten. Sie zeigten sich mäßig für die Wirbelkörper ($R^2 = 0,32 - 0,36$) bis moderat für die Calcanei ($R^2 = 0,39 - 0,51$). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass es sich bei app. Tb.Th, neben app. BV/TV, um einen „unabhängigen“ Strukturparameter handelt. Er wird direkt anhand der „on“ und „off“ Pixel im binarisierten Bild ermittelt, während app. Tb.N und app. Tb.Sp sich von diesem ableiten.

In gleicher Art und Weise argumentierten Patel et al., welche in einer an Calcanei durchgeführten Studie die besten prädiktiven Werte zum Frakturstatus der Spender durch app. Tb.Th und app. BV/TV erhielten [104].

app. Tb.N

Während BV/TV und Tb.Th wie bereits erwähnt in der MDCT quantitativ überschätzt wurden, bleibt die Trabekelanzahl mehrheitlich unterrepräsentiert, da kleinere Trabekel bei zu geringer Auflösung nicht erfasst werden können. Dies steht in Übereinstimmung mit vorangegangenen Studien [80, 88, 130].

Die größten Abweichungen zur „realen“ Tb.N zeigten sich sowohl beim Calcaneus als auch bei den Wirbelkörpern paradoxer Weise in den dosisstärkeren MDCT-Protokollen. Es ist zu vermuten, dass sich die Messwerte aus den Protokollen A und B lediglich auf Grund von Rauschartefakten dem Referenzwert nähern. So zeigte sich zwar kein signifikanter Unterschied zwischen app. Tb.N aus Protokoll A der Wirbelkörper zum Referenzwert, beide Werte ließen sich allerdings nicht signifikant miteinander korrelieren.

Die zwar geringen, aber dennoch signifikanten Korrelationen zwischen MDCT- und μ CT-Messwerten für die Wirbelkörper ließen sich lediglich in den dosisstärkeren Protokollen finden.

Bei den Calcanei zeigte sich in keinem der Dosisprotokolle eine signifikante Korrelation für app. Tb.N zum Referenzwert.

Korrelationen aus vorangegangenen Studien von app. Tb.N werden im Folgenden zusammen mit app. Tb.Sp diskutiert (s.u.).

app. Tb.Sp

Die Messwerte für app. Tb.Sp geben ein uneinheitliches Bild wieder.

In den MDCT-Messungen am Calcaneus wurde Tb.Sp sehr stark überrepräsentiert (ca. 2,4 bis 8,4 fach). Einhergehend zeigte sich eine ebenfalls große Standardabweichung (VarK: 1,22 – 1,91 vs. VarK im μ CT: 0,18). Auch Patel et al. beschrieben Schwierigkeiten dabei, den Parameter Tb.Sp am Calcanei zu quantifizieren. Im Teilkollektiv von Knochenspendern mit positivem Frakturstatus zeigte sich ebenfalls ein großes app. Tb.Sp (Mittelwert: 4,31 mm) mit großer Standardabweichung (VarK: 2,34 – 2,4) [104].

Bei den Messungen an den Wirbelkörpern wurde Tb.Sp dagegen tendenziell eher unterrepräsentiert. Es war keine außerordentliche Standardabweichung in den MDCT-Bildgebungen auffällig (VarK: 0,09 – 0,35 vs. VarK im μ CT: 0,17). Dies könnte durch die im Referenzstandard durchschnittlich leicht größere Tb.Th und größere Tb.Sp der Wirbelkörper erklärt werden, welche die Erfassung jener Parameter in der Bildgebung erleichtert haben könnte.

Es ist zu bedenken, dass der Strukturparameter Tb.Sp aufgrund seiner rechnerischen Abhängigkeit von Tb.Th und Tb.N ein denkbar anfälliger Parameter gegenüber Variablen in der Bildgebung, beispielsweise betreffend der Qualität, ist. Wie im Methodikteil beschrieben, errechnet sich der Abstand zwischen zwei Trabekeln mittels der Distanz vom Mittelpunkt eines Trabekels zum Mittelpunkt des nächsten ($1/\text{Tb.N}$) minus Tb.Th, wobei Tb.N. wiederum von Tb.Th und von BV abhängig ist.

In diesem Zusammenhang sind auch die schwachen Korrelationen zwischen dem Parameter Tb.Sp aus MDCT- und μ CT-Messungen sowohl für Calcanei als auch für Wirbelkörper zu sehen.

Sowohl für app. Tb.N als auch für app Tb.Sp zeigten frühere Studien abweichende Ergebnisse bezüglich der Korrelationen zum Referenzwert. Cortet et al. gelangten zu hohen bis sehr hohen Korrelationen für app. Tb.N ($r = 0,86$; $R^2 \approx 0,74$) und app. Tb.Sp ($r = 0,90$; $R^2 \approx 0,81$), während app. Tb.Th. keine Übereinstimmung zeigte [130]. Auch bei Bauer et al. zeigten Tb.N und Tb.Sp Korrelationen von $R^2 = 0,79$ und $0,78$, während Tb.Th die schwächste Korrelation aufwies [80].

Diese Differenzen könnten auf verschiedene Algorithmen der Nachbearbeitung bzw. differierende räumliche Auflösungen zurückgeführt werden. Ebenso wurde an exzidierten Knochen gearbeitet. Eine weitere Studie von Bauer et al. zeigte zwar auch mit simuliertem umgebenden Bindegewebe ähnliche Werte [88], jedoch wurden alle Tomographien mit dem

selben Weichteilphantom durchgeführt. Somit sind diese Ergebnisse nur eingeschränkt auf das vorliegende Studiendesign bzw. auf Bildgebungen am Patienten übertragbar.

Zusammenfassend spekulieren wir, dass aufgrund der Auflösung der MDCT-Bildgebungen, welche über der durchschnittlichen Dicke eines Trabekels lag, nicht alle Trabekel erfasst werden konnten. Eine Überrepräsentation von wenigen aber dicken Trabekeln ist die Folge. Dieser Effekt könnte denkbar verstärkt bei Messungen an osteoporotischem Knochen auftreten.

Beim Kollektiv dieser Studie handelte es sich um ein sehr altes und vor allem sehr osteoporotisches Kollektiv. Das mittlere Alter lag bei 86 ± 9 Jahren und die mittlere QCT-BMD bei $81,60 \pm 29,62 \text{ mg/cm}^3$. Die vergleichend herangezogenen Studien arbeiteten mit jüngeren (Altersdurchschnitte zwischen 64 und 82 Jahren) und, soweit vergleichbar, auch weniger osteoporotischen Kollektiven (z.B. Wachter et al: $210, 37 \pm 42,94 \text{ mg/cm}^3$) [71, 80, 104, 127, 129, 130].

4.2. Studienziel (II)

- (II) Die Korrelation trabekulärer Parameter aus MDCT und μ CT zur biomechanischen Knochenfestigkeit im Vergleich zur BMD

4.2.1. Singuläre Korrelationen zu app. EM

Die Korrelation von trabekulären Parametern verschiedener Bildgebungsverfahren zur biomechanischen Festigkeit des Knochens ist eine allgemein anerkannte Methode. Kompressionstests [71, 76, 80, 129] und μ FEM-Analysen [137-139] sind hierfür erprobte Verfahren.

Entsprechend der operationalen Definition der Osteoporose durch die WHO wird derzeit im klinischen Alltag die BMD als diagnostisches Kriterium angewendet. Aus diesem Grund werden die Korrelationswerte der ermittelten Struktur- und Texturparameter zur biomechanischen Festigkeit des Knochens im Vergleich zu den Korrelationen der Knochenmineraldichte (BMD und vBMD) diskutiert.

Für die Wirbelsäule lieferte die im QCT ermittelte BMD von allen ermittelten Parametern die stärkste singuläre Korrelation zu app. EM ($R^2 = 0,60$) und konnte somit als guter prognostischer Wert für die Knochenstärke in dieser Skelettregion bestätigt werden. Wachter et al. zeigten vergleichbare Korrelationen der QCT-BMD der Hüfte zum EM der selben Skelettregion ($R^2 = 0,54$) [129].

Nichtsdestotrotz bedeutet ein Determinationskoeffizient von $R^2 = 0,60$ auch, dass 40 % der Variabilität der Knochenfestigkeit nicht durch die rein quantitative Evaluation der Knochenmineraldichte erklärt werden konnten. In diesem Zusammenhang ist auch die Falsch-Negativ-Rate von 20 % in vorliegendem Kollektiv zu sehen, welche die Osteoporosedefinition mittels QCT-BMD nach Felsenberg et al. ergab. Drei von 15 Körperspendern wiesen trotz anhand der Morphologie diagnostizierter osteoporotischer Wirbelkörperfrakturen eine BMD im normalen bzw. osteopenischen Bereich auf.

Nach der QCT-BMD wurden bei den Wirbelkörpern die zweitstärksten Korrelationen zu app. EM durch die Parameter μ CT-vBMD, MDCT-vBMD (Protokoll B) und app. BV/TV (Protokoll B) mit $R^2 = 0,58$ erlangt. Die ähnliche Aussagekraft der QCT-BMD und der MDCT-vBMD wurde vorher bereits durch moderate (A) bis hohe (B und C) Korrelationen untereinander ($R^2 = 0,52 - 0,69$) aufgezeigt. Zwischen μ CT-vBMD und MDCT-vBMD ließen sich sogar hohe (A) bis sehr hohe (B und C) Korrelationen finden ($R^2 = 0,64 - 0,86$), welches die gute Erfassbarkeit der Knochenmineraldichte im MDCT bekräftigt.

Aufgrund der Tatsache, dass die vBMD und die trabekulären Parameter in der selben ROI ermittelt wurden, bieten sie die Möglichkeit Messparameter der Dichte und Messparameter der Mikroarchitektur direkt in ihrer Vorhersagekraft zur Knochenfestigkeit zu vergleichen. Wie bereits benannt zeigten bei den Wirbelkörpern app. BV/TV und vBMD (Protokoll B) die gleiche Korrelation zu app. EM. In den Protokollen A und C übertrafen die Korrelationen der Strukturparameter app. BV/TV die der Dichte sogar leicht.

Insgesamt erbrachten in allen Protokollen app. BV/TV und die MDCT-vBMD sehr ähnliche Ergebnisse in ihrer Vorhersagekraft zu app. EM. Die sehr hohen Korrelationen untereinander weisen auf sehr große Ähnlichkeit ($R^2 = 0,85 - 0,96$). Dementsprechend ist der Strukturparameter app. BV/TV als Surrogat der Dichte zu werten.

Bei der statistischen Auswertung der Messungen am Calcaneus zeichneten sich ähnliche Ergebnisse ab. Die Parameter der Mikroarchitektur sind auch hier mit der Knochenmineraldichte, und somit in diesem Fall mit der vBMD der MDCT-Bildgebung zu vergleichen.

Die stärksten Korrelationen zu app. EM wurden hier mit Hilfe der μ CT-Daten erlangt. Der Strukturparameter BV/TV konnte hier 73 % ($R^2 = 0,73$) und die vBMD 69 % ($R^2 = 0,69$) der Variabilität der Knochenfestigkeit erklären. Der Einfluss der Mikroarchitektur auf die Stabilität des Knochens wird entsprechend vorangegangener Studien bestätigt. Auch Mitra et al. legten an Proben des Calcaneus die Überlegenheit der Einschätzung der mechanischen Knochenfestigkeit mittels aus μ CT-Datensätzen errechneten Strukturparametern gegenüber der per DXA ermittelten BMD dar [140, 141].

Die zu evaluierenden MDCT-Daten blieben in ihren Korrelationen zu app. EM hinter denen des Referenzstandards zurück. Stärkster Parameter war hier app. BV/TV ($R^2 = 0,48 - 0,56$), gefolgt von der MDCT-vBMD ($R^2 = 0,51 - 0,53$). In gleicher Weise wie bei den Wirbelkörpern korrelieren diese beiden Messwerte, app. BV/TV und vBMD, untereinander in sehr hohem Maße ($R^2 = 0,83 - 0,93$). Jedoch zeigte app. BV/TV bei den Calcanei in allen Protokollen, wie auch bei den Wirbelkörpern in Protokoll A und B, leichte Vorteile in der Prognostizierung von app. EM

gegenüber der vBMD. Es wird somit auch die Ähnlichkeit beider Parameter bestätigt, wobei bei app. BV/TV ein geringer Zuwachs an Informationsgehalt zur Einschätzung der mechanischen Knochenfestigkeit besteht.

Nach app. BV/TV zeigte bei beiden Knochenloci auch app. Tb.Th signifikante Korrelationen in allen drei Dosisprotokollen zu app. EM (WK: $R^2 = 0,40 - 0,46$; CA: $R^2 = 0,52 - 0,58$). Auch an dieser Stelle ist auf die hohen bis sehr hohen Korrelationen zwischen vBMD und dem Strukturparameter zu verweisen (WK: $R^2 = 0,62 - 0,83$; CA: $R^2 = 0,65 - 0,73$). Der Informationsgehalt beider Parameter ist somit ähnlich. Je dicker ein Trabekel umso höher BV/TV bzw. vBMD.

Für app. Tb.Sp und app. Tb.N wurden bei den Wirbelkörpern singularär keine signifikanten bzw. in den höheren Dosisprotokollen lediglich moderate Korrelationen zu app. EM gefunden. Bei den Calcanei zeigten sich für diese Strukturparameter in fast allen Dosisprotokollen signifikante, aber ebenfalls nur moderate Korrelationen. Somit bestehen nicht nur Schwierigkeiten diese Strukturparameter in der MDCT zu erfassen, erlangte Werte haben auch keine signifikante bis nur geringe Aussagekraft zur Festigkeit der Knochenproben.

Von allen in den Graustufenbildern ermittelten Texturparametern zeigte bei den Wirbelkörpern nur MF.area_qu25 signifikante Korrelationen zum app. EM ($R^2 = 0,37 - 0,40$).

Bei den Calcanei ergaben die Korrelationen zwischen Texturparametern und app. EM größtenteils signifikante jedoch mäßige Werte, wobei die singularären Korrelationskoeffizienten von app. BV/TV und vBMD nicht übertroffen wurden.

In der Literatur wird app. BV/TV, unseren Ergebnissen entsprechend, auch durch andere Studien als stabiler Parameter zur Einschätzung der Knochenfestigkeit bestätigt [71, 80, 129, 142]. Die Ergebnisse dieser Studien zu app. Tb.Th, app. Tb.N und app. Tb.Sp divergieren dagegen in ihren Korrelationen zu biomechanischen Eigenschaften des Knochens untereinander und zu denen der vorliegenden Studie. So korrelierte auch bei Wachter et al. app. BV/TV von allen Strukturparametern am besten mit dem Elastizitätsmodul [129]. Allerdings lieferte in dieser Arbeit, entgegen unserer Ergebnisse, app. Tb.N die zweitbesten Korrelationen. Es ist aber darauf hinzuweisen, dass das Kollektiv von Wachter et al., im Gegensatz zu unserem, eine durchschnittlich fast dreifach so hohe Knochenmineraldichte aufwies. Von einer höheren durchschnittlichen trabekulären Dicke ist auszugehen, so dass eine bessere Erfassung von Tb.N, besonders unter dem Gesichtspunkt der angewendeten *in vitro* Bildgebung, zu erklären ist.

Auch Ito et al. konnten app. BV/TV und app. Tb.N signifikant zu *ultimate load*, als Parameter der Knochenfestigkeit, korrelieren [71]. Bauer et al. korrelierten je nach Bildgebungsprotokoll app. Tb.N und app. Tb.Sp am besten mit der Versagensspannung aus Kompressionstests, gefolgt erst an dritter Stelle von app. BV/TV ($R^2 = 0,45 - 0,69$) [80]. Beide Arbeitsgruppen arbeiteten jedoch am *in vitro* Modell und konnten somit Rauschartefakte reduzieren, welche unter *in vivo* Umständen die Messung der Trabelanzahl stark beeinträchtigen.

Eine Erklärung für diese in der Literatur stark unterschiedlichen Korrelationen der Strukturparameter bieten Link et al. Diese Arbeitsgruppe spekulierte in einer Studie an 29 Biopsien des proximalen Femurs und 29 Biopsien der Wirbelkörper, dass morphologische Parameter anfälliger sind für Lokalität bzw. Heterogenität des Trabekelwerks als Parameter der Dichte. Sie erlangten für die Wirbelkörperproben im Vergleich zu den Femurproben substantiell höhere Korrelationen zu biomechanischen Eigenschaften (WK: $R^2 = 0,27 - 0,64$ vs. Femur: $R^2 = 0,12 - 0,22$). Die Korrelationen für die BMD beider Knochenloci näherten sich dagegen stark an (WK: $R^2 = 0,66$ vs. Femur: $R^2 = 0,61$) [143].

Es ist davon auszugehen dass BV/TV ähnliche Eigenschaften des Knochens widerspiegelt wie die Knochenmineraldichte und somit auch als stabiler Parameter unabhängig von Skelettlokalität und Heterogenität des Trabekelwerks zu werten ist, während die übrigen Strukturparameter empfindlich auf besagte Variation reagieren.

4.2.2. Multivariate Regressionen zu app. EM

Anhand von multivariaten Regressionen wurde nach Kombinationen gesucht, welche die singuläre Aussagekraft der MDCT-Parameter zum Elastizitätsmodul verbesserten. Vorangegangene Studien untersuchten ebenfalls den Informationsgewinn zur Prognostizierung der biomechanischen Eigenschaften des Knochens durch Kombinierung verschiedener Parameter der Dichte bzw. Mikroarchitektur [76, 80, 129, 140, 143]. Aufgrund der Vielzahl der Kombinationsmöglichkeiten ist der direkte Vergleich der Ergebnisse limitiert.

Bei den Wirbelkörpern konnte der singulär sehr gute prognostische Wert der BMD zum Elastizitätsmodul durch die Kombinierung von app. BV/TV, app. Tb.Th bzw. der MDCT-vBMD mit Texturparametern verbessert werden.

Die übergreifend beste Kombination lieferte für die Wirbelkörper dennoch die QCT-BMD plus Textur.

In der Gruppe der Calcanei konnten alle Korrelationen durch Kombination mit Texturparametern gesteigert werden. Die Kombination vBMD plus Textur führte hier zu der stärksten Korrelation und übertraf dabei sogar die singuläre Aussagekraft von BV/TV des Goldstandards. Ähnlich hohe Werte konnten mittels der Kombination aus app. BV/TV, gewissermaßen als Analogparameter zur vBMD, und Textur erreicht werden.

Mit Hilfe der multivariaten Regressionsanalysen konnten auch Parameter aus niedrigeren Dosisprotokollen gute Korrelationen zur Knochenfestigkeit liefern.

Tabor und Rokita beschrieben ebenfalls den Nutzen von Texturparametern in Kombination mit der BMD. Nur 28% der Variation des Sekantenmoduls (SM), welches in dieser Studie als Schätzwert zum Elastizitätsmodul fungierte, konnten über die BMD alleine erklärt werden. Dagegen erhöhte die Kombination aus BMD und Messwerten der Anisotropie die Korrelationen zum SM auf $R^2 = 0,81$. Die Resultate sind vergleichbar mit denen aus vorliegender Studie, obwohl Tabor und Rokita an resezierten Wirbelkörpern geforscht haben [76].

Wachter et al. führten ebenfalls multivariate Regressionen durch. Kombinationen aus zwei Strukturparametern konnten die Beanspruchbarkeit des Knochens (*strength*), die maximale Energieaufnahme (E_{\max}) und das Elastizitätsmodul dabei nicht besser als der QCT-BMD voraussagen. Moderat bessere Korrelationen als die der BMD alleine wurden durch Kombinationen der BMD plus Strukturparameter für *strength* und E_{\max} , jedoch nicht für EM gefunden [129].

Follet et al. konnten, bei singulär bereits sehr guten Korrelationen, durch eine Kombination der μ CT-Strukturparameter BV/TV und Tb.Th nur noch eine geringfügige Verbesserung zur Biomechanik erzielen [140].

Die Ergebnisse beider Knochenloci legen nahe, dass Texturparameter unabhängig von BMD und Struktur zusätzliche Informationen liefern könnten. Gemischte Methoden könnten somit bessere Informationen als die BMD bieten bzw. zur Evaluation der Knochenstärke brauchbarer sein. Trabekuläre Texturmessungen zeigten bereits in anderen Studien signifikante Korrelationen zur Struktur bzw. zur Einschätzung von Knochenqualität und zur Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne Frakturen [144-146].

4.3. Limitierungen bei Material und Methoden

4.3.1. Größe der ROI und der Probenzylinder

In dieser Studie wurde eine runde ROI von 8 mm im Durchmesser in den MDCT- und μ CT-Bildgebungen verwendet. In der Höhe erstreckte sich die Auswertung über die zentralen 10 mm der Wirbel- bzw. Calcaneusknochen.

Im Vergleich dazu werteten andere Forschungsgruppen größere (1,0 – 1,2 cm im Durchmesser) [80, 129] und höhere (1,5 bis 2,5 cm) [80, 88] Knochenregionen aus bzw. passten die ROI auf den größtmöglichen trabekulären Anteil der Knochen an [104, 127, 130]. Sie schlossen somit eine größere Datenzahl in die Analyse ein. Dabei wird die Präzision der Strukturanalyse erhöht. Auch die Texturanalyse wird durch eine kleine ROI limitiert. So schließen beispielsweise die Algorithmen für die Texturparameter GLCM und TOGLCM Pixelpaare aus der Evaluation aus, bei denen einer der Pixel außerhalb der ROI liegt.

Eines der Hauptziele dieser Studie war es allerdings, die im MDCT ermittelten Parameter am Referenzstandard der μ CT-Bildgebung prüfen zu können. Probenhalter und lange Bildgebungs- bzw. Rekonstruktionszeiten schränkten bei diesem Verfahren die Probengröße ein.

Von den Maßen der ROI (Durchmesser 8 mm, Höhe 10 mm) weichen die Maße der Probenzylinder für die uniaxialen Kompressionstests an den Calcanei (Durchmesser 9 mm, Höhe 14 mm) ab. Es wurde in der μ CT-Bildgebung eine leicht schmalere ROI gewählt, da sich im Bohrungsprozess feiner Debris in den Randzonen der Knochenkoni festsetzt und dieser nicht in die Datenauswertung miteinbezogen werden sollte. Für die optimale Durchführung der Kompressionstests ist wiederum ein größeres Verhältnis von Höhe zu Grundfläche erforderlich. Beschriebene Varianz zwischen ROI und Zylindergröße könnte Einfluss auf die Ergebnisse der singulären und multivariaten Regressionsanalysen zum Elastizitätsmodell bei den Calcanei gehabt haben.

App. EM für die Wirbelkörper wurde mittels μ FEM in den μ CT-Datensätzen und damit in derselben ROI errechnet.

4.3.2. Probenherstellung

Ein weiterer möglicher Bias stellt die schwer standardisierbare manuelle Gewinnung der Knochenproben dar. Während bei der Entnahme der Koni der Punkt des Ansetzens des Bohrers an anatomischen Merkmalen ausgerichtet und reproduzierbar war, kam es zu geringfügigen Variationen in der Bohrrichtung.

Negative Auswirkungen dieser Abweichungen auf die Kompressionstests sind denkbar, jedoch zu vernachlässigen. Zwar verlangt die Anisotropie des trabekulären Knochens Belastungstests in Richtung der physiologischen Drucklast, jedoch sollten auch geringfügige Abweichungen diesem Prinzip gerecht werden.

4.3.3. Ausbleibende Bewegungsartefakte

Mit dem beschriebenen *ex vivo in situ* Studiendesign wurde für die MDCT-Bildgebung ein Versuchsaufbau angestrebt, der den radiologischen Messungen am Patienten im klinischen Alltag möglichst genau entspricht.

Allerdings blieben so genannte Bewegungsartefakte, welche unter normalen Umständen die Bildgebung am Patienten beeinträchtigen können, in dieser Studie an Körperspendern unberücksichtigt.

Unter der Voraussetzung, dass ein Tomograph mit einer Detektorbreite von 3,2 cm und einer großzügig gewählten Scanlänge von etwa 6 cm verwendet wird, würde die Scanzeit jedoch z.B. am Calcaneus weniger als eine Sekunde betragen. Auch die Bildgebung an der Wirbelsäule würde nur wenige Sekunden beanspruchen. Für die Zukunft ist durch technischen Fortschritt eine weitere Reduzierung der Expositionszeit zu erwarten. Bewegungsartefakte können daher zunehmend vernachlässigt werden. Für die Bildgebung an peripheren Skelettloci, die in größerem Ausmaß durch Bewegung beeinträchtigt wird, kann darüber hinaus eine Fixation in Betracht gezogen werden.

4.3.4. Bildgebungsmodalität

Auch mittels hochauflösender MRT (HR-MRT) ist die Darstellung der trabekulären Mikroarchitektur möglich und eine prädiktive Aussagekraft der Messwerte zu bestehenden osteoporotischen Frakturen wurde in verschiedenen Studien belegt [147, 148]. In einer vergleichenden Studie von Link et al. korrelierten die Messwerte aus der HR-MRT sogar besser mit der trabekulären Knochenstruktur als die aus der MDCT [97]. Des Weiteren handelt es sich bei der MRT um eine multiplanare Bildgebung, die den Patienten nicht einer ionisierenden Strahlung aussetzt.

Es ist allerdings als Nachteil zu werten, dass die MRT *in vivo* deutlich längere Aufnahmezeiten benötigt und daher anfälliger gegenüber Bewegungsartefakten ist. Zudem ist sie mit einem großen apparativen Aufwand und hohen Kosten verbunden.

In vorliegender Studie wurde aus diesen Gründen die Knochenstrukturanalyse mit Hilfe der MDCT durchgeführt. Sie ist zudem die in der Klinik häufiger angewendete Methode und bietet die Möglichkeit der gleichzeitigen BMD-Messung.

4.3.5. Binarisierung

Mit der Binarisierung vom Graustufen- zum Schwarz-Weiß-Bild geht ein bedeutender Verlust an Informationsgehalt der CT-Datensätze einher. Da eine Vorselektion der als Knochen zu wertenden Pixel getroffen wird, stellt die Binarisierung einen starken Einflussfaktor auf die späteren Resultate der Strukturanalyse dar. Trabekel mit geringer Dichte bleiben bei einem zu hoch gewählten Schwellenwert unberücksichtigt, obgleich sie zur Knochenstabilität beitragen. Bei einem zu niedrig gewählten Schwellenwert wird die trabekuläre Knochenstruktur dagegen systematisch überbewertet.

In vorliegender Studie wurde ein globaler Schwellenwert für die MDCT-Bildgebungen verwendet. Hierzu wurden die MDCT-Bildgebungen in einem ersten Schritt anhand von verschiedenen Schwellenwerten binarisiert. Alle in dieser Studie verwendeten Strukturparameter wurden für jeden binarisierten MDCT-Bilddatensatz errechnet, mit denen der μ CT korreliert und gegeneinander graphisch aufgetragen. Der Schwellenwert 150 mg/cm^3 Hydroxylapatit führte bei beiden Knochenloci zu den besten Korrelationen und wurde als globaler Schwellenwert für alle weiteren Evaluationen in allen Protokollen festgesetzt. Ein in ähnlicher Weise ermittelter standardisierter Schwellenwert wäre für die klinische Anwendung der Knochenstrukturanalyse denkbar.

Alternativ ist ein, wie z.B. von Bauer et al. gewählter, individueller Schwellenwert. Hierbei wird der Schwellenwert für jede Probe einzeln visuell und orientierend am optischen Eindruck des Graustufenbildes gewählt [88]. Dieses Verfahren führt möglicherweise innerhalb der Studie zu besseren Korrelationen zu Referenzwerten, ist jedoch für die klinische Routine nicht geeignet. Hier sind zeiteffiziente, standardisierte und reproduzierbare Methoden wichtig.

Während die auf der Histomorphometrie basierende Strukturanalyse eine vorangehende Bildbinarisierung erfordert, wird die in dieser Studie zusätzlich angewendete Texturanalyse unabhängig eines Schwellenwertes am reskalierten Graustufenbild durchgeführt.

4.3.6. Uniaxiale Kompressionstest und μ FEM

Als Surrogatparameter der biomechanischen Festigkeit des Knochens wurde app. EM für die Calcanei anhand von uniaxialen Kompressionstests und für die Wirbelkörper durch μ FEM ermittelt. Beide Verfahren wurden in der Literatur beschrieben und bieten jede für sich stabile Ergebnisse [71, 76, 80, 129, 137-139]. Der Vergleich beider Knochenlokalisationen ist angesichts des im Falle der Calcanei gemessenen und im Falle der Wirbelkörper errechneten Elastizitätsmoduls limitiert.

Die Ergebnisse beider Verfahren geben ausschließlich die biomechanischen Eigenschaften der ROI bzw. der Knochenprobe wieder. Es ist jedoch davon auszugehen, dass Größe und Form des gesamten Knochens ebenfalls Einfluss auf dessen Stabilität haben. So zeigten Müller et al. am Radius, dass die Korrelation der Knochenmineraldichte zur Bruchlast durch die Kombination mit Maßen der Knochengeometrie gesteigert werden konnte [149]. Die Einflüsse der Kortikalis und der Größe und Form des gesamten Knochens auf die Knochenstabilität bleiben im vorliegenden Versuchsaufbau unberücksichtigt.

4.4. Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass die Erfassung von Strukturparametern in der MDCT auch unter Voraussetzungen, die den Bildgebungsbedingungen in der Klinik weitestgehend entsprechen, möglich ist.

Die Parameter $app. BV/TV$ und $app. Tb.Th$ werden in der MDCT-Bildgebung prinzipiell überbewertet, zeigen aber gute Korrelationen zum Referenzstandard. $app. BV/TV$ ist dabei als Surrogatparameter der Dichte zu werten.

Die Parameter $app. Tb.N$ und $app. Tb.Sp$ scheinen aufgrund der maximal erreichten Pixelgröße, welche größer als die durchschnittliche Dicke eines Trabekels war, und ihrer rechnerischen Abhängigkeit von $app. BV/TV$ und $app. Tb.Th$, nur eingeschränkt erfassbar.

Auch in Korrelation zur biomechanischen Festigkeit stellten sich $app. BV/TV$ und $app. Tb.Th$ als die stärksten Strukturparameter heraus.

Es zeigte sich, dass Parameter der Textur hierbei zusätzlichen Informationsgehalt bieten. Gemischte Methoden, d.h. Kombinationen aus Dichte plus Textur bzw. Struktur plus Textur, können die Prognostizität erhöhen.

Vor allem angesichts des Fortschritts in der Bildgebungstechnik und der sich verbessernden erreichbaren Auflösungen könnten morphologische Parameter somit in Zukunft verlässlichere Schätzwerte zur Festigkeit des Knochens und damit zum Frakturrisiko der Patienten bieten.

5. Zusammenfassung

Die Osteoporose ist eine systemische Stoffwechselerkrankung des Knochens, die durch eine verminderte Knochenmasse und eine Beeinträchtigung der Mikroarchitektur des Trabekelwerks charakterisiert ist. Die dadurch herabgesetzte Knochenstabilität resultiert in einem erhöhten Frakturrisiko, auch bei nur geringer Krafteinwirkung. Diese osteoporotischen Frakturen führen zu einer signifikanten Zunahme der Morbidität und Mortalität sowie zu einem erhöhten Risiko für Folgefrakturen. Daher ist es Ziel der Osteoporosediagnostik, eine herabgesetzte Knochenstabilität noch vor dem Eintreten von Frakturen zu erkennen und gegebenenfalls zu behandeln.

Während der leitliniengestützte diagnostische Standard auf der Messung der Knochenmineraldichte (BMD) basiert, weisen verschiedene Studien jedoch darauf hin, dass die alleinige Evaluation der Knochenmasse die Knochenfestigkeit nicht ausreichend erklären kann. Die Knochenmikroarchitektur trägt ebenfalls ausschlaggebend zur Knochenstabilität bei. Sie kann jedoch mit den etablierten densitometrischen Verfahren nicht quantifiziert werden. Unterschiedliche experimentelle *in vitro* Studien haben gezeigt, dass durch die verbesserte Auflösung von Multi Detektor Computertomographen (MDCT) neuester Generation eine Evaluation der trabekulären Knochenstruktur möglich sein kann. Außerdem konnte durch die Kombination verschiedener Messparameter die Vorhersage der biomechanischen Knochenfestigkeit sowie die Detektion von Patienten mit Frakturrisiko deutlich verbessert werden.

Ziel dieser experimentellen Studie war es, anhand von *in situ* Scans an intakten humanen Ganzkörperpräparaten die Genauigkeit der Knochenstrukturanalyse mittels MDCT neuester Generation zur Diagnostik der Knochenqualität zu evaluieren und die Ergebnisse im Vergleich zu etablierten Goldstandard - Verfahren und biomechanischer Testung zu quantifizieren.

Material und Methoden

Diese experimentelle Kadaverstudie wurde in Zusammenarbeit mit der University of California, San Francisco (USA) und dem AO Research Institut Davos (Schweiz) durchgeführt und ist von der Elsbeth Bonhoff Stiftung gefördert worden.

Es wurden hochaufgelöste *in situ* Computertomographien mittels 64-Schicht-MDCT an 45 Lendenwirbelkörpern und 30 Calcanei von 15 Körperspendern in drei verschiedenen Dosisprotokollen durchgeführt. Dabei wurden Auflösungen von $268 \times 268 \mu\text{m}^2$ (LWK) und $208 \times 208 \mu\text{m}^2$ (CA) bei einer Schichtdicke von $500 \mu\text{m}$ erreicht. Anhand dieser Datensätze wurden die Messwerte für Struktur- und Texturparameter und für die Knochenmineraldichte errechnet. Nach der MDCT-Bildgebung wurden aus den Knochen Proben extrahiert und mittels Mikro-Computertomographen (μCT ; Voxelgröße: $16 \times 16 \times 16 \mu\text{m}^3$) tomographiert. Struktur- und Dichtewerte aus den μCT -Bildgebungen dienten als Referenzstandard, wobei die Auswertung von identischen Knochenregionen in μCT und MDCT durch die Koregistrierung der Bilddatensätze gewährleistet wurde. Zusätzlich erfolgte die Quantifizierung der biomechanischen Festigkeit (app. EM) der Knochenproben anhand von uniaxialen Kompressionstests und der Mikro Finite Elemente Methode (μFEM). Es wurden singuläre und multivariate Korrelationen der genannten MDCT - Messparameter zur Vorhersage der biomechanischen Festigkeit des Knochens durchgeführt.

Ergebnisse und Diskussion

Sowohl bei den Wirbelkörpern als auch bei den Calcanei korrelierten die MDCT-Strukturparameter app. BV/TV und app. Tb.Th am stärksten mit dem Referenzstandard μCT (app. BV/TV: $R^2 = 0,64$ und $0,65$; app. Tb.Th: $R^2 = 0,36$ und $0,51$; $p < 0,001 - 0,01$). Auch die vBMD der MDCT-Bildgebung zeigte sehr gute Korrelationen ($R^2 = 0,86$ und $0,71$, $p < 0,0001$) zur μCT -vBMD. In Übereinstimmung mit vorangegangenen *in vitro* Studien an dissezierten Knochenproben wurde somit die Erfassbarkeit der Knochenstruktur mittels MDCT nun auch in einem *in situ* Versuchsaufbau bestätigt.

Die gleichen Parameter bieten auch die höchsten singulären Korrelationen zur biomechanischen Belastbarkeit. Hier erklärt die vBMD 58 % bzw. 53 %, app. BV/TV 58 % bzw. 56 % und app. Tb.Th 46 % bzw. 38% der Varianz von app. EM der Knochenproben. Bei den Wirbelkörpern können allerdings bereits 60% der Varianz durch den klinischen Standardparameter BMD erklärt werden.

Durch die Kombination von Knochenstruktur- mit Knochentexturparametern konnten die Korrelationen zur biomechanischen Festigkeit bei den Calcanei in allen Fällen verbessert werden. Die stärksten multivariaten Determinationskoeffizienten lieferten hier app. BV/TV + Knochentextur ($R^2 = 0,73$) und vBMD + Knochentextur ($R^2 = 0,75$). Bei den Wirbelkörpern zeigten sich die multivariaten Korrelationen der Strukturparameter app. BV/TV, app. Tb.Th und vBMD plus Texturparameter höher ($R^2 = 0,66; 0,71; 0,73$) als die singuläre Korrelation der mittels QCT gemessenen BMD ($R^2 = 0,60$). Weiterhin zeigte hier die Kombination aus QCT-BMD und Texturparameter die höchste Korrelation zur Biomechanik ($R^2 = 0,75$).

Schlussfolgernd geht aus dieser Studie hervor, dass die Knochentrabekelstruktur mittels Computertomographen der neuesten Generation mit guter Korrelation zum Referenzstandard μ CT und zur biomechanischen Festigkeit messbar sind. Multivariate Modelle durch Kombinationen von Knochendichte bzw. Strukturparametern mit Parametern der Textur können die Vorhersage der Knochenfestigkeit signifikant verbessern.

Durch die verbesserte Ortsauflösung von modernen CT – Scannern, welche bei Anwendung entsprechender Messprotokolle eine Quantifizierung der Knochenstruktur ermöglicht, könnte in Zukunft eine weitaus präzisere Abschätzung des Frakturrisikos von Patienten erreicht werden.

6. Literaturverzeichnis

1. *Prevention and management of osteoporosis*. World Health Organ Tech Rep Ser, 2003. **921**: p. 1-164, back cover.
2. *Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis?* Osteoporos Int, 1997. **7**(1): p. 1-6.
3. Kanis, J.A., et al., *Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo*. Osteoporos Int, 2000. **11**(8): p. 669-74.
4. Melton, L.J., 3rd, et al., *Bone density and fracture risk in men*. J Bone Miner Res, 1998. **13**(12): p. 1915-23.
5. Melton, L.J., 3rd, et al., *Perspective. How many women have osteoporosis?* J Bone Miner Res, 1992. **7**(9): p. 1005-10.
6. Ballard, P.A., et al., *Prevalence of osteoporosis and related risk factors in UK women in the seventh decade: osteoporosis case finding by clinical referral criteria or predictive model?* Osteoporos Int, 1998. **8**(6): p. 535-9.
7. Melton, L.J., 3rd, *Who has osteoporosis? A conflict between clinical and public health perspectives*. J Bone Miner Res, 2000. **15**(12): p. 2309-14.
8. Kanis, J.A., *Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk*. Lancet, 2002. **359**(9321): p. 1929-36.
9. Cummings, S.R. and L.J. Melton, *Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures*. Lancet, 2002. **359**(9319): p. 1761-7.
10. Merrill, R.M., D.L. Weed, and E.J. Feuer, *The lifetime risk of developing prostate cancer in white and black men*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1997. **6**(10): p. 763-8.
11. Hasserius, R., et al., *Vertebral deformation in urban Swedish men and women: prevalence based on 797 subjects*. Acta Orthop Scand, 2001. **72**(3): p. 273-8.
12. Jackson, S.A., A. Tenenhouse, and L. Robertson, *Vertebral fracture definition from population-based data: preliminary results from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study (CaMos)*. Osteoporos Int, 2000. **11**(8): p. 680-7.
13. Gluer, C.C., et al., *Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study*. J Bone Miner Res, 2004. **19**(5): p. 782-93.
14. *World Population Prospects: The 2008 Revision*, Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat.
15. Gullberg, B., O. Johnell, and J.A. Kanis, *World-wide projections for hip fracture*. Osteoporos Int, 1997. **7**(5): p. 407-13.
16. Kanis, J.A. and O. Johnell, *Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe*. Osteoporos Int, 2005. **16**(3): p. 229-38.
17. Kanis, J.A., et al., *Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease*. Osteoporos Int, 1997. **7**(4): p. 390-406.
18. Haussler, B., et al., *Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany--the BoneEVA Study*. Osteoporos Int, 2007. **18**(1): p. 77-84.
19. Nevitt, M.C., et al., *The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study*. Ann Intern Med, 1998. **128**(10): p. 793-800.
20. Lips, P., et al., *Quality of life in patients with vertebral fractures: validation of the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO)*. Working Party for Quality of Life of the European Foundation for Osteoporosis. Osteoporos Int, 1999. **10**(2): p. 150-60.

21. Lyles, K.W., *Osteoporosis and depression: shedding more light upon a complex relationship*. J Am Geriatr Soc, 2001. **49**(6): p. 827-8.
22. Tosteson, A.N., et al., *Impact of hip and vertebral fractures on quality-adjusted life years*. Osteoporos Int, 2001. **12**(12): p. 1042-9.
23. Kado, D.M., et al., *Incident vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study*. Osteoporos Int, 2003. **14**(7): p. 589-94.
24. Klotzbuecher, C.M., et al., *Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis*. J Bone Miner Res, 2000. **15**(4): p. 721-39.
25. Magaziner, J., et al., *Predictors of functional recovery one year following hospital discharge for hip fracture: a prospective study*. J Gerontol, 1990. **45**(3): p. M101-7.
26. Center, J.R., et al., *Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study*. Lancet, 1999. **353**(9156): p. 878-82.
27. Leibson, C.L., et al., *Mortality, disability, and nursing home use for persons with and without hip fracture: a population-based study*. J Am Geriatr Soc, 2002. **50**(10): p. 1644-50.
28. Kanis, J.A., et al., *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women*. Osteoporos Int, 2008. **19**(4): p. 399-428.
29. Havill, L.M., et al., *Effects of genes, sex, age, and activity on BMC, bone size, and areal and volumetric BMD*. J Bone Miner Res, 2007. **22**(5): p. 737-46.
30. Nguyen, T.V., P.N. Sambrook, and J.A. Eisman, *Bone loss, physical activity, and weight change in elderly women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study*. J Bone Miner Res, 1998. **13**(9): p. 1458-67.
31. Obermayer-Pietsch, B.M., et al., *Genetic predisposition for adult lactose intolerance and relation to diet, bone density, and bone fractures*. J Bone Miner Res, 2004. **19**(1): p. 42-7.
32. Kanis, J.A., et al., *Smoking and fracture risk: a meta-analysis*. Osteoporos Int, 2005. **16**(2): p. 155-62.
33. Peris, P., et al., *Reduced spinal and femoral bone mass and deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholics*. Alcohol Alcohol, 1992. **27**(6): p. 619-25.
34. Pocock, N.A., et al., *Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study*. J Clin Invest, 1987. **80**(3): p. 706-10.
35. Kanis, J.A., et al., *A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis*. Bone, 2004. **35**(5): p. 1029-37.
36. Morrison, N.A., et al., *Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles*. Nature, 1994. **367**(6460): p. 284-7.
37. Kanis, J. *Fracture Risk Assessment Tool*. WHO [cited 26.08.2010]; Available from: <http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>.
38. F. Niethard, J.P., *Orthopädie*. 4 ed. Duale Reihe. 2003: Thieme.
39. Marischler, C., *Endokrinologie*. 1 ed. Basics. 2007: Elsevier Urban & Fischer.
40. *NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy*. JAMA, 2001. **285**(6): p. 785-95.
41. Dalen, N., L.G. Hellstrom, and B. Jacobson, *Bone mineral content and mechanical strength of the femoral neck*. Acta Orthop Scand, 1976. **47**(5): p. 503-8.
42. Granhed, H., R. Jonson, and T. Hansson, *Mineral content and strength of lumbar vertebrae. A cadaver study*. Acta Orthop Scand, 1989. **60**(1): p. 105-9.
43. Hansson, T., B. Roos, and A. Nachemson, *The bone mineral content and ultimate compressive strength of lumbar vertebrae*. Spine (Phila Pa 1976), 1980. **5**(1): p. 46-55.

44. Lang, S.M., et al., *Correlation of mechanical properties of vertebral trabecular bone with equivalent mineral density as measured by computed tomography*. J Bone Joint Surg Am, 1988. **70**(10): p. 1531-8.
45. Leichter, I., et al., *The relationship between bone density, mineral content, and mechanical strength in the femoral neck*. Clin Orthop Relat Res, 1982(163): p. 272-81.
46. Haugeberg, G., *Imaging of metabolic bone diseases*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2008. **22**(6): p. 1127-39.
47. Adams, J.E., *Quantitative computed tomography*. Eur J Radiol, 2009. **71**(3): p. 415-24.
48. Rand, T., et al., *Impact of spinal degenerative changes on the evaluation of bone mineral density with dual energy X-ray absorptiometry (DXA)*. Calcif Tissue Int, 1997. **60**(5): p. 430-3.
49. Smith, J.A., et al., *Aortic calcification contributing to bone densitometry measurement*. J Clin Densitom, 1999. **2**(2): p. 181-3.
50. Issever, A.S. and T.M. Link, *[Radiological diagnosis of osteoporosis]*. Radiologe. **50**(5): p. 471-81.
51. Bergot, C., et al., *A comparison of spinal quantitative computed tomography with dual energy X-ray absorptiometry in European women with vertebral and nonvertebral fractures*. Calcif Tissue Int, 2001. **68**(2): p. 74-82.
52. Yu, W., et al., *Spinal bone mineral assessment in postmenopausal women: a comparison between dual X-ray absorptiometry and quantitative computed tomography*. Osteoporos Int, 1995. **5**(6): p. 433-9.
53. Pfeilschifter, J., *2006 DVO-guideline for prevention, diagnosis, and therapy of osteoporosis for women after menopause, for men after age 60 executive summary guidelines*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2006. **114**(10): p. 611-22.
54. Bauer, D.C., et al., *Quantitative ultrasound and vertebral fracture in postmenopausal women*. Fracture Intervention Trial Research Group. J Bone Miner Res, 1995. **10**(3): p. 353-8.
55. Khaw, K.T., et al., *Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study*. Lancet, 2004. **363**(9404): p. 197-202.
56. Schott, A.M., et al., *Ultrasound discriminates patients with hip fracture equally well as dual energy X-ray absorptiometry and independently of bone mineral density*. J Bone Miner Res, 1995. **10**(2): p. 243-9.
57. Gluer, C.C., R. Barkmann, and M. Heller, *[Quantitative ultrasound. State of the art 1999]*. Radiologe, 1999. **39**(3): p. 213-21.
58. Ammann, P. and R. Rizzoli, *Bone strength and its determinants*. Osteoporos Int, 2003. **14 Suppl 3**: p. S13-8.
59. Seeman, E. and P.D. Delmas, *Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility*. N Engl J Med, 2006. **354**(21): p. 2250-61.
60. Siris, E.S., et al., *Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures*. Arch Intern Med, 2004. **164**(10): p. 1108-12.
61. Ettinger, B., et al., *Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators*. JAMA, 1999. **282**(7): p. 637-45.
62. Hochberg, M.C., et al., *Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(4): p. 1586-92.

63. Riggs, B.L. and L.J. Melton, 3rd, *Bone turnover matters: the raloxifene treatment paradox of dramatic decreases in vertebral fractures without commensurate increases in bone density*. J Bone Miner Res, 2002. **17**(1): p. 11-4.
64. Cummings, S.R., et al., *Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs*. Am J Med, 2002. **112**(4): p. 281-9.
65. Sarkar, S., et al., *Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy*. J Bone Miner Res, 2002. **17**(1): p. 1-10.
66. Ammann, P., R. Rizzoli, and J.P. Bonjour, *Animal models for the preclinical testing of drugs against osteoporosis*. Rev Rhum Engl Ed, 1999. **66**(11): p. 532-3.
67. Chevalier, F., et al., *CT image analysis of the vertebral trabecular network in vivo*. Calcif Tissue Int, 1992. **51**(1): p. 8-13.
68. Dalstra, M., et al., *Mechanical and textural properties of pelvic trabecular bone*. J Biomech, 1993. **26**(4-5): p. 523-35.
69. Vesterby, A., et al., *Biologically meaningful determinants of the in vitro strength of lumbar vertebrae*. Bone, 1991. **12**(3): p. 219-24.
70. Wallach, S., et al., *The bone "quality" problem*. Calcif Tissue Int, 1992. **51**(3): p. 169-72.
71. Ito, M., et al., *Multi-detector row CT imaging of vertebral microstructure for evaluation of fracture risk*. J Bone Miner Res, 2005. **20**(10): p. 1828-36.
72. Link, T.M., et al., *Assessment of trabecular structure using high resolution CT images and texture analysis*. J Comput Assist Tomogr, 1998. **22**(1): p. 15-24.
73. Munding, A., et al., *Quantitative image analysis of vertebral body architecture--improved diagnosis in osteoporosis based on high-resolution computed tomography*. Br J Radiol, 1993. **66**(783): p. 209-13.
74. Wigderowitz, C.A., et al., *Prediction of bone strength from cancellous structure of the distal radius: can we improve on DXA?* Osteoporos Int, 2000. **11**(10): p. 840-6.
75. Gordon, C.L., C.E. Webber, and P.S. Nicholson, *Relation between image-based assessment of distal radius trabecular structure and compressive strength*. Can Assoc Radiol J, 1998. **49**(6): p. 390-7.
76. Tabor, Z. and E. Rokita, *Quantifying anisotropy of trabecular bone from gray-level images*. Bone, 2007. **40**(4): p. 966-72.
77. Eckstein, F., et al., *Sex differences of human trabecular bone microstructure in aging are site-dependent*. J Bone Miner Res, 2007. **22**(6): p. 817-24.
78. Parfitt, A.M., *Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols and units (summary of proposed system)*. Bone, 1988. **9**(1): p. 67-9.
79. Revell, P.A., *Histomorphometry of bone*. J Clin Pathol, 1983. **36**(12): p. 1323-31.
80. Bauer, J.S., et al., *[Multislice-CT for structure analysis of trabecular bone - a comparison with micro-CT and biomechanical strength]*. Rofo, 2004. **176**(5): p. 709-18.
81. Ding, M. and I. Hvid, *Quantification of age-related changes in the structure model type and trabecular thickness of human tibial cancellous bone*. Bone, 2000. **26**(3): p. 291-5.
82. Ito, M., et al., *Analysis of trabecular microarchitecture of human iliac bone using microcomputed tomography in patients with hip arthrosis with or without vertebral fracture*. Bone, 1998. **23**(2): p. 163-9.
83. Muller, R., et al., *Morphometric analysis of human bone biopsies: a quantitative structural comparison of histological sections and micro-computed tomography*. Bone, 1998. **23**(1): p. 59-66.
84. Kazakia, G.J., et al., *In vivo determination of bone structure in postmenopausal women: a comparison of HR-pQCT and high-field MR imaging*. J Bone Miner Res, 2008. **23**(4): p. 463-74.

85. Krug, R., et al., *Assessment of trabecular bone structure comparing magnetic resonance imaging at 3 Tesla with high-resolution peripheral quantitative computed tomography ex vivo and in vivo*. Osteoporos Int, 2008. **19**(5): p. 653-61.
86. Sornay-Rendu, E., et al., *Alterations of cortical and trabecular architecture are associated with fractures in postmenopausal women, partially independent of decreased BMD measured by DXA: the OFELY study*. J Bone Miner Res, 2007. **22**(3): p. 425-33.
87. Bauer, J.S. and T.M. Link, *Advances in osteoporosis imaging*. Eur J Radiol, 2009. **71**(3): p. 440-9.
88. Bauer, J.S., et al., *Analysis of trabecular bone structure with multidetector spiral computed tomography in a simulated soft-tissue environment*. Calcif Tissue Int, 2007. **80**(6): p. 366-73.
89. Krug, R., et al., *In vivo bone and cartilage MRI using fully-balanced steady-state free-precession at 7 tesla*. Magn Reson Med, 2007. **58**(6): p. 1294-8.
90. Krug, R., et al., *Feasibility of in vivo structural analysis of high-resolution magnetic resonance images of the proximal femur*. Osteoporos Int, 2005. **16**(11): p. 1307-14.
91. Phan, C.M., et al., *Trabecular bone structure of the calcaneus: comparison of MR imaging at 3.0 and 1.5 T with micro-CT as the standard of reference*. Radiology, 2006. **239**(2): p. 488-96.
92. Wehrli, F.W., *Structural and functional assessment of trabecular and cortical bone by micro magnetic resonance imaging*. J Magn Reson Imaging, 2007. **25**(2): p. 390-409.
93. Sell, C.A., et al., *Quantification of trabecular bone structure using magnetic resonance imaging at 3 Tesla--calibration studies using microcomputed tomography as a standard of reference*. Calcif Tissue Int, 2005. **76**(5): p. 355-64.
94. van Rietbergen, B., et al., *High-resolution MRI and micro-FE for the evaluation of changes in bone mechanical properties during longitudinal clinical trials: application to calcaneal bone in postmenopausal women after one year of idoxifene treatment*. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2002. **17**(2): p. 81-8.
95. Chesnut, C.H., 3rd, et al., *Effects of salmon calcitonin on trabecular microarchitecture as determined by magnetic resonance imaging: results from the QUEST study*. J Bone Miner Res, 2005. **20**(9): p. 1548-61.
96. Benito, M., et al., *Effect of testosterone replacement on trabecular architecture in hypogonadal men*. J Bone Miner Res, 2005. **20**(10): p. 1785-91.
97. Link, T.M., et al., *High-resolution MRI vs multislice spiral CT: which technique depicts the trabecular bone structure best?* Eur Radiol, 2003. **13**(4): p. 663-71.
98. Delmas, P.D., et al., *Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial*. Bone, 2003. **33**(4): p. 522-32.
99. Pocock, N.A., *Quantitative diagnostic methods in osteoporosis: a review*. Australas Radiol, 1998. **42**(4): p. 327-34.
100. Thomsen, J.S., et al., *Stereological measures of trabecular bone structure: comparison of 3D micro computed tomography with 2D histological sections in human proximal tibial bone biopsies*. J Microsc, 2005. **218**(Pt 2): p. 171-9.
101. Ruegsegger, P., B. Koller, and R. Muller, *A microtomographic system for the nondestructive evaluation of bone architecture*. Calcif Tissue Int, 1996. **58**(1): p. 24-9.
102. Genant, H.K., et al., *Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique*. J Bone Miner Res, 1993. **8**(9): p. 1137-48.
103. Felsenberg, D. and W. Gowin, [*Bone densitometry by dual energy methods*]. Radiologe, 1999. **39**(3): p. 186-93.

104. Patel, P.V., et al., *Trabecular bone structure obtained from multislice spiral computed tomography of the calcaneus predicts osteoporotic vertebral deformities*. J Comput Assist Tomogr, 2005. **29**(2): p. 246-53.
105. Diederichs, G., et al., *Assessment of trabecular bone structure of the calcaneus using multi-detector CT: correlation with microCT and biomechanical testing*. Bone, 2009. **44**(5): p. 976-83.
106. Ridler, T. and E. Calvard, *Picture Thresholding Using an Iterative Selection Method*. IEEE Transaction on Systems, Man and Cybernatics, 1978(8): p. 630-632.
107. Majumdar, S., et al., *Magnetic resonance imaging of trabecular bone structure in the distal radius: relationship with X-ray tomographic microscopy and biomechanics*. Osteoporos Int, 1996. **6**(5): p. 376-85.
108. Majumdar, S. and H.K. Genant, *Assessment of trabecular structure using high resolution magnetic resonance imaging*. Stud Health Technol Inform, 1997. **40**: p. 81-96.
109. Parfitt, A.M., et al., *Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee*. J Bone Miner Res, 1987. **2**(6): p. 595-610.
110. Bauer, J.S., et al., *Volumetric quantitative CT of the spine and hip derived from contrast-enhanced MDCT: conversion factors*. AJR Am J Roentgenol, 2007. **188**(5): p. 1294-301.
111. Issever, A.S., et al., *Local differences in the trabecular bone structure of the proximal femur depicted with high-spatial-resolution MR imaging and multisection CT*. Acad Radiol, 2002. **9**(12): p. 1395-406.
112. Hildebrand, T. and P. Rueggsegger, *Quantification of Bone Microarchitecture with the Structure Model Index*. Comput Methods Biomech Biomed Engin, 1997. **1**(1): p. 15-23.
113. Haralick, R., K. Shanmugam, and I. Dinstein, *Textural features for image classification*. IEEE Transaction on Systems, Man, and Cybernatics 1973. **3**: p. 610-621.
114. Haralick, R., *Statistical and structural approaches to texture*. Proc. IEEE, 1979(67): p. 786-804.
115. Anys, H. and D. He, *Evaluation of textural and multipolarization radar features for crop classification*. IEEE Transactions on Geoscience and Remote Sensing, 1995(33): p. 1170-1181.
116. Jiang, C., et al., *Characterization of bone quality using computer-extracted radiographic features*. Med Phys, 1999. **26**(6): p. 872-9.
117. Jiang, C., et al., *Fractal-based image texture analysis of trabecular bone architecture*. Med Biol Eng Comput, 1999. **37**(4): p. 413-8.
118. Maragos, P., *Fractal Signal Analysis Using Mathematical Morphology*, in *Advances in Electronics and Electron Physics*. 1994. p. 199-246.
119. Boehm, H.F., *Analysis of the Topological Properties of the Proximal Femur on a Regional Scale: Evaluation of Multi-Detector CT-Scans for the Assessment of Biomechanical Strength Using Local Minkowski Functionals in 3D*. Proc SPIE 2006: p. 6144.
120. Boehm, H.F., et al., *Differentiation between post-menopausal women with and without hip fractures: enhanced evaluation of clinical DXA by topological analysis of the mineral distribution in the scan images*. Osteoporos Int, 2007. **18**(6): p. 779-87.
121. Boehm, H.F., et al., *Local 3D scaling properties for the analysis of trabecular bone extracted from high-resolution magnetic resonance imaging of human trabecular bone: comparison with bone mineral density in the prediction of biomechanical strength in vitro*. Invest Radiol, 2003. **38**(5): p. 269-80.
122. Jamitzky, F., et al., *Scaling-index method as an image processing tool in scanning-probe microscopy*. Ultramicroscopy, 2001. **86**(1-2): p. 241-6.

123. Pompl, R., et al., *MELDOQ: Ein System zur Unterstützung der Früherkennung des malignen Melanoms durch digitale Bildbearbeitung.*, in *Bildverarbeitung für die Medizin*, Springer, Editor. 2000: Berlin, Germany.
124. Muller, R. and P. Ruegsegger, *Three-dimensional finite element modelling of non-invasively assessed trabecular bone structures*. *Med Eng Phys*, 1995. **17**(2): p. 126-33.
125. van Rietbergen, B., et al., *A new method to determine trabecular bone elastic properties and loading using micromechanical finite-element models*. *J Biomech*, 1995. **28**(1): p. 69-81.
126. Van Rietbergen, B., et al., *Direct mechanics assessment of elastic symmetries and properties of trabecular bone architecture*. *J Biomech*, 1996. **29**(12): p. 1653-7.
127. Cortet, B., et al., *Computed tomography image analysis of the calcaneus in male osteoporosis*. *Osteoporos Int*, 2002. **13**(1): p. 33-41.
128. Graeff, C., et al., *Monitoring teriparatide-associated changes in vertebral microstructure by high-resolution CT in vivo: results from the EUROFORS study*. *J Bone Miner Res*, 2007. **22**(9): p. 1426-33.
129. Wachter, N.J., et al., *Predictive value of bone mineral density and morphology determined by peripheral quantitative computed tomography for cancellous bone strength of the proximal femur*. *Bone*, 2001. **28**(1): p. 133-9.
130. Cortet, B., et al., *Relationship between computed tomographic image analysis and histomorphometry for microarchitectural characterization of human calcaneus*. *Calcif Tissue Int*, 2004. **75**(1): p. 23-31.
131. Brismar, T.B., et al., *Orientation of trabecular bone in human vertebrae assessed by MRI*. *Eur Radiol*, 1999. **9**(4): p. 643-7.
132. Link, T.M., et al., *Trabecular bone structure of the distal radius, the calcaneus, and the spine: which site predicts fracture status of the spine best?* *Invest Radiol*, 2004. **39**(8): p. 487-97.
133. Link, T.M., et al., *Bone structure of the distal radius and the calcaneus vs BMD of the spine and proximal femur in the prediction of osteoporotic spine fractures*. *Eur Radiol*, 2002. **12**(2): p. 401-8.
134. Wolff, J., *Das Gesetz der Transformation der Knochen*. 1892, Berlin: Hirschwild.
135. Kerr, D., et al., *Exercise effects on bone mass in postmenopausal women are site-specific and load-dependent*. *J Bone Miner Res*, 1996. **11**(2): p. 218-25.
136. Ruff, C., B. Holt, and E. Trinkaus, *Who's afraid of the big bad Wolff?: "Wolff's law" and bone functional adaptation*. *Am J Phys Anthropol*, 2006. **129**(4): p. 484-98.
137. Kabel, J., et al., *Constitutive relationships of fabric, density, and elastic properties in cancellous bone architecture*. *Bone*, 1999. **25**(4): p. 481-6.
138. Newitt, D.C., et al., *In vivo assessment of architecture and micro-finite element analysis derived indices of mechanical properties of trabecular bone in the radius*. *Osteoporos Int*, 2002. **13**(1): p. 6-17.
139. Ulrich, D., et al., *The ability of three-dimensional structural indices to reflect mechanical aspects of trabecular bone*. *Bone*, 1999. **25**(1): p. 55-60.
140. Follet, H., et al., *Relationship between compressive properties of human os calcis cancellous bone and microarchitecture assessed from 2D and 3D synchrotron microtomography*. *Bone*, 2005. **36**(2): p. 340-51.
141. Mitra, E., et al., *Evaluation of trabecular mechanical and microstructural properties in human calcaneal bone of advanced age using mechanical testing, microCT, and DXA*. *J Biomech*, 2008. **41**(2): p. 368-75.
142. Arlot, M.E., et al., *Microarchitecture influences microdamage accumulation in human vertebral trabecular bone*. *J Bone Miner Res*, 2008. **23**(10): p. 1613-8.

143. Link, T.M., et al., *A comparative study of trabecular bone properties in the spine and femur using high resolution MRI and CT*. J Bone Miner Res, 1998. **13**(1): p. 122-32.
144. Apostol, L., et al., *Relevance of 2D radiographic texture analysis for the assessment of 3D bone micro-architecture*. Med Phys, 2006. **33**(9): p. 3546-56.
145. Lin, J.C., et al., *Fractal analysis of proximal femur radiographs: correlation with biomechanical properties and bone mineral density*. Osteoporos Int, 1999. **9**(6): p. 516-24.
146. Vokes, T.J., et al., *Radiographic texture analysis of densitometer-generated calcaneus images differentiates postmenopausal women with and without fractures*. Osteoporos Int, 2006. **17**(10): p. 1472-82.
147. Majumdar, S., et al., *Trabecular bone architecture in the distal radius using magnetic resonance imaging in subjects with fractures of the proximal femur*. Magnetic Resonance Science Center and Osteoporosis and Arthritis Research Group. Osteoporos Int, 1999. **10**(3): p. 231-9.
148. Wehrli, F.W., et al., *Cancellous bone volume and structure in the forearm: noninvasive assessment with MR microimaging and image processing*. Radiology, 1998. **206**(2): p. 347-57.
149. Muller, M.E., C.E. Webber, and M.L. Bouxsein, *Predicting the failure load of the distal radius*. Osteoporos Int, 2003. **14**(4): p. 345-52.

Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Variablen des FRAX® Algorithmus
- Tab. 2: T-Wert
- Tab. 3: Kollektiv
- Tab. 4a: Dosisprotokolle A – C der MDCT-Bildgebung für Calcaneus
- Tab. 4b: Dosisprotokolle A – C der MDCT-Bildgebung für Wirbelkörper
- Tab. 5: Klassifikation osteoporotischer Frakturen nach Genant et al.
- Tab. 6: Klassifizierung der Korrelationskoeffizienten
- Tab. 7: Frakturstatus nach Genant et al.
- Tab. 8: Deskriptive Statistik (Knochenmineraldichten verschiedener Bildgebungen)
- Tab. 9: Anzahl der Körperspender mit bzw. ohne Wirbelkörperfraktur nach QCT-BMD
- Tab. 10: Korrelationen (QCT-BMD vs. MDCT-vBMD) - Wirbelkörper
- Tab. 11: Korrelationen (μ CT-vBMD vs. MDCT-vBMD)
- Tab. 12: Deskriptive Statistik (Strukturparameter) - Calcaneus
- Tab. 13: Korrelationen (Strukturparameter aus MDCT- vs. μ CT-Bildgebung) – Calcaneus
- Tab. 14: Deskriptive Statistik (Strukturparameter) - Wirbelkörper
- Tab. 15: Korrelationen (Strukturparameter aus MDCT- vs. μ CT-Bildgebung) - Wirbelkörper
- Tab. 16: Deskriptive Statistik zu app. EM - Calcanei
- Tab. 17: Deskriptive Statistik zu app. EM - Wirbelkörper
- Tab. 18: Korrelationen (vBMD vs. MDCT-Strukturparameter)
- Tab. 19: Korrelationen (trabekuläre Parametern aus MDCT und μ CT zum angenommenem Elastizitätsmodul) - Calcaneus
- Tab. 20: Korrelationen (trabekuläre Parametern aus QCT, MDCT und μ CT zum angenommenem Elastizitätsmodul) - Wirbelkörper
- Tab. 21: Vor- und Nachteile der *in vivo*, *ex situ* und *in situ* Bildgebung

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Pathomechanismus der postmenopausalen Osteoporose
- Abb. 2: DXA
- Abb. 3: QCT-Messung
- Abb. 4: normales und osteoporotisches Trabekelwerk im μ CT
- Abb. 5: Flussdiagramm
- Abb. 6: Bohrung am Calcaneus
- Abb. 7: Calcaneus und extrahierte Knochenprobe
- Abb. 8: Knochenproben
- Abb. 9: Aquilion 64 MDCT
- Abb. 10: *scout view*
- Abb. 11: Thorax-Abdomen Übersichtstomographie
- Abb. 12: Scanco μ CT 40
- Abb. 13: μ CT *scout view*
- Abb. 14: Scanco Xtreme CT
- Abb. 15: Regressionskurve
- Abb. 16: optische Koregistrierung
- Abb. 17: Graustufen- und binarisiertes Bild
- Abb. 18: Schwellenwerteruierung
- Abb. 19: Kompressionstest
- Abb. 20: Kraft-Weg-Kurve

Abkürzungsverzeichnis

app.	apparent (angenommen)
BMD	bone mineral density (Knochenmineraldichte)
BUA	broadband ultrasound attenuation (Ultraschallabschwächung)
BV/TV	bone volume (Knochenvolumen)/ total volume (Gesamtvolumen)
ca.	circa
CA	Calcaneus
CNR	contrast to noise ratio (Kontrast-Rausch-Verhältnis)
con	contrast
CPU	central processing unit
CT	Computertomographie
DALY	disability-adjusted life years
deg	degree
DVO	Dachverband deutschsprachiger wissenschaftlicher Fachgesellschaften für Osteologie
DXA	dual-energy x-ray absorptiometry (Doppelröntgenabsorptiometrie)
EM	elastic modulus (Elastizitätsmodul)
FOV	field of view (Bildfeld)
FRAX®	Fracture Risk Assessment Tool
GLCM	Grey Level Cooccurrence Matrix
HA	Hydroxylapatit
HKE	Herz-Kreislauf-Erkrankung
HR-MRT	high resolution (hochauflösende) Magnetresonanztomographie
HR-pQCT	high resolution (hochauflösende) periphere quantitative CT
HU	Hounsfield Unit (Hounsfield Einheiten)
IDL	interactive data language
IOF	International Osteoporosis Foundation
L	Lendenwirbelkörper
lne	large number emphasis
MD	Minkowski Dimension
MDCT	Multi Detektor Computertomographie
MF	Minkowski Funktion
MRT	Magnetresonanztomographie

MS	maximum stress (maximale Spannung)
μCT	Mikro Computertomographie
μFEM	Mikro Finite Elemente Methode
n.s.	nicht signifikant
OPUS	„Osteoporosis and Ultrasound“ study
perim	perimeter
pDXA	periphere Doppelröntgenabsorptiometrie
pQCT	periphere quantitative Computertomographie
qu, quan	Quartile
QCT	quantitative Computertomographie
QUS	quantitativer Ultraschall
ROI	region of interest (ausgewählter Bildbereich)
SD, std, stdev	standard deviation (Standardabweichung)
SIM	Scaling Index Method
SM	Sekantenmodul
SMI	Structure Model Index
sne	small number emphasis
SNR	signal to noise ratio (Signal-Rausch-Verhältnis)
SOS	speed of sound (Schallgeschwindigkeit)
Tb.N	trabecular number (Trabekelanzahl)
Tb.Sp	trabecular separation (trabekulärer Abstand)
Tb.Th	trabecular thickness (trabekuläre Dicke)
tds	third degree statistics
Th	Brustwirbelkörper
TOGLCM	Third Order Grey Level Cooccurrence Matrix
UCSF	University of California, San Francisco
UN	United Nations (Vereinte Nationen)
USA	United States of America
VarK	Variationskoeffizient
vBMD	volumenbasierte Knochenmineraldichte
VOI	volume of interest (ausgewähltes Volumen)
vs.	versus
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WK	Wirbelkörper

LEBENS LAUF

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

Publikationsliste

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

Diederichs G, Link T, Kentenich M, Huber M, Rogalla P, Burghardt A, Majumdar S, Issever A. *Calcif Tissue Int.* 2008 Nov;83(5):332-41.

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

Issever AS, Link TM, Kentenich M, Rogalla P, Schwieger K, Huber MB, Burghardt AJ, Majumdar S, Diederichs G. *J Bone Miner Res.* 2009 Sep;24(9):1628-37.

3. Assessment of trabecular bone structure of the calcaneus using multi-detector CT: correlation with μ CT and biomechanical testing.

Diederichs G, Link TM, Kentenich M, Schwieger K, Huber MB, Burghardt AJ, Majumdar S, Rogalla P, Issever AS. *Bone.* 2009 May;44(5):976-83.

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

Issever AS, Link TM, Kentenich M, Rogalla P, Burghardt AJ, Kazakia GJ, Majumdar S, Diederichs G. *Eur Radiol.* 2010 Feb;20(2):458-68.

Selbständigkeitserklärung

Ich, Marie Kentenich, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Trabekuläre Knochenstruktur- und Texturanalyse mittels Multi Detektor Computertomographie: Korrelation zu μ CT und Biomechanik“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift

Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei Herrn Professor Hamm, Direktor des Instituts für Radiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, für die Überlassung des Themas und die immer hilfsbereite und kompetente Unterstützung bedanken.

Mein ganz besonderer Dank geht an Frau Dr. Ahi-Sema Issever und Herrn Dr. Gerd Diederichs, die mich in allen Phasen dieser Promotion intensiv betreut haben und mir stets hilfsbereit mit Rat und Tat zu Seite standen. Ich habe mich vom ersten Tag an in ihrem Team gut aufgehoben gefühlt. Ihrer äußerst engagierten Anleitung während der gemeinsamen Forschung verdanke ich nicht nur meine heutigen Kenntnisse im Bereich des wissenschaftlichen Arbeitens, sondern auch die gesamte Freude daran.

Mein Dank auch an Herrn Professor Link, Kodirektor der *Research Interest Group for Musculoskeletal and Quantitative Imaging* der University of California, San Francisco für die Möglichkeit einen Großteil der Experimente in seiner Abteilung durchführen zu dürfen, sowie an das gesamte Team, insbesondere Herrn Julio Carballido-Gamio, Herrn Andrew Burghardt und Herrn Markus Huber.

Für die Durchführung der biomechanischen Kompressionstest möchte ich Herrn Dr. Karsten Schwieger, Leiter der *Biomechanical Research Group* des AO Research Institute Davos, danken.

Des Weiteren danke ich Herrn Lange senior und Herrn Lange junior des Instituts für Anatomie der Charité – Universitätsmedizin Berlin für die Präparation der Körperspender und Frau Iris Kramer, medizinisch – technische Radiologieassistentin am Institut für Radiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, für die Unterstützung bei der Bildgebung der Körperspender im Ganzkörper-CT.