

Aus der Klinik und Hochschulambulanz
für Radiologie und Nuklearmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Computergestützte quantitative Morphometrie von osteoporotischen
Wirbelkörperhöhenminderungen im Vergleich mit der
Knochendichtemessung durch die quantitative Computertomographie
(QCT)

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jan Michael Banzer

aus Berlin

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. habil. R. Andresen
 2. Prof. Dr. med. Dr. h. c. K.-J. Wolf
 3. Prof. Dr. med. J. Hierholzer

Datum der Promotion: 3. September 2010

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	5
2. Grundlagen.....	7
2.1.Klinische Grundlagen	7
2.1.1.Allgemeiner Wirbelkörperaufbau	7
2.1.2.Osteoporose.....	9
2.1.3.Bedeutung der Frakturerkennung	10
2.2.Methodische Grundlagen.....	11
2.2.1.Möglichkeiten der Osteoporosediagnostik und der Knochen- dichtebestimmung	11
2.2.2.Möglichkeiten der visuellen Beurteilung und Morphometrie.....	17
3. Eigene Methodik	20
3.1.Active-Matrix-Prinzip von „MorphoXpress®“ und Arbeitsweise der Software	20
3.2.Anwendung der Software – visuelle Auswertung, morphometrische Messmethoden, Patientenkollektiv.....	22

4. Ergebnisse.....	28
4.1. Ergebnisse des anamnestischen Fragebogens.....	28
4.2. Ergebnisse der QCT-Messung.....	31
4.3. Ergebnisse der Messungen der Wirbelkörperhöhe.....	34
4.4. Vergleich der QCT mit den gemessenen Wirbelkörperhöhen.....	42
5. Diskussion.....	52
6. Zusammenfassung.....	58
7. Literatur.....	60
8. Erklärung.....	72
9. Lebenslauf.....	73
10. Publikationsliste.....	74
11. Danksagung.....	75

1. Einleitung

Die Osteoporose zählt in den westlichen Industrieländern zu den Volkskrankheiten. Durch die auch zukünftig steigende Lebenserwartung werden Inzidenz und Prävalenz der Osteoporose weiter zunehmen [1]. Damit verbunden sind weitreichende gesundheitsökonomische Belastungen, die aus den Spätkomplikationen der Osteoporose entstehen. Allen voran ist jedoch die individuelle Einschränkung der Lebensqualität und nicht zuletzt die erhöhte Mortalität zu nennen [2, 3, 4, 5].

Wirbelkörperfrakturen und -sinterungen stellen eine der häufigsten Spätkomplikationen der Osteoporose dar. Sie stellen nicht zuletzt einen prognostisch ungünstigen Faktor für weitere Frakturen, auch an anderer Lokalisation dar [6, 7, 8, 9, 10]. Dadurch entsteht ein *circulus vitiosus*.

Diese Komplikationen führen zu einem Streben nach geeigneten diagnostischen Werkzeugen, um die Erkrankung frühzeitig zu diagnostizieren bevor Frakturen als Spätkomplikation eintreten. Häufig steht jedoch die Fraktur zeitlich vor der Diagnose einer Osteoporose. Daher muss das Risiko weiterer Frakturen bei bestehender Fraktur adäquat bewertet werden und eine Therapie auch hinsichtlich weiterer Frakturen verlaufskontrolliert werden [11, 12, 13].

Therapeutisch stehen zur Behandlung der Osteoporose verschiedene Medikamente, z.B. Bisphosphonate und Calcium, zur Auswahl, die vornehmlich regulatorisch in den Knochenstoffwechsel eingreifen. Darüberhinaus sind physiotherapeutische Massnahmen, Bewegung, sowie supportive Maßnahmen wie die Vertebroplastie und Kyphoplastie Bestandteile eines multimodalen, individuell zu erarbeitenden Behandlungskonzeptes. Kriterien für die Einleitung einer Osteoporosetherapie sind dabei unter anderem die Knochendichte und/oder die osteoporotische Fraktur unter Berücksichtigung des zu erwartenden Frakturrisikos [12].

Zur Feststellung dieser letztgenannten Kriterien dienen zwei methodisch unterschiedliche Untersuchungen: die visuelle Bewertung des Knochens und die Dichtebestimmung des Knochens. Die Knochendichtebestimmung („bone mineral density“ oder BMD-Messung) beruht heute maßgeblich auf zwei Säulen: der Dualen-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) und der quantitativen Computertomographie (QCT). Die visuelle Bewertung erfolgt rein optisch, mit Hilfe von Messinstrumenten oder automatisiert. Hierzu werden unterschiedliche Methoden der Bildgebung verwendet.

Gleichzeitig werden einzelne Methoden stetig weiterentwickelt, um genauere, gut reproduzierbare und vergleichbare Diagnosemöglichkeiten zu erhalten [14]. Zunehmend wurde in den letzten Jahren auch nach Möglichkeiten gesucht, die verschiedenen Diagnosewerkzeuge miteinander zu kombinieren, in der Hoffnung zeitsparendere und kostengünstigere Untersuchungsmethoden zu entwickeln: Beispielhaft sei die morphometric x-ray absorptiometry (MXA) genannt, bei der neben einer Bestimmung der Knochendichte (als Flächendichte, g/cm^2) auch die Morphometrie von Wirbelkörpern in lateralen Wirbelsäulenbildern durchgeführt wird [15, 16, 17].

Diese Entwicklung zeigt die Notwendigkeit der Bestimmung sowohl der Knochendichte als auch einer visuellen Beurteilung mit Wirbelkörperhöhenbestimmung durch den erfahrenen Arzt. Beide Methoden dienen der Diagnosestellung und können die Therapieentscheidungen beeinflussen [12].

In dieser Studie soll der Frage nach möglichen Zusammenhängen zwischen unterschiedlichen Diagnosewerkzeugen nachgegangen werden: Hierzu wird die Knochendichte, gemessen mit der quantitativen Computertomographie einer quantitativen morphometrischen Wirbelkörperanalyse gegenübergestellt. Es soll eine mögliche Vorhersagekraft der BMD-Messung auf das quantitative Ausmaß von Wirbelkörperdeformitäten untersucht werden.

2. Grundlagen

2.1. Klinische Grundlagen

2.1.1 Allgemeiner Wirbelkörperaufbau

Makroskopischer Aufbau

Alle Wirbel besitzen die gleiche Grundform, die in den einzelnen Abschnitten der Wirbelsäule unterschiedlich abgewandelt ist. So weisen sie unterschiedliche Größen und jeweils besondere Merkmale auf, was bei der morphologischen Begutachtung des Wirbelkörpers berücksichtigt werden muss. Bei gleich bleibender Festigkeit der Spongiosa ist bei diesen *ossa irregularia* die von der Schädelbasis zum Becken zunehmende Last durch die Wirbelkörperhöhe und den Wirbelkörperdurchmesser kompensiert. Die Spongiosa ist zur Aufnahme des longitudinalen Drucks in Form von axial ausgerichteten Knochenbälkchen aufgebaut. Zentral tritt an allen Wirbelkörpern die poröse Grenzfläche der Spongiosa zutage. Diese wird zeitlebens von einer hyalinen Knorpelplatte bedeckt – ihre Randleiste bildet der ringförmig verknöcherte *uncus corporis vertebrae*, welcher mit dem übrigen Körper synostosierte ist. Die Endflächen der Halswirbelkörper sind – mit Ausnahme des Atlas - in sagittaler Richtung konkav ausgebildet. Abgesehen vom 1. (als Variation auch vom 2.) sind die Endflächen der Brustwirbel und oberen vier Lendenwirbel weitestgehend parallel angeordnet. Der 5. Lendenwirbel weist dagegen eine im Verhältnis zur Hinterkante wesentlich höhere Vorderkante auf, was zur Bildung des Lumbosakralwinkels beiträgt [18].

Der typische Brustwirbel erscheint in der Aufsicht nierenförmig mit einer Taille an seiner dorsalen Seite. Sagittal- und Querdurchmesser sind annähernd gleich - an der dorsalen Seite ist der Brustwirbel jedoch etwas höher als ventral, wodurch die physiologische Brustkyphose entsteht. Dieses anatomische Merkmal gewinnt besondere Bedeutung bei der Analyse von Röntgenbildern auf minimale Kompressionsfrakturen hin, da die Vorderkante typischerweise 2 mm niedriger als die Hinterkante ist [19]. Die Brustwirbel Th1 und Th9 - Th12 werden als atypische Wirbel bezeichnet. Th1 ähnelt durch seinen *Processus uncinatus* den Halswirbeln und Th11 und Th12 ähneln den Lendenwirbeln. Ihren kurzen Querfortsätze fehlen die Facettengelenke. Zudem sind sie recht groß. Auch Th9 und Th10 zählen zu den atypischen Brustwirbeln, da sie sich in der Anordnung ihrer Rippenfacetten unterscheiden.

Die Lendenwirbel stellen die größten und schwersten Segmente des präsakralen Wirbelsäulenanteils dar. Aber nicht nur auf Grund ihrer Größe, sondern auch wegen der fehlenden Rippenfacetten, der kurzen Querfortsätze und den typischerweise etwas größeren und eckigen Dornfortsätze sind sie von den übrigen Wirbeln zu unterscheiden. Der Lendenwirbel ist typischerweise nierenförmig und an der Wirbelkörperhinterkante mit einer flachen Konkavität ausgestattet, die an ein dreieckiges Foramen vertebrale angrenzt. Während die beiden oberen Lendenwirbel analog zu den unteren Brustwirbeln eine höhere Hinterkante aufweisen, verhält es sich bei dem 4. und 5. Lendenwirbel entgegengesetzt, was zur Ausbildung der physiologischen Lendenlordose führt [18, 20].

Mikroskopischer Aufbau

Histologisch besteht die eigentliche Knochenmasse der Wirbelkörper aus der Substantia compacta (Kortikalis) und der Substantia spongiosa (Spongiosa), einem schwammartigen Netzwerk aus feinen Knochenbälkchen, den Trabekeln, welches sich entlang biomechanischer Kraftlinien entwickelt [18] (Abb.1).

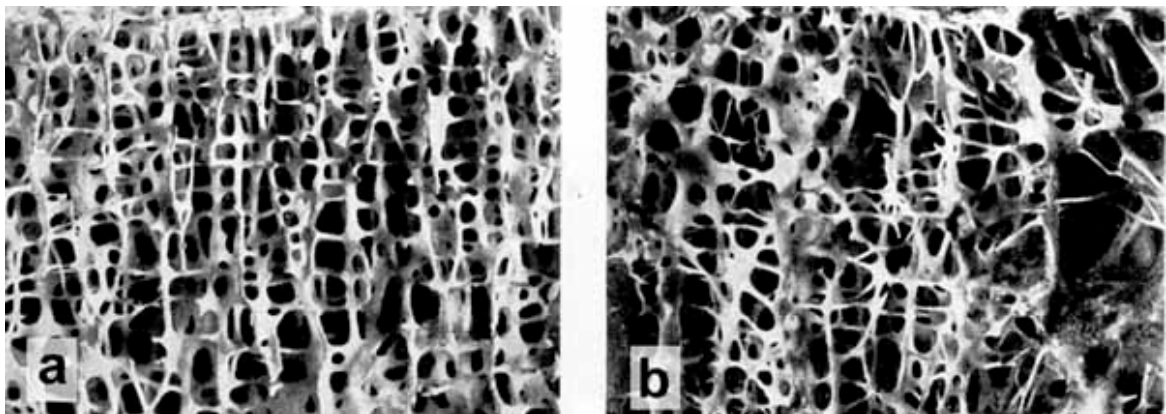


Abb. 1: Normale (a) und rarefizierte (b) Trabekelstruktur des Knochens bei Osteoporose. (Abb. aus Remberger K. *Bewegungsorganorgane*. In: Eder M, Gedigk P, Hrsg. *Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie*. Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg, 1990.)

Im gesamten Skelett verteilen sich Kortikalis und Spongiosa im Verhältnis 85 % zu 15 %. Dieses kann jedoch bei Betrachtung spezieller Knochen beträchtlich variieren. In der BWS liegt der mittlere Spongiosaanteil bei 75 % und in der LWS bei 66 % [21]. Die Zwischenräume enthalten das Knochenmark (Medulla ossium), welches im Gegensatz zu vielen anderen Knochen bei den Wirbeln zunächst erhalten bleibt und erst im Laufe des Lebens teilweise durch Fett ersetzt wird. Die Knochensubstanz wird aus der Knochenmatrix gebildet, in welche die Osteoklasten und -blasten eingebettet sind. Die Matrix besteht zu ca. 10% aus Wasser, weiteren 20% aus organischen Stoffen (u.a. Kollagen (Typ I), Osteonectin, Osteocalcin, Proteoglycane) und

schließlich zu 70% aus anorganischen Stoffen - hier besonders dem calciumhaltigen Hydroxylapatit [21, 22]. Unter normalen Bedingungen kommt es zu einem ständigen Auf- und Abbau der Knochenmasse, dem Remodeling [23]. Veränderungen im Verhältnis zwischen Knochenauf- und abbau ergeben sich z.B. bei der Osteoporose (Abb.1).

2.1.2 Osteoporose

Bei der Osteoporose handelt es sich um eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine unzureichende Knochenfestigkeit (bone strength) charakterisiert ist, welche zu einem erhöhten Frakturrisiko prädisponiert. Die Knochenfestigkeit hängt dabei primär vom Zusammenwirken von Knochendichte (bone density), Knochenstruktur und Knochenqualität (bone quality) ab [24, 25].

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert die Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männern jenseits des 50. Lebensjahres anhand diagnostischer Kriterien, die durch die Knochendichtemessung mittels dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) gewonnen werden. Demnach liegt eine Osteoporose vor, wenn der ermittelte Wert (T-Score) unter -2,5 Standardabweichungen (standard deviations = SD) liegt. Der Bereich zwischen -1 und -2,5 SD ist als Knochendichteminderung oder Osteopenie definiert. Die Standardabweichungen beziehen sich dabei auf die Werte der Knochengipfelmasse (sog. „peak-bone-mass“) einer Normalpopulation weißer amerikanischer und prämenopausaler Frauen. Zuvor müssen andere Erkrankungen, die mit einer Knochenmineralsalzminderung einhergehen, ausgeschlossen sein [26]. Die WHO-Definition berücksichtigt demnach nicht die Knochenstruktur und Knochenqualität und stellt keine Referenz für andere ethnische Gruppen dar [25]. Von einer manifesten oder klinischen Osteoporose spricht man, wenn zusätzlich zum T-Score von unter -2,5 SD eine oder mehrere Frakturen nachweisbar sind [27].

Bei der Osteoporose wird aufgrund der Krankheitsgenese eine primäre von einer sekundären Form unterschieden. Bei ersterer handelt es sich um ein Krankheitsbild, das beide Geschlechter in allen Altersgruppen betreffen kann. Letztere, sekundäre Form ist eine Folgeerkrankung, die aus anderer Ursache resultiert [25]. Weiterhin wird bei der primären Osteoporose noch ein Typ I, die postmenopausale Osteoporose bei Frauen mit physiologischem Östrogendefizit, ein Typ II, die altersbedingte Osteoporose, und ein Typ III, die Osteoporose idiopathischer Genese, unterschieden [28]. Auch wenn alle Altersgruppen von der primären Osteoporose betroffen sein können, handelt es sich um eine Erkrankung des höheren Lebensalters und zählt in diesem Bereich zu den häufigsten Erkrankungen überhaupt [29, 30, 31]. Glüer et al. ermittelten 2004 im

Rahmen der „OPUS“-Studie einen altersassoziierten Anstieg der Osteoporoseprävalenz von 7 % auf 19 % in der Gruppe der 50- bis 79-jährigen Frauen in Deutschland [32]. Die Prävalenz im Bezug auf Männer ist für den deutschsprachigen Raum bis dato nicht ausreichend untersucht. Durch die relativ größere Zunahme der Lebenserwartung von Männern ist jedoch mit einer Zunahme der Osteoporose und ihrer Komplikation, der osteoporotischen Fraktur, zu rechnen [33]. Kanis et al. weisen für Männer einer schwedischen Population einen altersassoziierten Anstieg der Osteoporoseprävalenz von 2,5 % auf 10,3 % in der Gruppe der 50 bis 79-jährigen, in der Gruppe der 80- bis 84-jährigen sogar auf 16,6 % nach [33].

Im Jahr 2003 sind Schätzungen zur Folge 7,8% der Gesamtbevölkerung in Deutschland über 50 Jahren an Osteoporose erkrankt. Dies entspricht einer Prävalenz von 26 %. Dabei liegt die Prävalenz bei den Frauen mit 39% signifikant über der der Männer mit 9,7%. Von den geschätzten Osteoporoseerkrankten sind Frauen mit 83% (6,5 Millionen) am weitaus häufigsten betroffen [4, 34].

2.1.3 Bedeutung der Frakturerkennung

Die Osteoporose und durch sie verursachte Frakturen besitzen in der öffentlichen Gesundheitspflege einen hohen Stellenwert. In der Liste der ökonomisch bedeutsamsten Volkskrankheiten der WHO liegt die Osteoporose an zehnter Stelle [26]. Bei allgemein zu erwartender steigender Lebenserwartung und in Anbetracht aktueller Entwicklungen zeigt sich ein deutlicher Trend, dass diese Bedeutung weiterhin zunehmen wird [4].

Die osteoporoseassoziierte Fraktur stellt die klinisch relevante Komplikation der Osteoporose dar [35]. Wie bereits angesprochen, wird eine Osteoporose mit dem Auftreten einer Fraktur manifest [27]. Klinische Symptome der Osteoporose konnten bisher vor Auftreten einer Fraktur nicht eindeutig zugeordnet werden. Gaber et al. zeigten zwar einen signifikanten Zusammenhang zwischen Rückenschmerzen und verminderter Knochendichte, dieser konnte jedoch durch Manabe et al. auch bei höherer Knochendichte belegt werden [36, 37].

Castel et. al. konnten zeigen, dass eine Vielzahl osteoporotischer Frakturen zwar als Fraktur an sich erkannt wurden, jedoch nicht in den Zusammenhang mit Osteoporose gebracht wurden [38]. In der Folge kam es daher nicht zu einer leitliniengerechten Behandlung. Osteoporose ist somit unterdiagnostiziert und unterbehandelt [4]. Patienten mit diagnostizierter Fraktur besitzen ein erhöhtes Risiko, weitere Frakturen zu erleiden. Die deutlich erhöhte Reduzierung der

Lebenserwartung nach Hüftfrakturen, einer Prädilektionsstelle für osteoporotische Frakturen, ist vielfach belegt [39, 40]. Es zeigt sich jedoch auch, dass gerade Wirbelkörperfrakturen ein erhöhtes Risiko darstellen, weitere Frakturen zu erleiden [8]. Darüber hinaus ist auch das subjektive Leiden der Patienten mit Wirbelkörperfrakturen durch die schmerzbedingten Einschränkungen im alltäglichen Leben vielfach erhöht [41].

2.2. Methodische Grundlagen

2.2.1 Möglichkeiten der Osteoporosediagnostik und der Knochendichtebestimmung

Hinweise auf osteoporotische Veränderungen am Knochen lassen sich mit einer Vielzahl unterschiedlicher Methoden finden. So kann die Osteoporose sowohl das Erscheinungsbild in der bildgebenden Diagnostik als auch Laborparameter und Klinik beeinflussen [1, 12, 25].

Klinik und Risikofaktoren

Bereits anamnestisch lassen sich Hinweise auf eine sekundäre Osteoporose, also eine osteoporotische Knochenerkrankung, deren Ursache auf Funktionsstörungen anderer Organe beruhen, durch Befragen des Patienten nach endokrinen Störungen, wie beispielsweise Hypercortisolismus, Hyperthyreose, Hypogonadismus, oder nach myelogen-onkologischen Erkrankungen, in vielen Fällen finden. Auch iatrogene Ursachen, so die Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden, müssen in Betracht gezogen werden [12, 42].

Ebenfalls durch die Anamnese herauszufindende, wegweisende Anzeichen für eine Osteoporose sind die anerkannten Risikofaktoren, von denen einige veränderbar, andere unabänderlich scheinen [43]. Zu den nichtbeeinflussbaren Risikofaktoren zählt die Fraktur in der eigenen Krankengeschichte, bzw. in der eines Verwandten ersten Grades, was einen genetischen Hintergrund vermuten lässt. Neben dem Versuch bestimmte Gene für den Grad der Ausbildung der peak-bone-mass als verantwortlich nachzuweisen, konnte in mehreren Studien ein Zusammenhang zwischen ethnischen Hintergrund und der Knochenstruktur, besonders des Knochenumsatzes (bone turnover rate) bewiesen werden und eine geringere Frakturinzidenz bei Schwarzen im Vergleich zu Weißen nachgewiesen werden [44, 45, 46]. Weiterhin rechnet man zu den nichtbeeinflussbaren Risikofaktoren hohes Alter und weibliches Geschlecht [13, 47].

Eine allgemeine Gebrechlichkeit und Krankheiten anderer Genese werden sowohl zu den nichtbeeinflussbaren, als auch den beeinflussbaren Risikofaktoren gezählt. Zu Letzteren zählen hauptsächlich das Rauchen und ein niedriger Body-Mass-Index [48]. Des Weiteren gelten ein Defizit an weiblichen Geschlechtshormonen, eine geringe Kalziumzufuhr, Alkoholismus, wiederholte Stürze und ungenügende Bewegung als beeinflussbare Risikofaktoren [49, 50].

Besonders bei der postmenopausalen Osteoporose spielen hormonelle Veränderungen eine wichtige Rolle. In verschiedenen Studien wurde besonders bei Frauen eine stetige Abnahme der Knochendichte bis ins hohe Alter nachgewiesen [51]. Schon 1977 wurden Zusammenhänge zwischen zirkulierendem Östradiol und der Knochendichte nachgewiesen [52], die in der Folge auch bestätigt werden konnten [53, 54]. Im Zusammenspiel mit dem Risikofaktor Alter ergibt sich aus dem Alter, in welchem eine Frau in die Menopause eintritt, ein weiterer Risikofaktor [55, 56].

Die Klinik der manifesten Osteoporose imponiert häufig durch akut auftretende Schmerzen infolge frischer Sinterungsfrakturen. Über dem betroffenen Segment zeigt sich ein Klopf-, Druck- und Rüttelschmerz. Häufig betroffen sind vor allem der Scheitelpunkt der thorakalen Kyphose, der thorakolumbale Übergang sowie die Lendenwirbelsäule. Klinisch imponieren die schweren Fehlstellungen der Wirbelsäule durch Keil- und Fischwirbelbildung, sowie durch einseitige Sinterungen. Im Bereich der Brustwirbelsäule kann es klinisch zur Hyperkyphose, der sog. Gibbusbildung, kommen [57]. Auffällig können weiterhin Hautfalten sein, die vom Rücken schräg divergierend nach kaudal und ventral ziehen und als „Tannenbaumphänomen“ beschrieben werden [58].

Labor

Standard Laborparameter, wie Kalzium, Phosphat, alkalische Phosphatase und Parathormon im Serum, sowie Kalzium, Phosphat und Hydroxyprolin im Urin, begründen ihre Aussagekraft in erster Linie in der differentialdiagnostischen Abgrenzung zu anderen metabolischen Osteopathien [59], da in den meisten Fällen bei der primären Osteoporose keine Abweichungen zu Normalwerten festgestellt werden können.

Biochemische Marker kommen für die Beschreibung des Knochenumsatzes zum Einsatz, die in Marker für den Knochenaufbau und Knochenabbau unterschieden werden [60]. Die wichtigsten Marker des Knochenaufbaus sind die alkalische Phosphatase (gesamt), Osteokalzin, BAP

(knochenspezifisches Isoenzym der alkalischen Phosphatase) und die Prokollagen Propeptide des Typ I Kollagens. Die verbreitetsten Marker des Knochenabbaus sind Hydroxyprolin, Hydroxylysin, tartratesistente saure Phosphatase, Kollagen Telopeptide (NTX, CTX) und die Pyridinium crosslinks mit den ihnen assoziierten Peptiden (z. B. Desoxypyridinolin) [13]. Sie dienen vornehmlich der Kontrolle bei Therapieresistenz, in unklaren oder Problemfällen und zur Kontrolle der Compliance [61].

Osteoporose im konventionellen Röntgenbild

Eine Osteoporose kann häufig durch die Betrachtung von konventionellen Röntgenaufnahmen diagnostiziert werden, allerdings mit nur geringer Sensitivität. Im Röntgenbild sind bei Osteoporose typische Strukturveränderungen des Knochens auszumachen [13]. So sind, beispielhaft an der Wirbelsäule aufgeführt, eine Minderung der Röntgendichte des Knochens, eine vermehrte vertikale Zeichnung der Knochenbälkchen (Trabekularisierung), eine Aufweitung des Markraumes, eine scheinbare „Rahmenbildung“ der Wirbelkörper und eine verstärkte Bikonkavität der vertebren Grund- und Deckplatten zur Diagnose wegweisend [62]. Die Abbildung 2 zeigt die lateralen Röntgenbilder der Wirbelsäule von zwei Patienten dieser Studie:

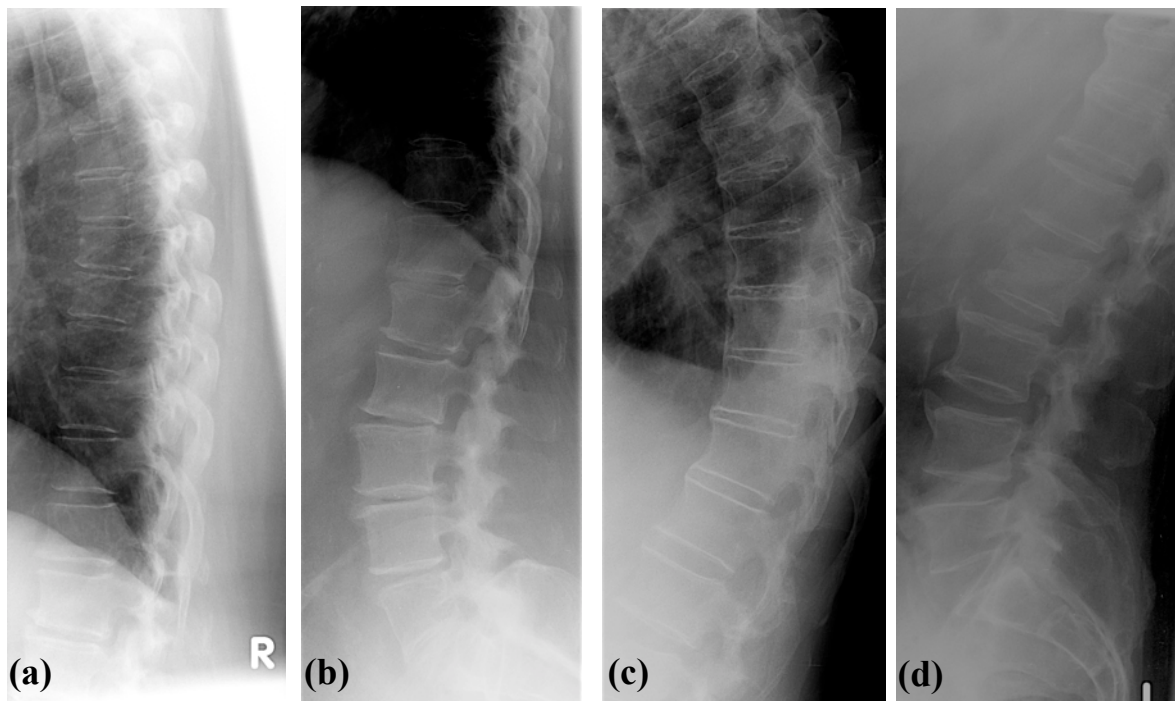


Abb. 2a-d: Röntgenbild der BWS und LWS eines Studienpatienten mit unauffälliger BMD und ohne Höhenminderungen (a, b), sowie eines Studienpatienten mit erniedrigter BMD und einer ventralen Höhenminderung des L 2 (c, d).

Schon 1956 wurde beschrieben, dass die Beurteilung der Röntgenbilder stark vom jeweiligen Untersucher abhängt [63]. Eine erste Einteilung der beschriebenen Charakteristika findet sich im Saville Index, der einen Versuch zur Objektivierbarkeit dieser Merkmale darstellt [64], jedoch nie eine breite Akzeptanz gefunden hat, da die Kategorisierung weiterhin subjektiv vom Untersucher und seiner Erfahrung abhängt. Die Absorption der Röntgenstrahlen ist von der Qualität der Röntgenstrahlen, der Dichte des Gewebes und der Dicke des durchstrahlten Gewebes abhängig. Bei der Untersuchung des Knochens ist der Kalziumgehalt desselben im Wesentlichen ausschlaggebend für die Absorption. Der relative Kalziumanteil bleibt bei Osteoporose verhältnismäßig konstant bei 35 % [65]. Jergas et. al. konnten bspw. mit Hilfe der dualen Röntgenabsorptiometrie (DXA) nachweisen, dass eine Osteopenie vorliegt, obgleich diese in konventionellen Aufnahmen nicht feststellbar war [66]. Nach vorsichtigen Schätzungen zu urteilen müssen 20-40 % der Knochenmasse verloren sein, damit diese im konventionellen Röntgenbild erkannt werden können [67]. Die Knochendichtemessungen ergänzen aus oben genannten Gründen die subjektive Analyse konventioneller Röntgenaufnahmen. Erste Schritte hin zu einer objektiveren Beurteilung der Knochendichte kamen durch die Photodensitometrie, bei der gleichzeitig Röntgenaufnahmen des interessierenden Skelettabschnitts sowie eines Referenzkörpers angefertigt werden [65, 68, 69].

Messung der Knochendichte

Heute kommen verschiedene Knochendensitometrietechniken zum Einsatz. In erster Linie sind dabei die quantitative Computertomographie (QCT) und die duale Röntgenabsorptiometrie (DXA für dual x-ray absorptiometry) zu nennen. Letztere löste dabei die Einzel- und Doppelphotonenabsorptiometrie (SPA (DPA) für single (dual) photon absorptiometry), bei denen eine Isotopenquelle verwendet wurde, quasi mit der Ankündigung des Verfahrens durch Stein et. al. ab [70]. Eine weitere Methode, Eigenschaften des Knochens zu bestimmen, ist mittels quantitativem Ultraschall (QUS) möglich: Allerdings handelt es sich dabei um eine periphere Messung, welche im Vergleich zur DXA und QCT auf anderen Grundlagen basiert. Zwar konnte eine Korrelation mit der DXA in der „OPUS“-Studie nachgewiesen werden, eine Übertragbarkeit von der Peripherie auf das periphere Achsenskelett bleibt jedoch schwierig, so dass die QUS an dieser Stelle lediglich der Vollständigkeit halber genannt sein soll [32, 71].

DXA und QCT

Die DXA bestimmt im Wesentlichen die projektive Knochendichte der untersuchten Region. Dazu werden zwei Röntgenabsorptionsmessungen mit unterschiedlicher Energie durchgeführt, aus denen unter Bezugnahme weiterer Koeffizienten die Berechnung der reinen Abschwächung durch den Knochen möglich wird. Das so entstehende zweidimensionale Ergebnis lässt Aussagen über die Knochendichte als eine Flächendichte (g/cm^2) zu [72]. Die Zweidimensionalität ist gleichzeitig ein fundamentaler Kritikpunkt an der DXA, da die volumetrische Knochendichte nicht bestimmt wird (Abb. 3).

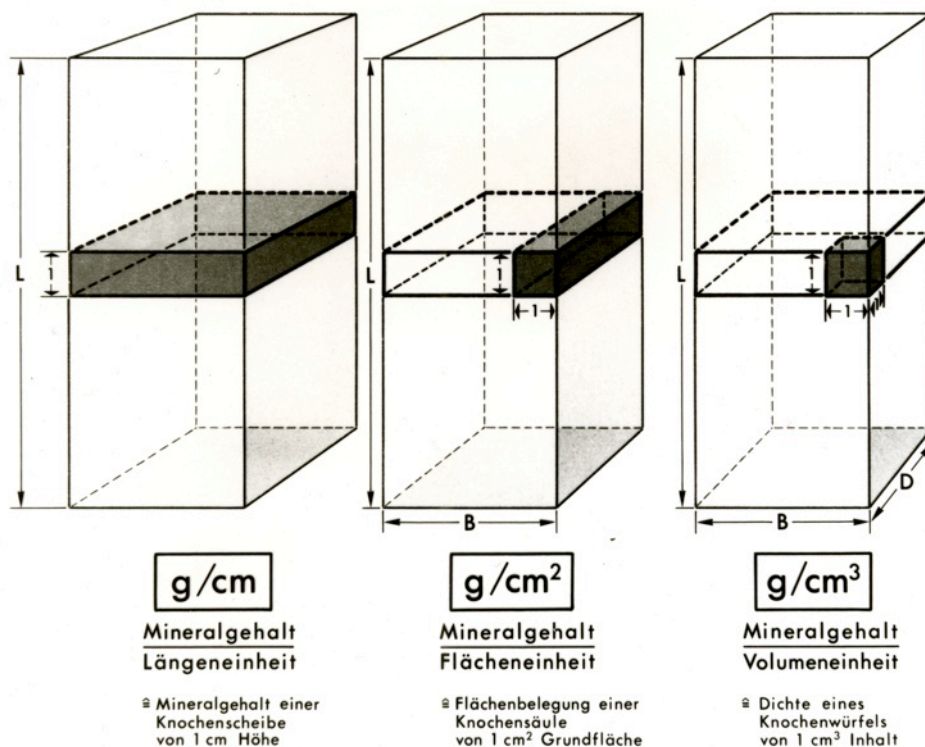


Abb. 3: Maßeinheiten des Knochenmineralgehalts (Hydroxylapatitäquivalentwerte) der SPA (g/cm), DEXA (g/cm^2) und QCT (g/cm^3), dargestellt an einem Quadermodell des Knochens. (nach Banzer)

Trotzdem ist die DXA auf Grund ihrer kostengünstigen und strahlungsarmen Arbeitsweise weltweit stark verbreitet und wird durch die WHO als „Goldstandard“ angesehen, an der sich der bereits oben angesprochene T-Score orientiert [1]. Aufgrund der höchsten diagnostischen Sensitivität wird allerdings auch die QCT als radiologischer „Goldstandard“ betrachtet, die bei der Erkennung osteoporotischer Veränderungen der DXA der Lendenwirbelsäule überlegen ist [73]. Ebenfalls ist die DXA im Vergleich zur QCT anfälliger gegenüber Störfaktoren, die die BMD beeinflussen, wie Osteophytenbildung bei degenerativen Wirbelsäulenerkrankungen [74]. Ähnlich wie bei der peripheren QUS-Messung, konnte auch die periphere DXA Messung (im

Vergleich zur QCT) keine gute Korrelation zu der zentralen BMD liefern, wie ein Vergleich von zentraler und peripherer DXA Messung durch Guglielmi et. al. zeigte [75].

Eine interessante zusätzliche Anwendung besitzt die DXA in der morphometrischen Erfassung von Wirbelkörpern zur Frakturerkennung (VFA = vertebral fracture assessment), der sogenannten MXA (morphometric X-ray absorptiometry). Hierbei werden die aus der mäanderförmigen Abtastung der Messregion der Wirbelsäule gewonnenen Bilder zur lateralen Wirbelhöhenbestimmung benutzt. Charpulat et. al. zeigten, dass die Diagnose von Frakturen durch ein „instant vertebral assessment“ (IVA) möglich, allerdings nicht auf alle Bereiche der Wirbelsäule in zufrieden stellendem Maße anwendbar ist [76]. Die Qualität der lateralen LWS Aufnahmen durch die MXA steht in keinem Verhältnis zu der standardisierten, konventionellen, lateralen Wirbelsäulenaufnahmen. Daher kann die Diagnose von Wirbelkörperfrakturen durch die MXA nicht mit letzter Sicherheit gestellt werden [14], wenn auch frühere MXA-Untersuchungen am physikalischen Modell in vitro der Methode eine gute Diagnosemöglichkeit bescheinigen [15].

Zur Bestimmung der wahren volumetrischen Knochendichte (g/cm^3) des trabekulären und kortikalen Knochens kommt die QCT zum Einsatz. Dabei wird die Dichte des Knochens in mg/cm^3 Calciumhydroxyl-Apatit (CaHA) bestimmt. Im Gegensatz zur DXA wurde die QCT bereits erstmals Ende der 1970er Jahre für die Osteodensitometrie eingesetzt. Es bedarf keiner neuen Technik zur Messung der Knochendichte, sondern durch Kalibrierung und Anpassung der Computersoftware ist diese mittels CT möglich. Seither kam es zu einer stetigen Weiterentwicklung der Technik und Algorithmen, die heute geringere Strahlenexposition und genauere Messungen erlauben [77, 78, 79]. Aufgrund der angesprochenen Flächendichte (g/cm^2),

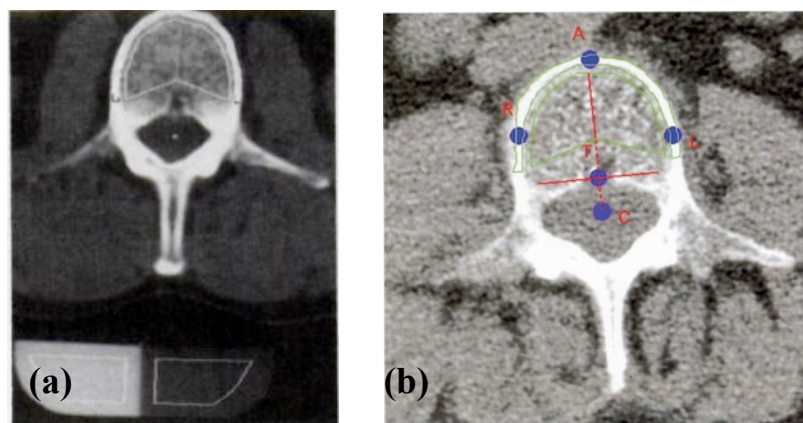


Abb. 4: QCT-Messung der Knochendichte am LWK: a) Vergleich eines LWK mit dem Phantom (hyperdens $\hat{=}$ Kortikalis, hypodens $\hat{=}$ Spongiosa). b) Festlegung der Kortikalis und Spongiosa (beide Abb. nach Kalender et al. [82]).

die bei der BMD-Messung durch die DXA bei zeit- und ortsgleicher Messung von kortikalem und trabekulärem Knochen nur einen Integralwert liefert, scheint die QCT deutlich überlegen. Seit den Untersuchungen von Kalender et al. kann die „region of interest“ (ROI), also der Ort der Messung mit der QCT sehr genau bestimmt werden [80, 81, 82], und damit Störeinflüsse wie z.B. Osteophyten ausgeschlossen werden (Abb. 4).

2.2.2 Möglichkeiten der visuellen Beurteilung und Morphometrie

Neben den angesprochenen technischen Verfahren zur Messung der Knochendichte (BMD), kommt der visuellen Beurteilung von Wirbelkörpern zur Frakturerkennung eine zentrale Rolle zu. Sie stützt sich auf die qualitative Beurteilung eines Röntgenbildes durch einen erfahrenen Radiologen [76]. Dass es dabei zu einer beträchtlichen Anzahl falsch-negativer Diagnosen kommt, konnten Delmas et al. in der IMPACT-Studie zeigen [83]. Dies verdeutlicht das große Interesse an Methoden, mit denen Wirbelkörperdeformitäten objektivierbar, reproduzierbar und sicher erfasst und nachverfolgt werden können. Zu diesem Zweck sind bereits verschiedene Verfahren, die zu einer sicheren Beurteilung vertebraler Frakturen führen sollen, Gegenstand klinischer Forschung, die über die letzten Jahre und Jahrzehnte auch zu den heute gebräuchlichen Beschreibungen wie Keil- oder Fischwirbel geführt haben. Die Ansätze sind sowohl quantitativ als auch semiquantitativ. Bei den quantitativen Ansätzen steht dabei die vergleichende Messung im Vordergrund, bei den semiquantitativen (oder visuell standardisierten) Methoden der diagnostische Ansatz durch visuelle Beurteilung und schematische Einteilung durch den erfahrenen Untersucher. Die Beurteilung erfolgt an den lateralen Aufnahmen der Wirbelsäule auf dem Röntgenbild oder bei digitalen Bildern auf dem Monitor.

Bei der quantitativen Morphometrie werden typischerweise die anteriore (a), mediale (oder zentrale, m) und die posteriore (p) Höhe durch Messung bestimmt (h_a , h_m und h_p) [84, 85, 86, 87, 88, 89]. Es wurden auch schon Flächen von Wirbelkörper gemessen, wie z.B. durch Hedlund et al. [90]. Um Vergleiche anstellen zu können, bedarf es normativer Messwerte, wie Sie durch Black et al. an einer großen Population ermittelt wurden [84]. Fehlerquellen treten dabei durch uneinheitliche Techniken und ungenaue Messmethoden auf. Zur einheitlichen Aufnahmetechnik erarbeiteten Banks, van Kuijk und Genant 1995 mehrere Kriterien zur Standardisierung der lateralen Wirbelsäulenaufnahme [91]. Wurden anfangs noch Messungen mit dem Lineal durchgeführt, etablierte sich in der Folge die Messung mittels technischer Hilfsmittel, die zur

„Digitalisierung“ führten, bei der Messpunkte gesetzt wurden und die Abstände automatisch berechnet wurden. Bei der verbreiteten 6-Punkte-Messung werden, um Vergrößerungseffekte auszuschließen, nicht die absoluten Höhen herangezogen, sondern es wird das Verhältnis von h_a , h_m und h_p ermittelt. Methodenspezifische Berechnungen, sowie das Messen der h_p , liefern Referenzwerte. Bei Minne et al. wurde beispielsweise Th 4 als Referenz angesehen [88]. Eastell et al. erstellten eine Datenbank aus 52 gesunden Frauen, um Referenzwerte zu erhalten und teilten die bei der untersuchten Population gefundenen Frakturen nach Aussehen in Keil-, Fisch- und Kompressionswirbel und in zwei Schweregrade ein [85]. Einen anderen Weg bei der quantitativen Morphometrie gingen Felsenberg und Kalender: Referenzwerte wurden weder berechnet noch einer Referenzpopulation entnommen. Stattdessen wurden anteriore und mediale Höhe mit der posterioren ins Verhältnis gesetzt und eine Keil- bzw. bikonkave Deformität bei einer Differenz von 25 % (a/p- bzw. m/p-Index) angenommen. Zur Feststellung von Kompressionsfrakturen wird die Hinterkante mit zwei kranial und zwei kaudal gelegenen Wirbelkörpern verglichen. Liegt einer der Indices über 25 % liegt eine Kompressionsfraktur vor [92].

Eine weitere Möglichkeit der Beurteilung von Wirbelkörpern, ihren Frakturen und Deformitäten stellt der semiquantitative, bzw. standardisierte visuelle Ansatz dar. Hierbei werden den Wirbelkörpern Fraktur- oder Deformitäten-Einteilungen (Scores) zugewiesen, die nach äußerer Gestalt oder Typ und/oder einem Schweregrad gegliedert sind und ohne konkrete Messungen eine reproduzierbare Kategorisierung erlauben sollen:

Erste Einteilungen an lateralen Aufnahmen der thorakalen und lumbalen Wirbelsäule erfolgten bereits 1960 durch Smith et al. und Barnett et al., wobei z.B. in ersterer Studie die Schwierigkeit in einer patienten- und nicht wirbelbezogenen Herangehensweise besteht [63, 93]. Während es sich bei einer Wirbelkörperfraktur immer auch um einen Wirbelkörperdeformität handelt, ist der Umkehrschluß nicht gegeben. Als Ursache für Wirbelkörperdeformitäten müssen neben der Osteoporose andere Differentialdiagnosen erwogen werden, welche mit einer Höhenminderung einhergehen [94]. Der Vielzahl potentieller Differentialdiagnosen bei Wirbelkörperdeformitäten trägt die semiquantitative Beurteilung nach Genant und Wu et al. Rechnung, die im klinischen Alltag bisher etabliert ist [95]. Zum einen werden hier die Wirbelkörperhöhenminderungen und Formänderungen erfasst und es wird zwischen Frakturen und anderen, nicht frakturbedingten Deformitäten unterschieden. Die Art der Deformität (Keil-, Fisch- oder Kompressionswirbel) ist nicht ausschlaggebend, sondern es wird die Höhenminderung der Wirbel T 4 bis L 4 visuell ohne Messung erfasst. Dies ist von Vorteil, da viele Frakturen Kombinationen verschiedener Arten

von Deformitäten aufweisen. Es werden normale (Grad 0), leicht deformierte (Grad 1: 20%-25% Minderung in anteriorer, medialer oder posteriorer Höhe und/oder eine 10%-20% Minderung der projizierten Wirbelkörperfläche), mittelmäßig deformierte (Grad 2: 25%-40% Minderung in anteriorer, medialer oder posteriorer Höhe und/oder eine 20%-40% Minderung der projizierten Wirbelkörperfläche) und schwerwiegend deformierte Wirbelkörper (Grad 3: über 40% Minderung in anteriorer, medialer oder posteriorer Höhe und/oder eine über 40% Minderung der projizierten Wirbelkörperfläche) unterschieden (Abb. 5).

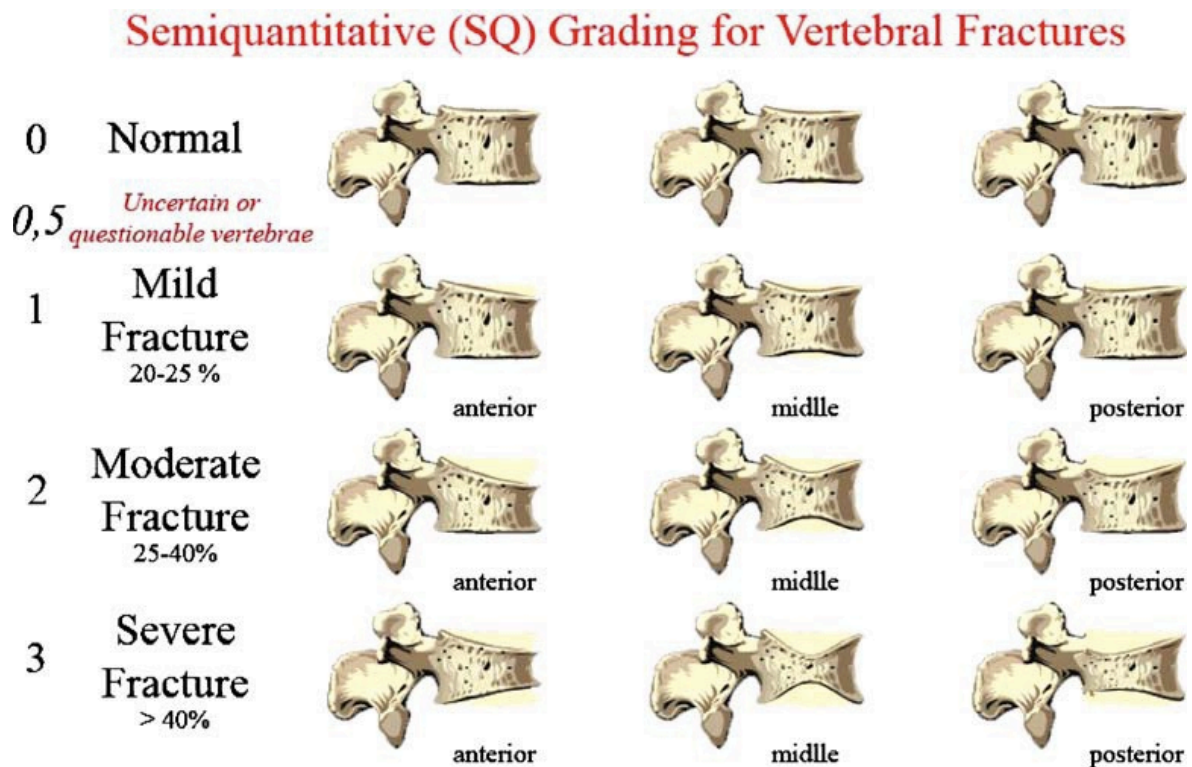


Abb. 5: Schematische Darstellung der semiquantitativen Einteilung von Wirbelkörperfrakturen in sog. „wedge-“, „biconcave-“ und „crush-“ Frakturen. (nach Genant & Wu et al. [95])

Zusätzlich beinhaltet der Score einen „Grad 0,5“, der einen grenzwertigen Wirbelkörper beschreibt, der sich deformiert darstellt, jedoch nicht unter die Kriterien der Grad 1 Fraktur fällt. Gleichzeitig werden auch die benachbarten Wirbel beurteilt und es kann aus den Ergebnissen ein „Spinal Fracture Index“ (SFI) ermittelt werden. Diese Methode kann auch für den Vergleich in Nachuntersuchungen (follow-up) herangezogen werden. Weiterhin konnte eine hohe Reproduzierbarkeit unter erfahrenen Untersuchern nachgewiesen werden. Allerdings erhielten die Untersucher dieser Studie hinsichtlich des Scores zuvor eine spezifische und einheitliche Einführung und Schulung [95, 96].

3. Eigene Methodik

3.1. Active-Matrix-Prinzip von „MorphoXpress®“ und Arbeitsweise der Software

Auf der Basis von konventionellen Röntgenaufnahmen ermittelt die Software „MorphoXpress®“ durch das Active-Matrix-Prinzip Wirbelkörperdeformitäten. Das auf statistischen Modellen aufbauende System der Software wurde von der Firma Image Metrics für Procter & Gamble Pharmaceuticals (MorphoXpress®, P&G Pharmaceuticals, Rusham Park, Egham, UK) entwickelt.

Zur Morphometrie werden routinemäßig die Wirbelkörper Th 5 - L 4 ausgewertet, da die kaudal bzw. kranial liegenden Wirbelkörper zum Großteil durch Strukturen der Becken- bzw. Schulterregion verdeckt werden. Innerhalb des gesetzten Rahmens (Th 5 - L 4) ermittelt MorphoXpress® zuerst automatisch die Lokalisation aller morphometrischen Messpunkte an den Wirbelkörpern mit Bestimmung der anterioren und posterioren sowie der superioren und inferioren Wirbelkörpergrenzen. Es können weitere Wirbelkörper manuell zur Auswertung hinzugefügt werden (Abb. 6).

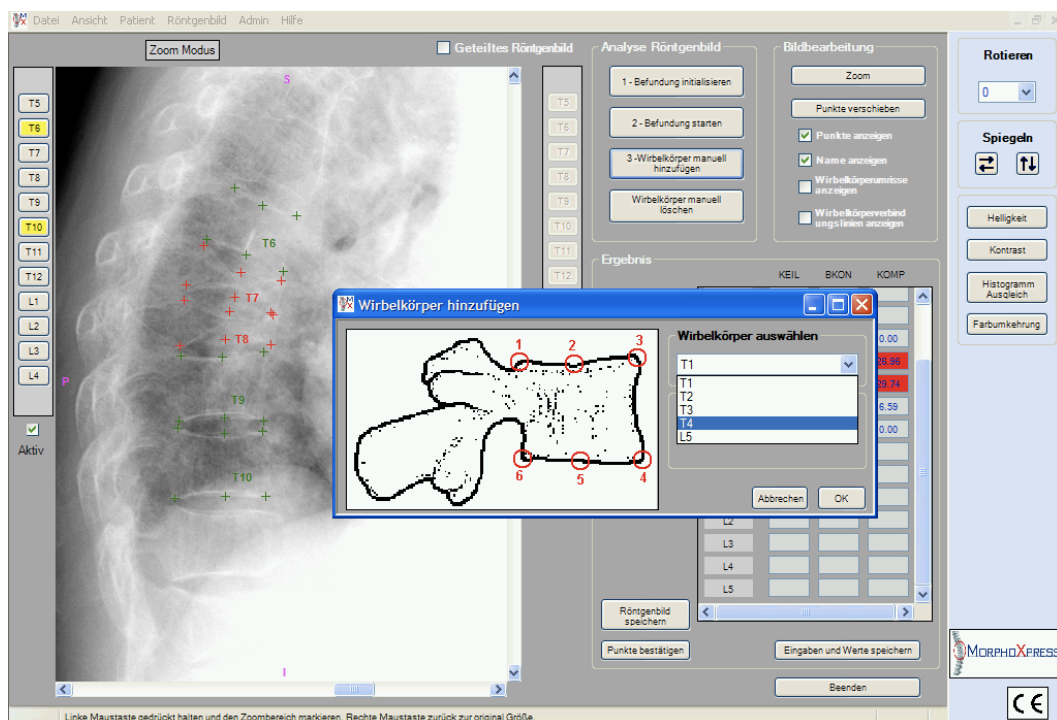


Abb. 6: Hinzufügen von zusätzlichen Wirbelkörpern zur Auswertung – im Screenshot bei einer Patientin mit Wirbelkörperfrakturen Th 7 und Th 8.

Die Messpunkte können anschließend an beliebiger Stelle manuell verschoben werden, um, falls notwendig, jeden einzelnen Wirbelkörper exakt abzugrenzen. Erst daraufhin wird die Lage der Messpunkte gegenüber der Software als endgültig und korrekt bestätigt (Abb. 7).

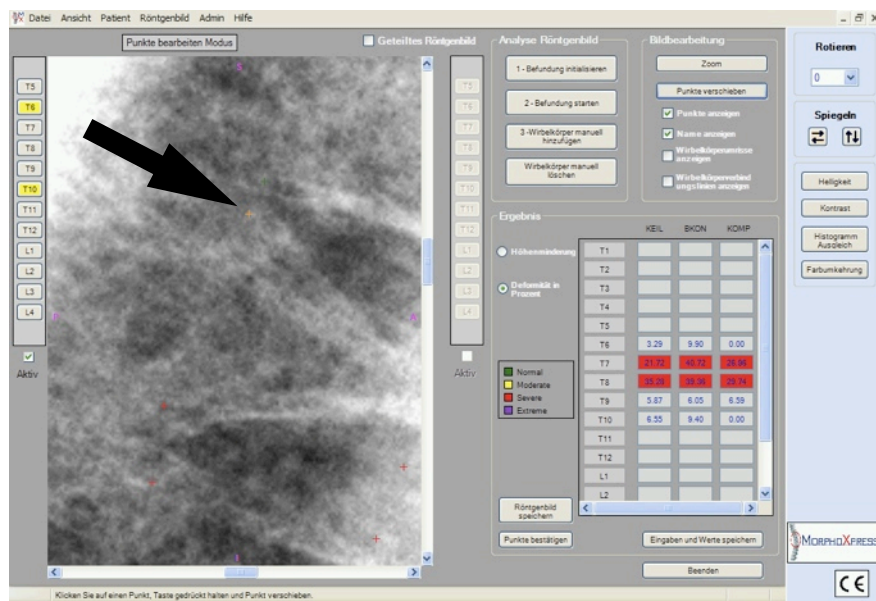
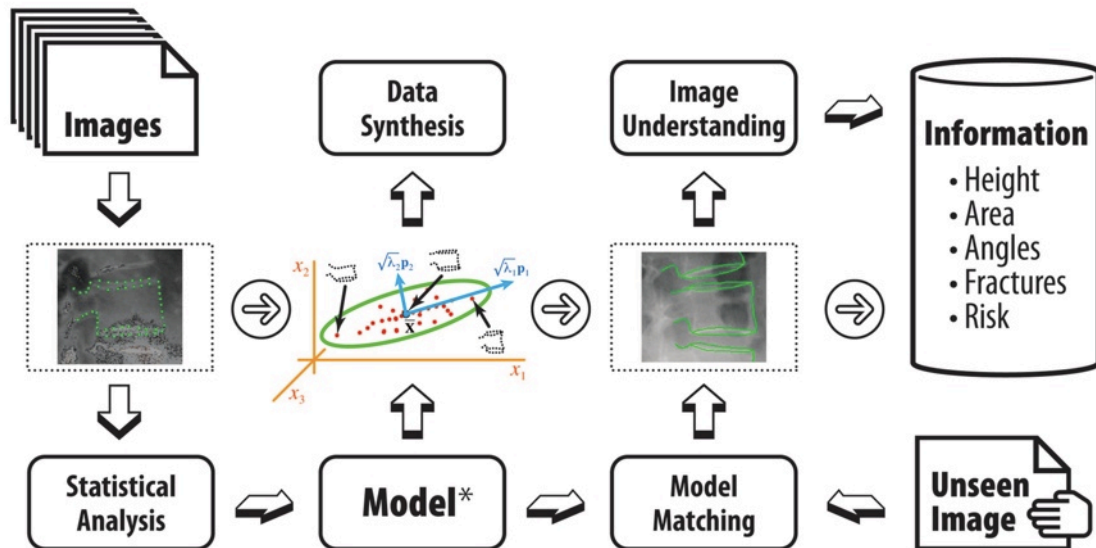


Abb. 7: Genaue, manuelle Bearbeitung der Messpunkte in einem stark vergrößerten Ausschnitt der Patientin aus Abb. 6. Pfeil: Aktiver Messpunkt zur Bearbeitung.

Die digitalen Messungen basieren auf einem selbstlernenden Active-Matrix Kontur Modell, welches die Wirbelkörper erkennt. Die Vorgehensweise der Software ist dabei nicht „von unten nach oben“ (bottom-up), sondern „von oben nach unten“ (top-down) gerichtet: Während Computerprogramme in bisherigen Mustererkennungsalgorithmen zuallererst zeitraubend die kritischen, unverwechselbaren Merkmale beginnend mit der Erfassung einer Konturlinie, Reduktion von Hintergrundrauschen und weiteren Bildverbesserungen herausarbeiten müssen und anschließend auf einen Datensatz zugreifen, um einen Vergleich der Werte anzustellen, geht das Active-Matrix Modell den entgegengesetzten Weg: Im ersten Schritt wird auf eine vorhandene Datenbank zugegriffen, die zusätzlich in der Lage ist, statistische Modelle zu generieren und in die Berechnung mit einzubeziehen. Diese Modelle werden dann mit dem vermessenen Wirbelkörper abgeglichen, um das Wirbelkörpermodell aus der Datenbank zu identifizieren, welches die maximalen Übereinstimmungsmerkmale aufweist. Dies ermöglicht unter anderem eine wesentlich kürzere Berechnungsdauer und somit größere Praktikabilität. Durch die Lernfähigkeit können erfasste Wirbelkörper im Anschluss in die Datenbank integriert werden (Abb. 8) [97].



* Model used many times.

Abb. 8: Schema des Erkennungs- und Berechnungsalgorithmus von MorphoXpress®: Berechnung der Datenbank aus (Archiv-) Bildern („Images“, links oben). Das unbekannte Patientenbild („Unseen Image“, rechts unten) wird mit dem Modell abgeglichen („Model Matching“), erkannt („Image Understanding“) und ausgewertet („Information“). Gleichzeitig werden auch statistische Modelle aus tatsächlichen Bildern generiert („Data Synthesis“).

Die Bestimmung der Wirbelkörperhöhen erfolgt daraufhin aus der Berechnung der Differenzen zum Modell. Auf diese Weise werden die Höhenminderungen in Prozent im Vergleich mit dem korrespondierenden Wirbelkörper aus der Datenbank angegeben. Sie werden aus den absoluten Werten in mm interpoliert.

3.2. Anwendung der Software – visuelle Auswertung, morphometrische Messmethoden, Patientenkollektiv

In der vorliegenden Untersuchung wurden 303 Patienten untersucht (n=303). Neben der Messung der Wirbelkörpermorphometrie mittels MorphoXpress® und der Knochendichtemessung (BMD) mittels QCT wurde bei den Patienten ein anamnestischer Fragebogen erhoben. Der Untersuchungs- und Erhebungszeitraum erstreckte sich über zwei Jahre vom Sommer 2006 bis Sommer 2008. Die Untersuchungen fanden sämtlich in der Abteilung für Bildgebende Diagnostik und Interventionelle Radiologie des Klinikums Güstrow statt.

Die Daten wurden mit Hilfe von Microsoft Excel in einer Datenbank zur statistischen Auswertung katalogisiert.

Die Auswahl der Patienten erfolgte aus dem laufenden Betrieb heraus nach Zuweisung der Patienten zur Messung der Knochenmineraldichte wegen eines klinischen Osteoporoseverdachtes.

Bei 252 der Patienten handelt es sich um Frauen, 51 Patienten sind Männer (Gesamtzahl n=303). Die Patienten sind zwischen 27 und 95 Jahre alt. Der Altersdurchschnitt liegt bei 69,58 Jahren. Bei den Frauen liegt der Altersdurchschnitt (bei einem Kollektiv zwischen 42 und 95 Jahren) geringfügig höher bei 70,49 Jahren. Unter den Männern - zwischen 27 und 90 Jahren - zeigt sich ein Altersdurchschnitt von 65,1 Jahren. Bei einer Unterteilung der Patienten in Altersgruppen ergibt sich die Verteilung aus Abbildung 9.

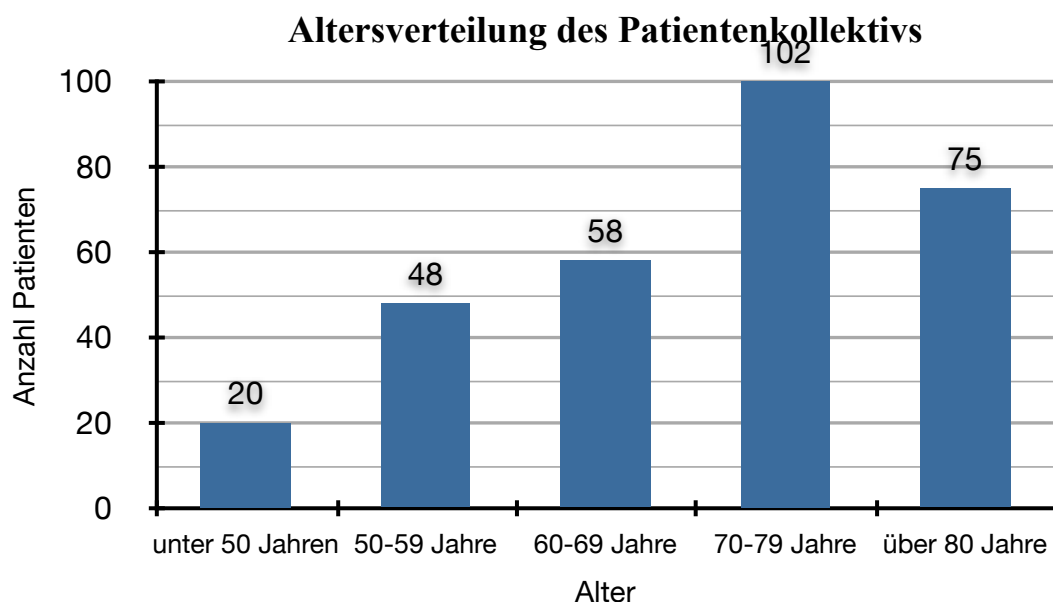


Abb. 9: Altersverteilung im Patientenkollektiv nach Altersgruppen.

Mit Beginn der Untersuchung wurde ein Fragebogen durch die Patienten selbst ausgefüllt. Dabei wurden folgende Fragen zur Anamnese gestellt und teilweise Antwortmöglichkeiten vorgegeben:

- Alter? *In Jahren*
- Geschlecht? *Männlich/Weiblich*
- Sind seit dem 50. Lebensjahr periphere Knochenbrüche ohne größere äußere Gewalteinwirkung (Trauma) aufgetreten? *Ja/Nein*
- Traten in letzter Zeit akute starke Rückschmerzen auf? *Ja/Nein*
- Traten in den letzten 6 Monaten mehr als zwei Stürze auf? *Ja/Nein*

- Werden oder wurden kortisonhaltige Medikamente mit einer Dosierung von mehr als 7,5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten eingenommen? *Ja/Nein*
- Sind Sie Raucher? *Ja/Nein*
- Ist die Körpergröße seit dem 25. Lebensjahr um mehr als 4 cm zurückgegangen? *Ja/Nein*
- Wann war Ihre erste Menstruation (Regelblutung)? *Jahr*
- Wann war die letzte (Menopause)? *Jahr*
- Wie viele Geburten hatten Sie? *Anzahl*
- Gewicht? *In kg*
- Körpergröße? *In cm*

Der Fragebogen wurde in Anlehnung an die osteoporoserelevanten Risikofaktoren der DVO-Leitlinie zur Osteoporose (2006) erstellt [98].

Im Anschluss an die Erfassung der anamnestischen Daten wurde eine QCT durchgeführt. Dies geschah mit Hilfe des Computertomographen (1-Zeilen Spiral-CT der Firma Picker, „PQ5000“) (Abb. 10 a-d).

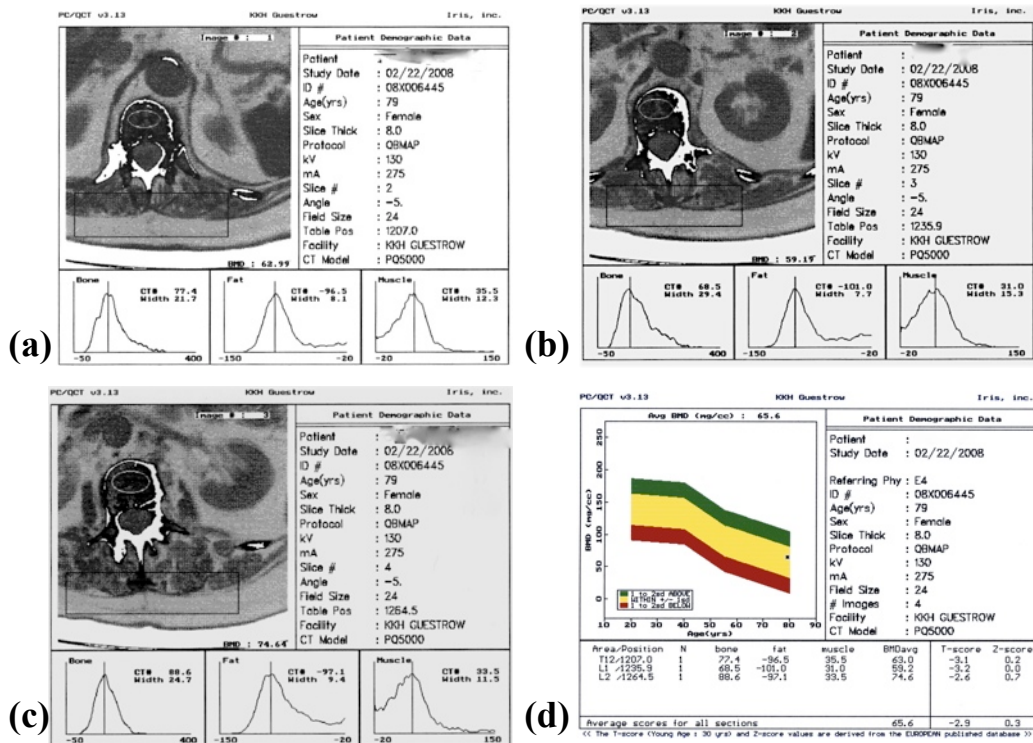


Abb. 10a-d: QCT-Messung mit Ausdruck der ROI an Th 12 (a), L1 (b) und L2 (c). Die Zusammenfassung (d) unten rechts ergibt einen gemittelten QCT-Wert von 65,6 mgHA/cm³ und die Umrechnung auf einen T-Score.

Der Knochenmineralgehalt wurde standardisiert an den LWK 1-3 in g/cm^3 gemessen. Aus den drei so erhaltenen Dichtewerten wurde der Mittelwert errechnet und in einer Datenbank erfasst. In einigen Fällen (89 von 303), in denen z.B. auf Grund von Wirbelkörperfrakturen im oberen Lendenwirbelbereich keine Messung möglich war, wurde auf benachbarte Wirbel zur Messung ausgewichen (68 von 89), der Mittelwert aus zwei Ergebnissen (17 von 89) oder einem Ergebnis (4 von 89) der Knochendichtemessung gebildet.

Die Morphometrie erfolgte aus konventionellen lateralen Röntgenaufnahmen der Brust- und Lendenwirbelsäule, die in standardisierter Aufnahmetechnik vorlagen [91, 99, 100] (Abb. 11).

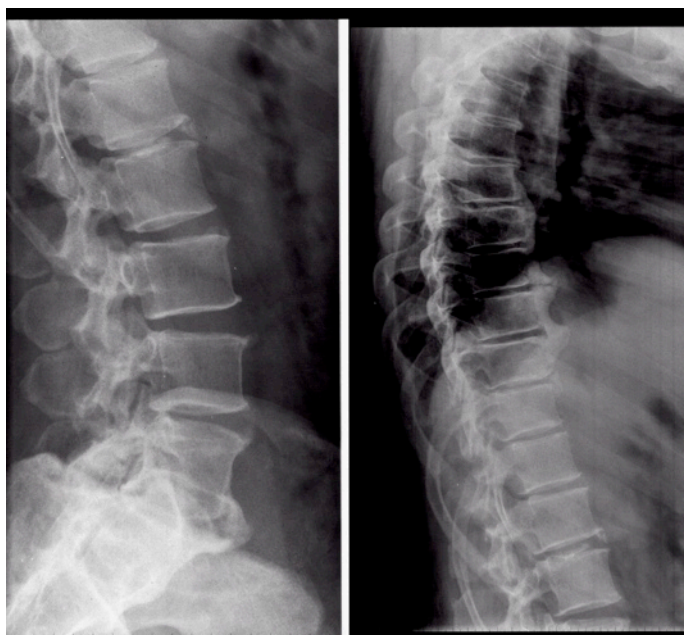


Abb. 11: *Standardisierte laterale Röntgenaufnahme der Wirbelsäule eines Studienpatienten. Diese digitale Aufnahme der Lenden- und Brustwirbelsäule bildet die Grundlage für die weitere morphometrische Analyse.*

Nach Anlegen eines neuen Patientendatensatzes bestehend aus Vorname, Nachname, Geschlecht, Geburtsdatum und Ort, wurden dem Patientendatensatz die zugehörigen Röntgenaufnahmen zugeordnet. Innerhalb des Programms konnten die zugeordneten Röntgenbilder anschliessend zur besseren Erkennung nachbearbeitet werden, d.h. es konnten Helligkeit, Kontrast, eine Farbumkehr sowie ein Histogrammausgleich durchgeführt werden. Im sogenannten „Befundungsfenster“ der Software wurde im Anschluss die „Befundung initialisiert“, d.h. es wurden der jeweils oberste und unterste Wirbelkörper als Initialisierungspunkte ausgewählt: In dieser Untersuchung entsprechend Th 4 und L 5. Nach Klicken der Schaltfläche „Befundung starten“ wurde ein zusätzlicher Initialisierungspunkt angefordert, da die maximale Zahl der zwischen Start- (Th 4) und Endpunkt (L 5) der Befundung liegenden Wirbelkörper softwarebedingt auf 7 limitiert ist. Danach wurde die Befundung nochmals gestartet: Nach

erfolgter Anfangsbefundung durch die Software erschienen sechs Punkte für die morphometrische Vermessung jedes der befundeten Wirbelkörper. Zusätzlich wurde durch das System eine Farbkodierung dieser Punkte dahingehend durchgeführt, dass eine vom System angenommene Zuverlässigkeit der erhaltenen Messpunkte bewertet wurde, die von der (Un-)Genauigkeit der Initialisierungspunkte und der Qualität der Röntgenaufnahme abhängig war.

Nach erfolgter (Anfangs)befundung wurden die ermittelten Messpunkte manuell verschoben, um zuvor falsch platzierte Wirbelkörpervermessungspunkte zu korrigieren (Abb. 12).

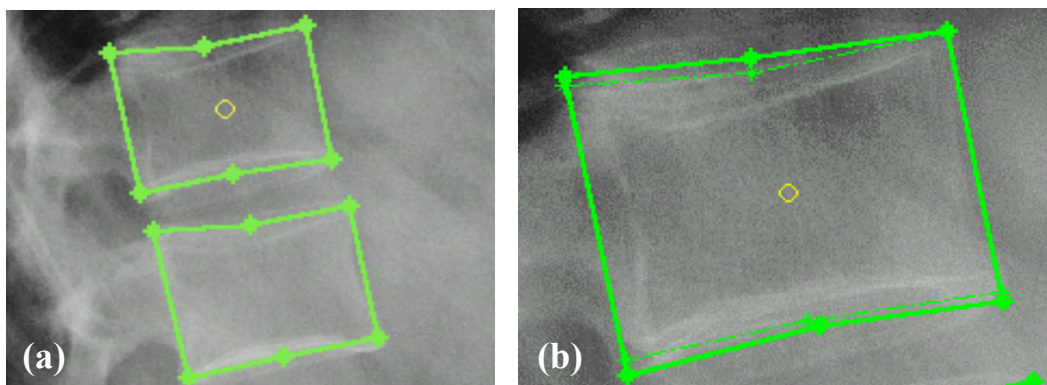


Abb. 12: (a) Bereitstellung von 6-Punkten zur manuellen Korrektur durch MorphoXpress.
(b) Morphometrie nach manueller Korrektur der Messpunkte (fein gestrichelte Linie).

Daran anschliessend wurden die Messpunkte bestätigt und es wurden durch die Software für die einzelnen Wirbelkörper folgende Messwerte erhoben: „Höhenabstand“, d.h. die Quotienten aus vorderer, mittlerer und hinterer Wirbelkörperhöhe und die „Deformität in Prozent“. Es wurde jeweils die pro Wirbel höchste Höhenminderung in Prozent zur Auswertung herangezogen. Die erhaltenen Daten wurden nachfolgend in eine externe Datenbank (Microsoft Excel) übertragen.

Die Wirbelkörper, die eine Höhenminderung von über 20 % aufwiesen, wurden weiter kategorisiert in Keildeformität, bikoncave Deformität und „crush“-Wirbel. Dabei war die Lokalisation der stärksten Höhenminderung innerhalb des Wirbelkörpers maßgeblich: Eine stärkste Höhenminderung der vorderen Messstrecke des Wirbels wurde als Keildeformität, der mittleren Messstrecke als bikoncave Deformität und der hinteren Messstrecke als „crush“-Deformität gewertet.

Für den Vergleich von QCT und Morphometrie wurde eine Vier-Felder-Kontingenztafel erstellt.

Die Sensitivität und Spezifität der Methode 2 gegenüber der Methode 1 berechnen sich nach:

$$\text{Sensitivität} = \frac{a}{a+c} \qquad \text{Spezifität} = \frac{d}{(b+d)}$$

Der Kappa-Schätzwert nach Cohen ist ein Maß zur Beurteilung der Übereinstimmung von zwei unterschiedlichen Auswertungsmethoden (M1 und M2). Zu seiner Berechnung benötigt man zunächst den relativen Anteil der übereinstimmenden Messungen an der Gesamtzahl n:

$$M_0 = (a+d) / n$$

Im zweiten Schritt muss die rein zufällige Übereinstimmung aus dem Anteil der beobachteten Übereinstimmung herausgerechnet werden. Die Summe der Produkte in den Kategorien pathologisch (path.) und normal beschreibt die geschätzte Wahrscheinlichkeit einer zufälligen Übereinstimmung unter der Annahme der Unabhängigkeit der Methoden:

$$M_e = (M1_{\text{path.}} * M2_{\text{path.}}) + (M1_{\text{normal}} * M2_{\text{normal}}), \text{ wobei}$$

$$M1_{\text{path.}} = (a+b) / n$$

$$M1_{\text{normal}} = (c+d) / n$$

$$M2_{\text{path.}} = (a+c) / n$$

$$M2_{\text{normal}} = (b+d) / n.$$

$$\kappa = \frac{M_0 - M_e}{1 - M_e}$$

Der Kappa-Koeffizient kann nun berechnet werden:

Über den Kappa-Koeffizienten lässt sich nun die Stärke der Übereinstimmung abschätzen. Der maximale Wert von M_0 ist 1, sodass $\kappa = 1$, was der völligen Übereinstimmung entspricht. Als Richtwerte lassen sich angeben, dass $\leq 0,20$ eine schwache, zwischen 0,21 – 0,40 eine leichte, zwischen 0,41 - 0,60 eine mittelmäßige, zwischen 0,61 und 0,80 eine gute und zwischen 0,81 - 1 eine sehr gute Übereinstimmung vorliegt [101].

Zur Bestimmung der Signifikanz wurde der t-Test verwendet. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde bei gewähltem $\alpha = 0,05$ als statistisch signifikanter Unterschied gewertet. Mittels der Methode nach Shapiro-Wilk und Kolmogorov-Smirnov wurde auf Normalverteilung getestet und die Korrelation sowohl nach Pearson als auch die Rangkorrelation nach Spearman mittels Statistik-Software berechnet [102].

Mit Hilfe von Grubbs-Test wurde nach sog. „outliers“ gefahndet [103].

4. Ergebnisse

4.1. Ergebnisse des anamnestischen Fragebogens

Durch die Patienten wurde vor der Untersuchung oben aufgeführter Anamnesebogen ausgefüllt (siehe 3.2). Bei einer kleinen Anzahl von Patienten wurden die Antworten nach Befragung der Patienten durch die anwesende MTRA ausgefüllt. Dies hatte verschiedene Gründe, wie beispielsweise die Unfähigkeit zu schreiben aufgrund einer Verletzung / Erkrankung der Hand oder eine fehlende Sehhilfe.

Die Frage nach peripheren Frakturen ohne adäquates Trauma nach dem 50. Lebensjahr wurde von allen Patienten beantwortet:

Während 75 Patienten eine anamnestische Fraktur angaben („ja“), verneinten 228 Patienten diese Frage (Abb. 13 a). Dabei fällt auf, dass 2 Patienten eine Fraktur bejahten, die das 50 Lebensjahr noch nicht vollendet hatten. 20 Patienten unter 50 Jahren verneinten erwartungsgemäß die Frage. Somit gaben unter den über fünfzigjährigen Patienten insgesamt 73 Patienten eine Fraktur ohne größere Gewalteinwirkung an.

Auf die Frage nach akut aufgetretenen starken Rückenschmerzen in jüngster Zeit antworteten fast zwei Drittel der Patienten (187) mit „ja“. 115 Patienten klagten nicht über akute Rückenschmerzen in jüngster Zeit, während 1 Patient keine Antwort auf dem Fragebogen ankreuzte (Abb. 13 b).

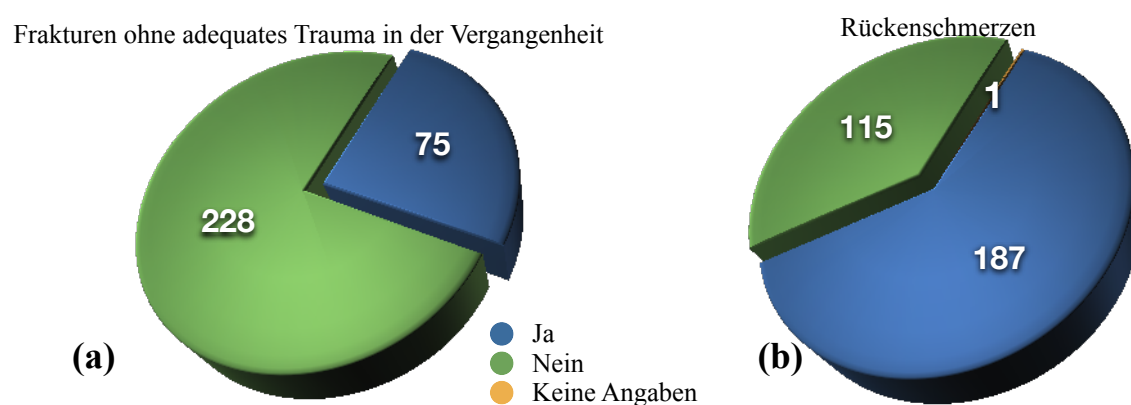


Abb. 13: (a) Frage nach Frakturen ohne größere Gewalteinwirkung in der Vergangenheit.
(b) Frage nach akut aufgetretenen starken Rückenschmerzen in jüngster Zeit.

51 Patienten sagten aus, dass sie mehr als zweimal innerhalb der letzten 6 Monate gestürzt seien. Wiederum wurde von einem Patienten zu dieser Frage keine Stellung bezogen. Die übrigen

251 Patienten waren nicht häufiger als zweimal innerhalb des letzten Halbjahres vor Anamneseerfassung gestürzt.

43 Patienten beantworteten die Frage nach einer stattgehabten medikamentösen Therapie mit mehr als 7,5mg Prednisolonäquivalent über einen Mindestzeitraum von 6 Monaten mit „ja“. 257 Patienten verneinen eine derartige Therapie. 3 Patienten äußerten sich nicht (Abb. 14 a).

Einen Verlust der Körpergröße um über 4 cm seit dem 25. Lebensjahr bestätigten 125 Patienten. Die übrigen 178 Patienten gaben eigenanamnestisch keine derartige Minderung der Körpergröße an (Abb. 14 b).

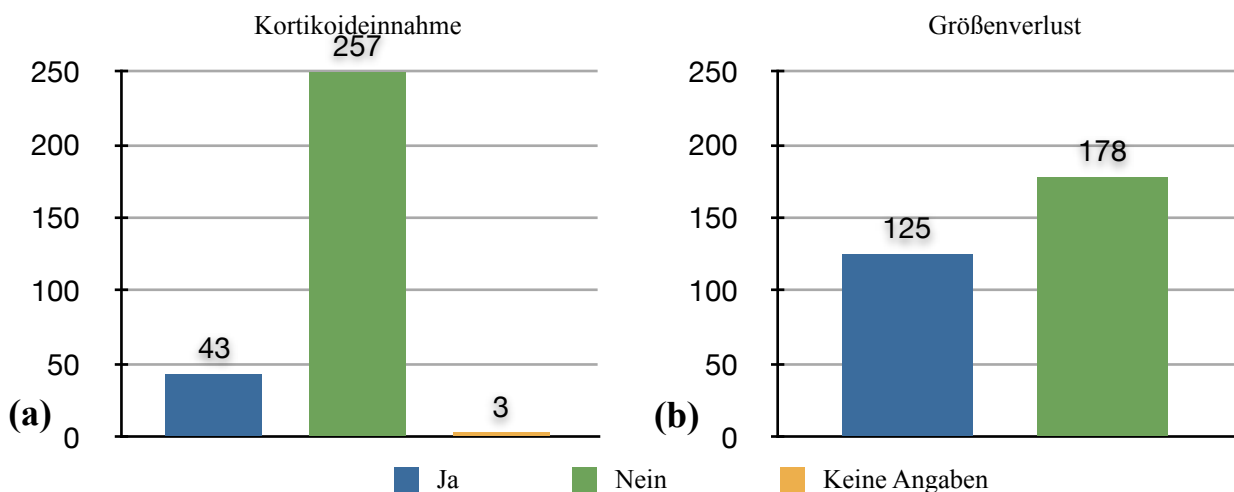


Abb. 14: (a) Anamnese nach Kortikoideinnahme.
(b) Frage nach einem relevanten Größenverlust seit dem 25. Lebensjahr.

53 der Patienten waren zum Erhebungszeitpunkt Raucher, 249 Patienten sagten aus, Nichtraucher zu sein. Ein weiterer Patient machte keine Angaben.

Alle weiblichen Patienten (252 von 303) machten Angaben zu Menarche, Menopause und der Anzahl an Geburten: Im Mittel setzte die erste Regelblutung bei den Patientinnen im Alter von 14,1 Jahren ein. Die letzte Regelblutung erfolgte durchschnittlich im Alter von 48 Jahren. Gleichzeitig gaben 5 Patientinnen bei der Frage nach der letzten Regelblutung keinen Zeitpunkt an, sondern bestätigten eine regelmäßige Menorrhoe. Die Menses setzte bei den Patientinnen im Alter zwischen 8 und 25 Jahren ein - die Menopause zwischen 25 und 69 Jahren.

Bei den untersuchten Frauen wurde eine kurze Fertilitätsphase bei einem Zeitraum von 25 oder weniger Jahren zwischen erster und letzter Regelblutung festgelegt. Eine lange Fertilitätsphase wurde mit einem Zeitraum von über 25 Jahren bestimmt. Demnach ergibt sich nach den gemachten Angaben bei 231 Frauen eine lange und bei 21 Frauen eine kurze Fertilitätsphase.

Die Patientinnen hatten im Mittel 2,34 Geburten. Dabei waren 18 der Patientinnen Nullipara, während 234 Patientinnen zwischen 1 und 10 Geburten hatten: 1 Geburt gaben 42, 2 Geburten 105, 3 Geburten 48, 4 Geburten 19 und 5 und mehr Geburten 20 Patientinnen an.

Zu Größe und Gewicht gaben alle Patienten Auskunft: Das mittlere Gewicht beträgt dabei innerhalb des Patientenkollektivs 72,41 kg, die mittlere Größe 1,65 m. Dabei wogen die Patienten zwischen 40 kg und 150 kg und maßen zwischen 1,43 m und 1,92 m. Aus diesen Angaben erfolgte die Berechnung des body-mass-index nach der üblichen Formel:

$$BMI = \frac{Masse(kg)}{Körpergröße^2(m^2)}$$

Dabei lag der BMI bei den untersuchten Patienten zwischen 16,65 und 50,7 kg/m². Es waren Patienten aller Gradierungen zwischen mäßigem Untergewicht und einer Adipositas Grad III nach WHO im Kollektiv enthalten [104] (Abb. 15):

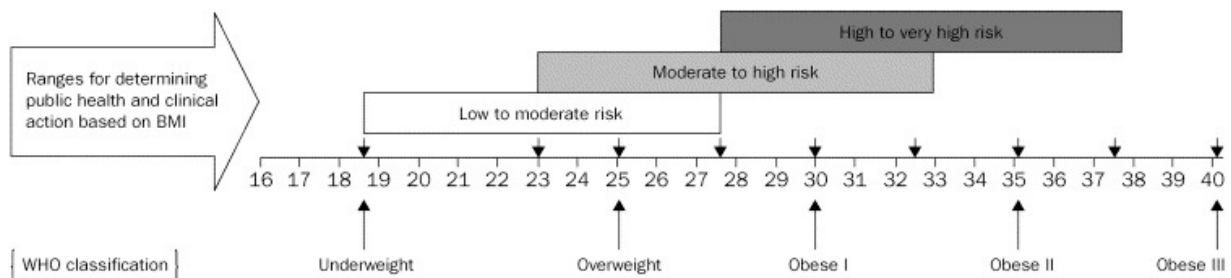


Abb. 15: Schematische Darstellung der Einteilung des body-mass-index (BMI) nach WHO.

In dieser Untersuchung sind:

- 1 Patient mit einem BMI zw. 16,0–16,9 kg/m² moderat untergewichtig.
- 4 Patienten mit einem BMI zw. 17,0–18,49 kg/m² leicht untergewichtig.
- 122 Patienten mit einem BMI zw. 18,5–24,9 kg/m² normalgewichtig.
- 106 Patienten mit einem BMI zw. 25,0–29,9 kg/m² leicht übergewichtig (Präadipositas).
- 55 Patienten mit einem BMI zw. 30,0–34,9 kg/m² übergewichtig i.S. Adipositas Grad 1.
- 12 Patienten mit einem BMI zw. 35,0–39,9 kg/m² übergewichtig i.S. Adipositas Grad 2.
- 3 Patienten mit einem BMI von > 40 kg/m² übergewichtig i.S. Adipositas Grad 3.

Der durchschnittliche BMI der Patienten betrug 26,72 kg/m². Der durchschnittliche Patient dieser Untersuchung war leicht übergewichtig, bzw. der Kategorie „Präadipositas“ zuzuordnen.

4.2. Ergebnisse der QCT-Messung

Die Messung der Knochendichte mittels der quantitativen Computertomographie führt in dieser Untersuchung zu einem Mittelwert aller 303 Patienten von 65,17 mgHA/cm³. Bei einer Range zwischen 7,8 mgHA/cm³ und 138,8 mgHA/cm³ ergibt sich ein Median bei 63,2 mgHA/cm³. Die Standardabweichung beträgt 29,39 mgHA/cm³. Das erste Quartil (Q_{.25}) liegt bei 41,75 mgHA/cm³, das dritte Quartil (Q_{.75}) liegt bei 83,25 mgHA/cm³.

Dabei liegt der Mittelwert der weiblichen Patientinnen mit 64,80 mgHA/cm³ nur unwesentlich unter dem der männlichen Patienten mit 66,98 mgHA/cm³ (Abb. 16).

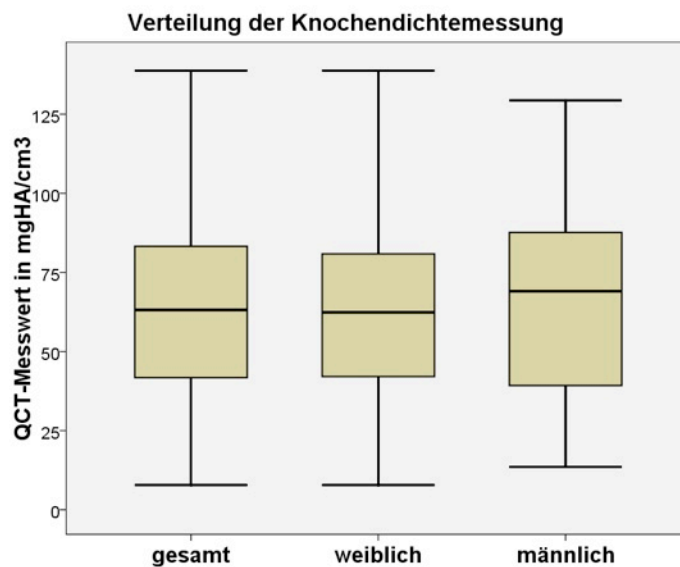


Abb. 16: Box-Whisker-Plot zur Darstellung der Knochendichtewerte des Patientenkollektivs.

Einen (erniedrigten) QCT-Wert unter 80 mgHA/cm³ weisen 219 der 303 untersuchten Patienten auf, was über 72 % des Gesamtkollektivs entspricht. Darunter zählen 186 der insgesamt 252 weiblichen ($\hat{=}$ 73,8 %) und 33 der insgesamt 51 männlichen Patienten ($\hat{=}$ 64,7 %). Der Mittelwert dieser 219 Patienten liegt bei 50,72 mgHA/cm³.

Unterteilt man die Patienten in Altersgruppen von < 50 Jahren, 50 – 59 Jahre, 60 – 69 Jahre, 70 – 79 Jahre und > 80 Jahre, ergeben sich die mittleren QCT-Werte wie folgt:

In der Gruppe der unter 50-jährigen liegt der Mittelwert bei 91,78 mgHA/cm³ (22 von 303).

In der Gruppe der 50 - 59-jährigen liegt der Mittelwert bei 78,78 mgHA/cm³ (46 von 303).

In der Gruppe der 60 - 69-jährigen liegt der Mittelwert bei 75,34 mgHA/cm³ (65 von 303).

In der Gruppe der 70 - 79-jährigen liegt der Mittelwert bei 61,58 mgHA/cm³ (99 von 303).

In der Gruppe der über 80-jährigen liegt der Mittelwert bei 43,80 mgHA/cm³ (71 von 303).

Mit steigender Altersgruppe ergab sich somit eine zunehmend sinkende, durchschnittliche Knochendichte. Dieses Ergebnis bestätigt sich auch bei dem Vergleich des Alters der Patienten mit der individuellen QCT (Abb. 17).

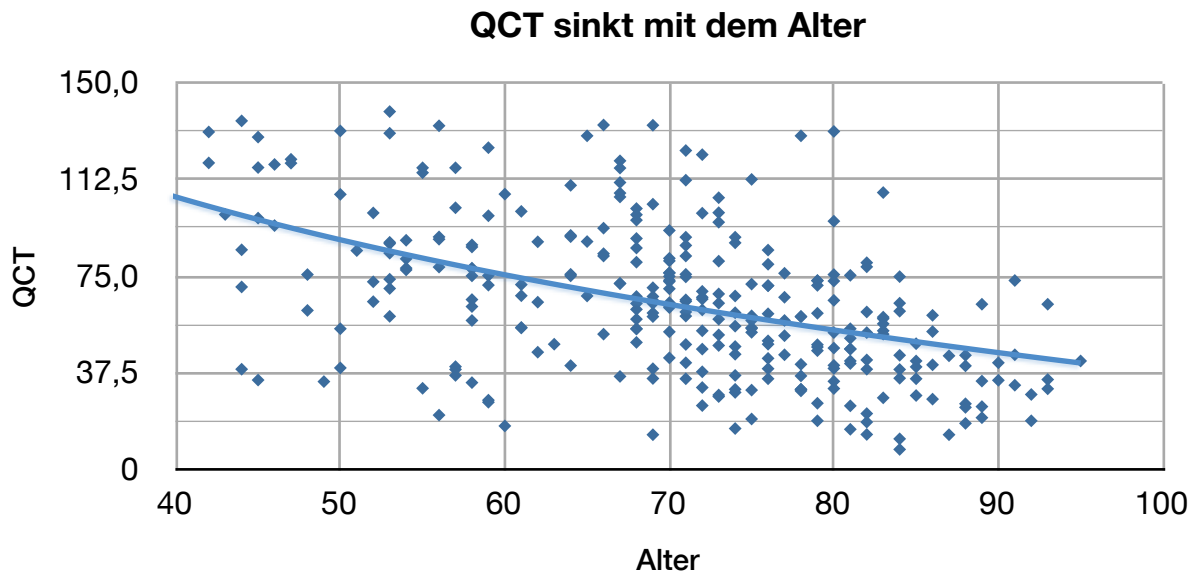


Abb. 17: Mit zunehmendem Alter sinkt der QCT-Wert.

Bei der Betrachtung der QCT-Werte in Relation zu den weiteren anamnestisch erhobenen Werten ergeben sich folgenden Resultate:

Bei Patienten, die einen Größenverlust über 4 cm seit dem 25. Lebensjahr angeben, wird im Mittel ein niedrigerer QCT-Wert gemessen ($54,15 \text{ mgHA/cm}^3$), als in der Gruppe die einen Verlust der Körpergröße verneinen ($72,91 \text{ mgHA/cm}^3$). Dieser Unterschied ist signifikant: $p < 0,0001$ (Abb. 18).

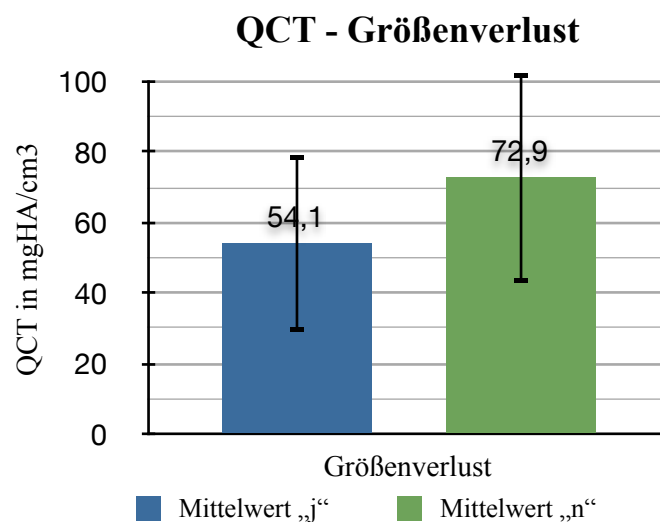


Abb. 18: QCT-Mittelwerte der Gruppen mit (blau) und ohne (grün) Größenverlust. Die Fehlerbalken markieren die doppelte Breite der jeweiligen Standardabweichung vom Mittelwert.

Auch ein Vergleich der QCT-Werte hinsichtlich der Patienten, die stattgehabte Stürze anamnestisch anführten, ergab einen erniedrigten QCT-Wert, nämlich 58,06 mgHA/cm³ gegenüber 66,58 mgHA/cm³, wobei n= 302. Dieser Unterschied ist signifikant: $p < 0,05$.

Die Bejahung von Frakturen ohne adäquates Trauma ging ebenfalls mit erniedrigten QCT-Werten einher, im Mittel 56,37 mgHA/cm³, wohingegen bei den übrigen Patienten, die hierzu Angaben machten, im Mittel ein QCT-Wert von 68,09 mgHA/cm³ gemessen wurde. Dieser Unterschied ist signifikant: $p < 0,0017$.

Hinsichtlich der anamnestisch angegebenen Kortikoidtherapie weist diese Patientengruppe einen QCT-Wert von im Mittel 72,9 mgHA/cm³ auf, wohingegen die Patienten, die keine Kortikoidtherapie angeben einen QCT-Wert von im Mittel 63,77 mgHA/cm³ zeigen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant: $p < 0,065$.

Der QCT-Wert liegt in der Gruppe, die angibt zu rauchen bei 62,28 mgHA/cm³, bei den übrigen Patienten, die bei dieser Frage angeben nicht zu rauchen bei 65,89 mgHA/cm³. Dieser Unterschied ist nicht signifikant: $p < 0,46$.

In der Gruppe mit Rückenschmerzen liegt der QCT-Mittelwert bei 61,09 mgHA/cm³. Bei den Patienten ohne Rückenschmerzen bei 72,2 mgHA/cm³. Dieser Unterschied ist signifikant: $p < 0,0015$.

Bei den untersuchten Frauen mit kurzer Fertilitätsphase (25 oder weniger Jahre zwischen erster und letzter Menstruation) liegt der QCT-Wert im Mittel bei 46,08 mgHA/cm³. Bei den Patientinnen mit langer Fertilitätsphase (> 25 J.) liegt er bei 66,37 mgHA/cm³. Dieser Unterschied ist mit $p < 0,0019$ signifikant.

Bei der Anzahl der Geburten ergeben sich hinsichtlich der Knochendichtemessung folgende Unterschiede in der QCT: Im Mittel beträgt die Knochendichte bei den Nullipara 58 mgHA/cm³. Bei den Frauen, die mindestens eine Geburt anamnestisch angeben, liegt der QCT-Wert im Mittel bei 65,33 mgHA/cm³. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p < 0,17$). Die höchste BMD mit 69,27 mgHA/cm³ im Mittel wiesen Frauen mit zwei Geburten auf. Erstellt man Gruppen nach Anzahl der Geburten, liegt die mittlere BMD in allen Gruppen mit mindestens einer Geburt über der BMD der Nullipara.

Ein signifikanter Unterschied findet sich beim Vergleich der QCT der Patienten mit einem normalen oder untergewichtigen BMI (unter 25 kg/m²) und Übergewicht, bzw. Adipositas (BMI

über 25 kg/m²: In der ersten Gruppe liegt der QCT-Wert bei 60,96 mgHA/cm³, in der zweiten Gruppe bei 68,21 mgHA/cm³. Dabei ist die Signifikanz mit $p < 0,037$ gegeben.

4.3. Ergebnisse der Messungen der Wirbelkörperhöhe

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Wirbelkörperhöhen von 303 Patienten bestimmt. Dabei wurde die Höhe des Einzelwirbelkörpers mit Hilfe des beschriebenen Computerprogramms MorphoXpress® an 3 Stellen gemessen: (bei lateraler Ansicht) anteriore Kante, mittig und posteriore Kante. Die absoluten Messergebnisse wurden durch das Programm in prozentuale Höhenminderungen umgewandelt. Da bei jedem Patienten die Wirbelkörper Th4 bis L5 gemessen wurden, wurden pro Patient 3 x 14, also 42 Messwerte gewonnen. Insgesamt wurden 4.242 Wirbelkörper ausgewertet. Es ergeben sich somit 12.726 Messwerte. Zur Berücksichtigung kommen in dieser Studie diejenigen Messwerte, die als signifikante Höhenminderung eingestuft wurden: Dies sind all diejenigen Messwerte für die das Programm MorphoXpress® eine prozentuale Erniedrigung der Höhe von $\geq 20\%$ errechnet und dabei bei der Betrachtung des Einzelwirbel jeweils der Wert der größten Höhenminderung. Im Nachfolgenden wird der Begriff „Höhenminderung“ stets auf diese als signifikant eingestufte Höhenminderung $\geq 20\%$ bezogen.

Zur Analyse liegen demnach 567 Einzelwirbel vor, die eine als signifikant eingestufte Höhenminderung ausweisen. Diese finden sich bei 201 der insgesamt 303 Patienten. Bei 102 Patienten traten keine Höhenminderungen auf. Somit weisen fast genau zwei Drittel des gesamten Patientenkollektivs (66,3 %) mindestens eine Höhenminderung an mindestens einem Wirbelkörper über 20 % auf.

Der Mittelwert unter allen Einzelwirbeln liegt bei 28% Höhenminderung. Die range liegt dabei zwischen 20% und 83%. Der Median liegt bei 25%.

Die Abbildung 19 zeigt die Anzahl der Patienten mit nachgewiesenen Höhenminderungen und stellt ihnen die Anzahl an Patienten der selben Altersgruppe ohne Höhenminderungen gegenüber:

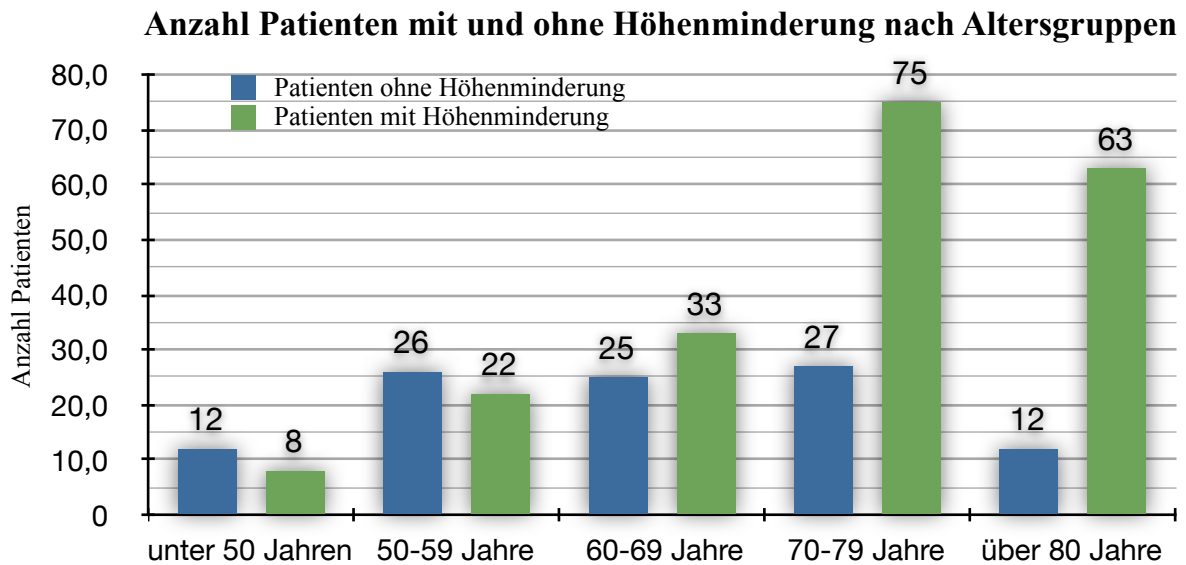


Abb. 19: *In den Gruppen höheren Alters überwiegt die Anzahl der Patienten mit Höhenminderungen teilweise deutlich.*

Aus diesen Ergebnissen lassen sich nun im Vergleich zwischen den Altersgruppen signifikante Quotenverhältnisse (odds ratios, OR) berechnen:

Auftreten von Höhenminderungen in der Gruppe der über 80-jährigen ($n = 75$) im Vergleich mit der Gruppe der

unter 50-jährigen ($n = 20$):

$$\text{OR} = 7,875 \quad [\text{KI (95\%)} 2,6558; 23,3509], [p < 0,001 (\alpha = 0,05)],$$

unter 60-jährigen ($n = 68$):

$$\text{OR} = 6,65 \quad [\text{KI (95\%)} 3,0448; 14,5241], [p < 0,001 (\alpha = 0,05)],$$

unter 70-jährigen ($n = 126$):

$$\text{OR} = 5,25 \quad [\text{KI (95\%)} 2,538; 10,6707], [p < 0,001 (\alpha = 0,05)],$$

unter 80-jährigen ($n = 228$):

$$\text{OR} = 3,424 \quad [\text{KI (95\%)} 1,7458; 6,7048], [p < 0,001 (\alpha = 0,05)].$$

Relativiert man das Auftreten von Höhenminderungen in den Altersgruppen, so zeigt sich, dass die mittlere Anzahl an Höhenminderungen differiert:

in der Gruppe der unter 50-jährigen liegt sie bei 1,15 pro Patient,

in der Gruppe der 50 - 59-jährigen liegt sie bei 1,46 pro Patient,

in der Gruppe der 60 - 69-jährigen liegt sie bei 1,64 pro Patient,

in der Gruppe der 70 - 79-jährigen liegt sie bei 1,67 pro Patient und

in der Gruppe der über 80-jährigen liegt sie bei 2,79 pro Patient liegt (Abb. 20).

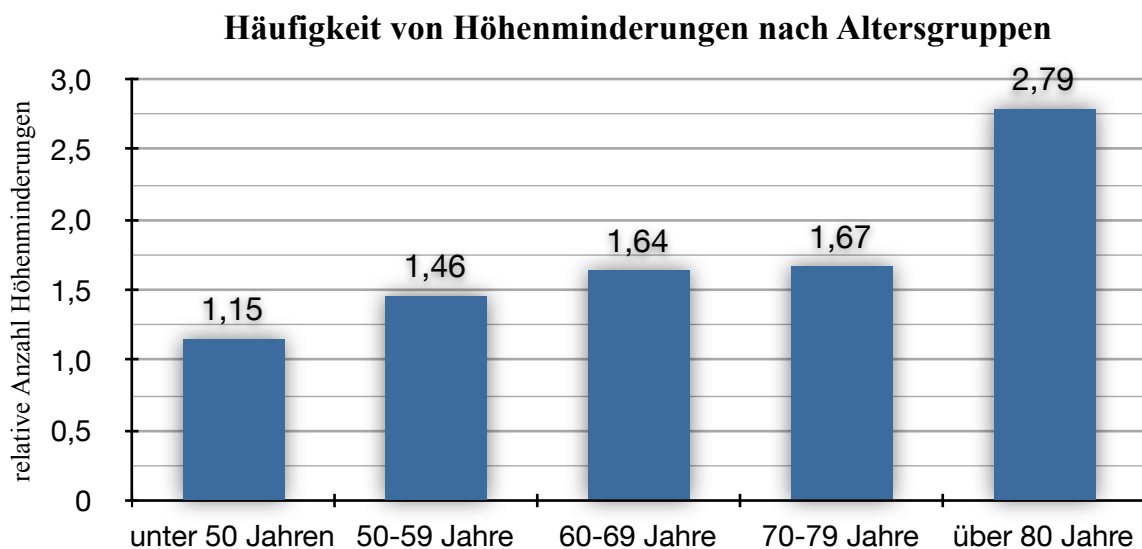


Abb. 20: Mit steigendem Alter nimmt die relative Anzahl von Höhenminderungen pro Patient zu.

Kategorisiert man die höhengeminderten Wirbel analog des Scores nach Genant et al. ergibt sich bei 283 Wirbeln ($\hat{=}$ 49,9%) eine milde Deformität Grad 1 mit 20% bis 25% Höhenminderung. Bei 226 Wirbeln ($\hat{=}$ 39,9%) kann eine moderate Deformität Grad 2 mit 25% bis 40% Höhenminderung konstatiert werden. Eine schwere Deformität Grad 4, also eine Höhenminderung über 40 % findet sich bei 58 Wirbeln ($\hat{=}$ 10,2%) (Abb. 21).

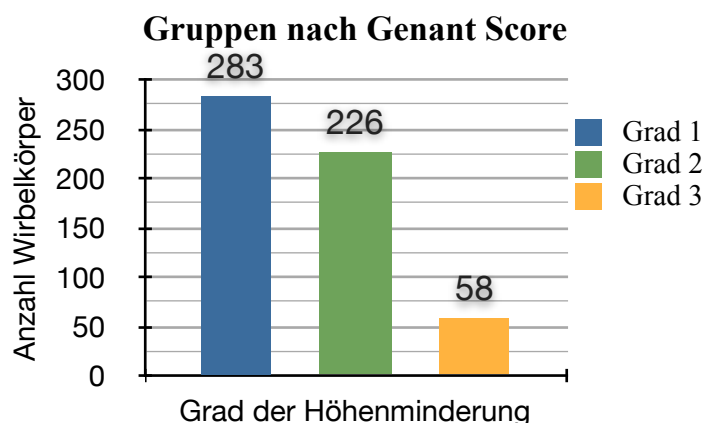


Abb. 21: Einteilung der Wirbelkörper mit Höhenminderung (n=567) analog zum Genant-Score.

Die Wirbelkörperhöhenminderungen traten gehäuft im Bereich der mittleren BWS um den Th 7, sowie am thorakolumbalen Übergang um Th 12 auf. Keine Höhenminderung trat bei den 201 Patienten am Th 4 auf, lediglich bei einem Patienten war der 5. Lendenwirbel über 20 % höhengemindert. Insgesamt handelte es sich bei 199 der betroffenen 567 Einzelwirbel um Th 6, Th 7 und Th 8. Weitere 181 Wirbelkörperhöhenminderungen wurden am thorakolumbalen Übergange, nämlich Th 11, Th 12 und L 1 gemessen. Somit entfielen 380 Höhenminderungen, was mit 67 % mehr als zwei Dritteln entspricht, auf weniger als die Hälfte nämlich 6 (Th 6 – Th 8 und Th 11 – L 1) der untersuchten 13 Wirbelkörper mit Höhenminderung (13 = Th 5 – L5).

Häufigkeit der Höhenminderungen entlang der Wirbelsäule (Abb. 22).

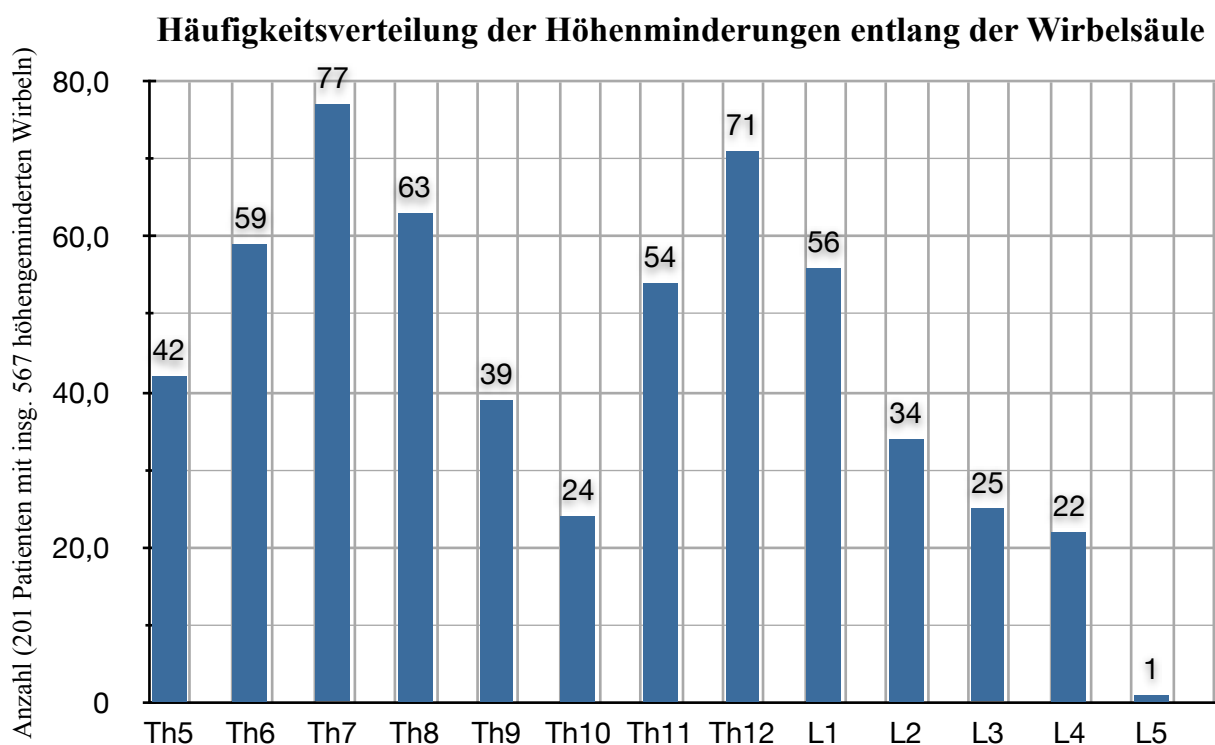


Abb. 22: Verteilung der Höhenminderungen entlang der Wirbelsäule mit Häufigkeitsgipfeln an der mittleren Brustwirbelsäule und am thorakolumbalen Übergang.

Bei über 75 % der Patienten mit Höhenminderungen sind 1-3 Wirbelkörper betroffen. Bei etwa einem Viertel der Patienten sind somit 4 oder mehr Wirbelkörper betroffen. 53 Patienten haben eine solitäre Höhenminderung, was etwa 26 % der 201 Patienten mit relevanten Erniedrigungen und etwa 17 % aller 303 Patienten des Kollektivs entspricht. Betrachtet man lediglich die Gruppe mit Höhenminderung, so finden sich relevante Erniedrigungen am häufigsten an 2 Wirbelkörpern in einem Individuum, nämlich bei 56 der 201 Patienten, was etwa 28 % entspricht. Etwas weniger häufig kommen Höhenminderungen an 3 Wirbelkörpern (39 $\hat{=}$ 19 %) und an 4 Wirbelkörpern (25 $\hat{=}$ 12 %) vor. Bei 28 Patienten sind mehr als 4 Wirbelkörper von

Höhenminderungen betroffen ($\approx 14\%$). Die maximale Anzahl an betroffenen Wirbelkörpern lag in dieser Untersuchung bei 12 Einzelwirbelkörpern. Betrachtet man wiederum das gesamte Patientenkollektiv ($n=303$), so liegt das Mittel bei 1,87 höhengeminderten Wirbelkörpern bei einer Standardabweichung von 2,05 pro Patient (Abb. 23 und 24).

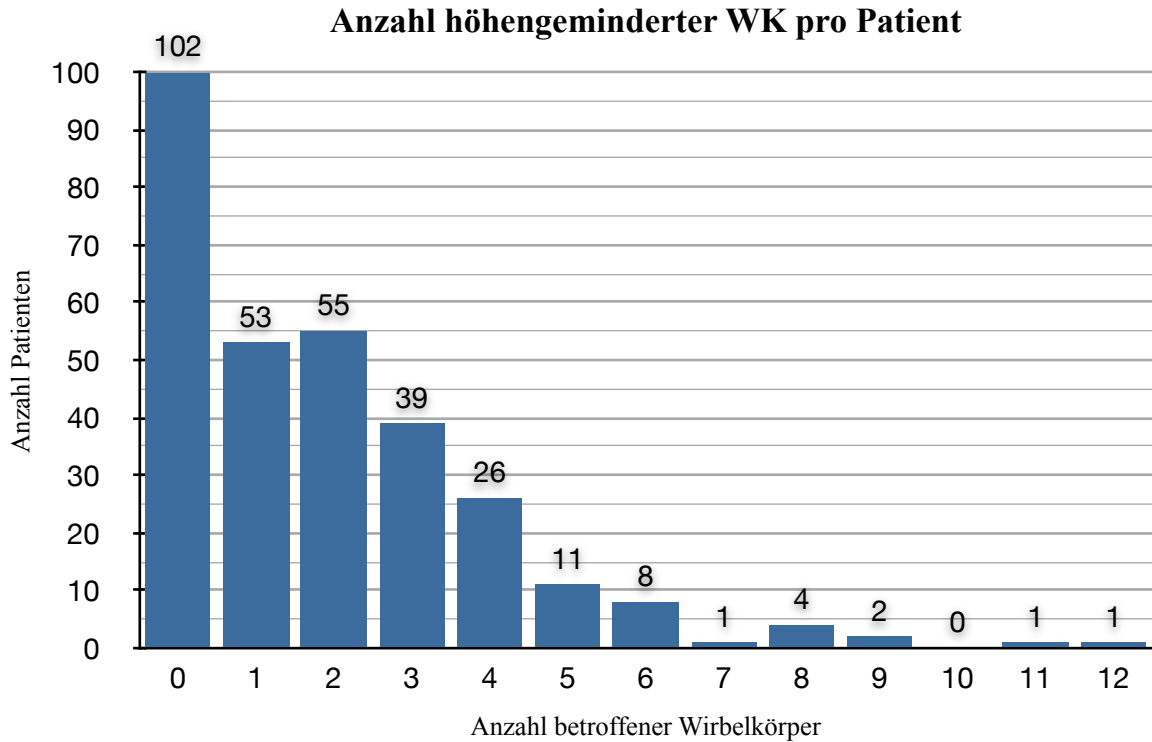


Abb. 23: Absolute Anzahl an von einer Höhenminderung betroffenen Wirbelkörpern bei den untersuchten Patienten.

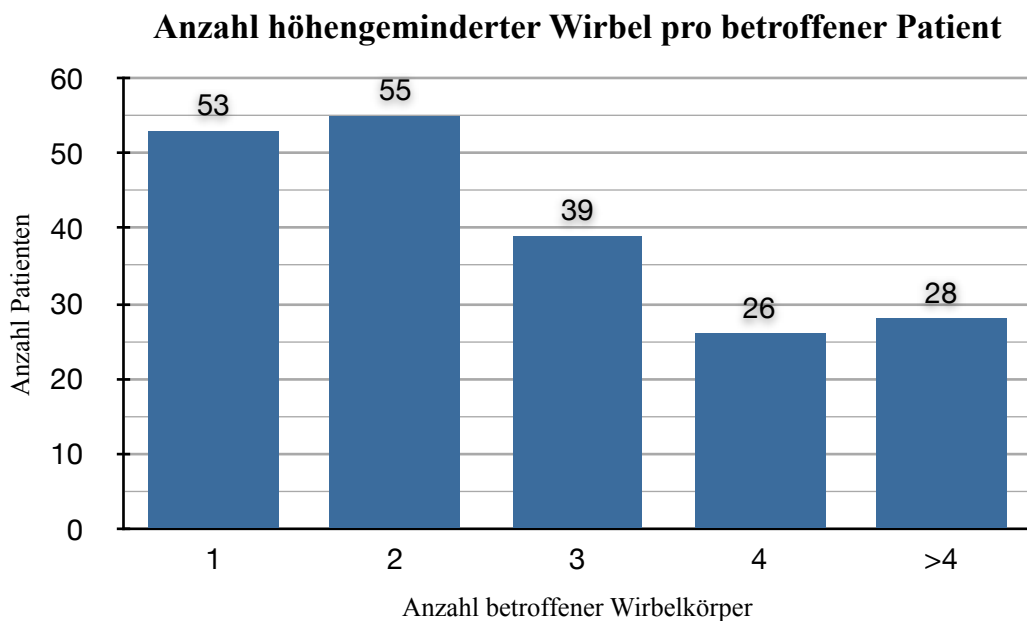


Abb. 24: Zusammengefasste Darstellung der Anzahl der betroffenen WK bei den Patienten mit Höhenminderung.

Die betroffenen 567 Wirbelkörper zeigten sich am häufigsten mit einer stärksten Höhenminderung im mittleren Bereich, was zur Ausbildung einer bikoncaven Morphologie führte: 290 der 567 Wirbelkörper ($\hat{=}$ 51,1 %). Der andere Großteil der Lokalisation der stärksten Höhenminderung entfiel auf die Vorderkante des Wirbelkörpers mit morphologischer Kontur des Keilwirbels: 246 der 567 Wirbelkörper ($\hat{=}$ 43,4 %) (Abb. 25).

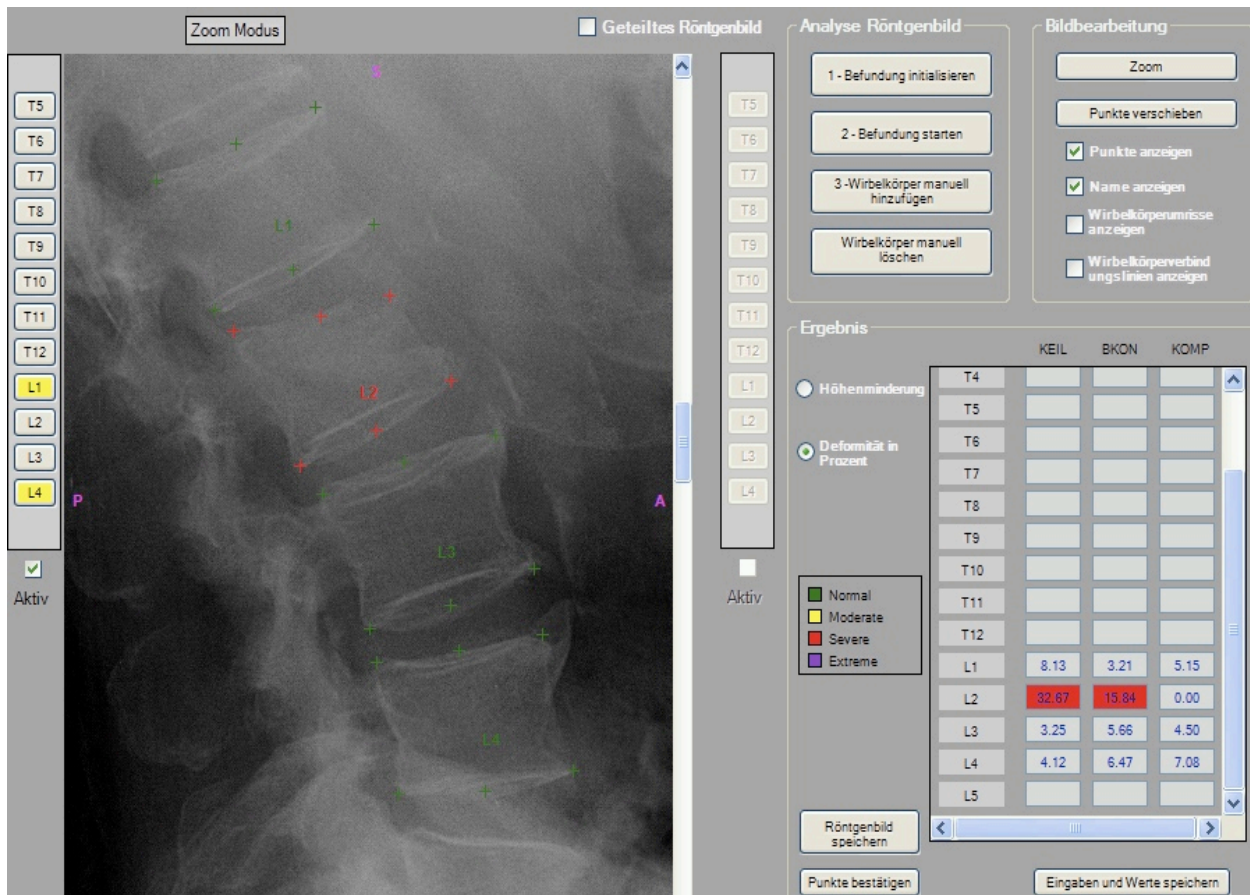


Abb. 25: Ausschnitt aus einer morphologischen Analyse: Es zeigt sich deutlich eine Keildeformität des 2. Lendenwirbels, die mit einem Höhenverlust von 32,67% im Bereich der Vorderkante quantifiziert werden kann.

Lediglich bei 31 Wirbelkörpern war die Hinterkante am stärksten von einer Höhenminderung betroffen und führte zu einer „crush“-Wirbeldeformität (= 5,5 %). Betrachtet man die Verteilung entlang der Wirbelsäule gewinnt man den Eindruck, dass Keildeformitäten im Vergleich häufiger an der Brustwirbelsäule, jedoch kaum an der Lendenwirbelsäule vorzufinden sind. Dahingegen

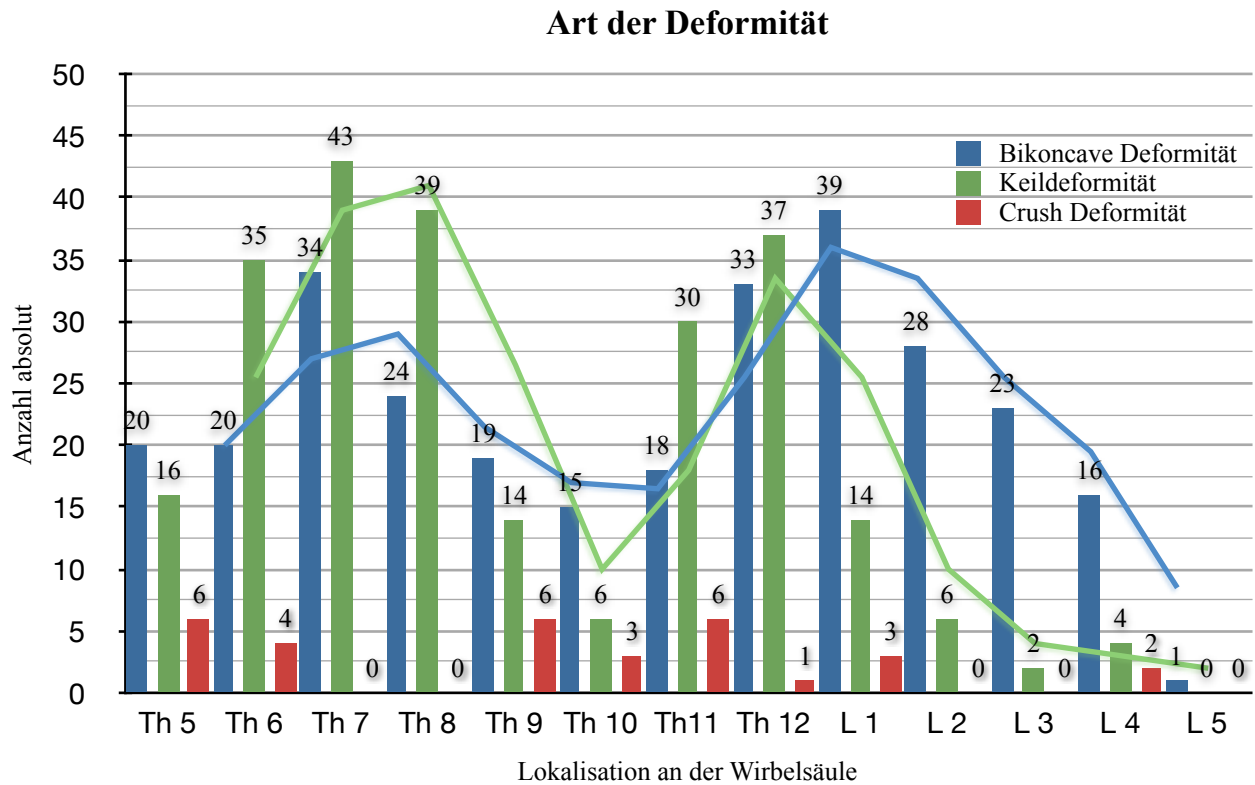


Abb. 26: Verteilung der unterschiedlichen Frakturarten entlang der Wirbelsäule. Die grüne und blaue Linie markiert jeweils den gleitenden Durchschnitt der zugehörigen Deformität.

kommen an der Lendenwirbelsäule verstärkt bikonkave Deformitäten vor (Abb. 26).

Vergleicht man die in dieser Untersuchung häufig von Höhenminderungen betroffenen Regionen der mittleren BWS (Th 6 – Th 8) und den thorakolumbalen Übergang (Th 11 – L 1) prozentual kumuliert so erkennt man, dass in der BWS 60 % der Höhenminderungen morphologisch Keildeformitäten entsprechen und nur 40 % bikoncaver Natur sind. Etwa ausgeglichen ist die Verteilung im Bereich kaudal am thorakolumbalen Übergang mit 52,6 % bikoncaven und entsprechend 47,4 % keilförmige Deformitäten.

Betrachtet man jedoch lediglich die Lendenwirbelsäule (L1 - L5) mit insgesamt 133 keil- und bikoncaven Deformitäten so sind die Keilwirbel mit 19,5 % deutlich in der Unterzahl gegenüber den hier hauptsächlich anzutreffenden bikoncaven Deformitäten (Abb. 27).

Art der Deformitäten kumulativ in Prozent nach Region

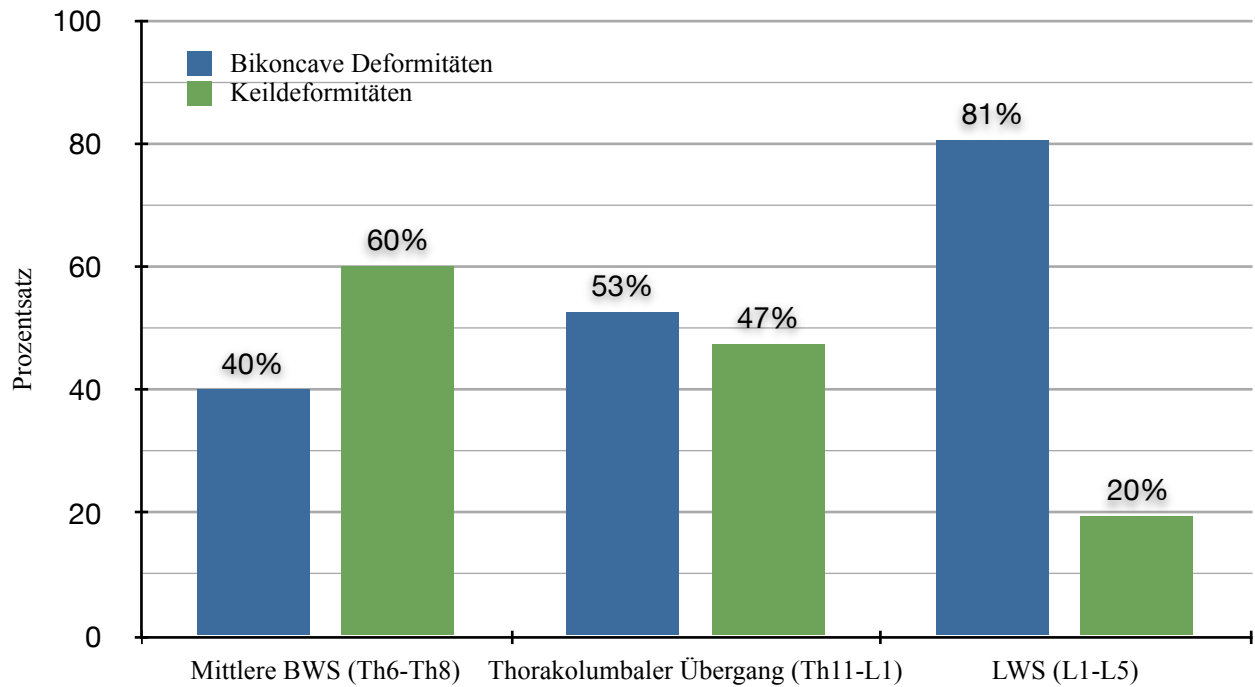


Abb. 27: Art und Häufigkeit der Deformitäten entlang der Wirbelsäule in Regionen aufgeteilt.
Keildeformitäten treten verstärkt an der BWS, bikoncave Deformitäten an der LWS auf.

Bei insgesamt nur 31 „Crush“-Deformitäten lässt sich in dieser Untersuchung kein spezifisches Verteilungsmuster ausmachen, da maximal 6 dieser Art der Höhenminderungen an einem Einzelwirbel (Th5, Th9 und Th11) in diesem Patientenkollektiv festgestellt wurden.

4.4. Vergleich der QCT mit den gemessenen Wirbelkörperhöhen

Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zeigt sich beim Vergleich der QCT-Werte der Patienten ohne Wirbelkörperhöhenminderung – diese liegen im Mittel bei $83,47 \text{ mgHA/cm}^3$ – und den QCT-Werten der Patienten mit WK-Höhenminderung, welche im Mittel bei $55,88 \text{ mgHA/cm}^3$ liegen. Zwei Beispiele von untersuchten Patienten zeigt die Abb. 28:

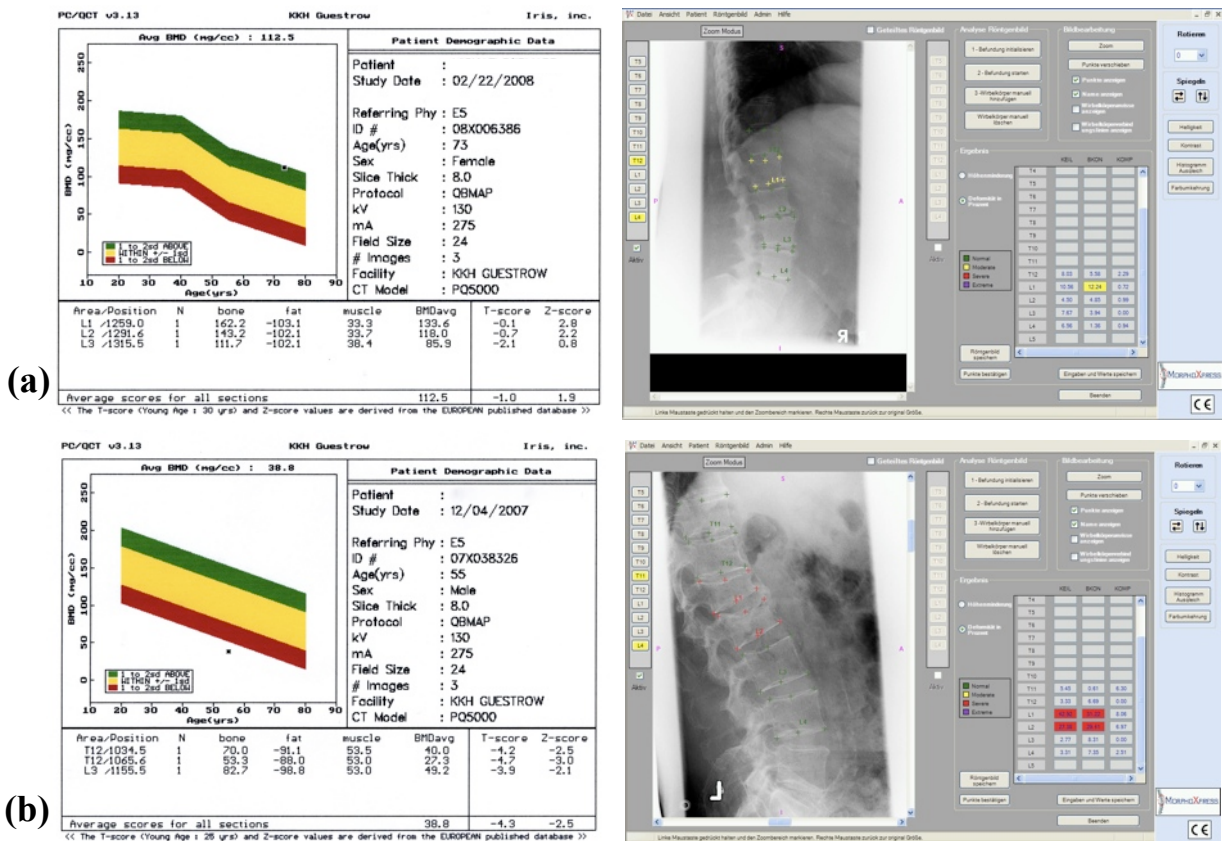


Abb. 28: (a) Oben ein Patient ohne Nachweis von signifikanten Höhenminderungen in der Morphometrie und mit grenzwertigem QCT-Wert.
(b) Unten ein Patient mit signifikanten WK-Höhenminderungen und deutlich erniedrigtem QCT-Wert.

Teilweise ist auch ein signifikanter Unterschied gegeben, wenn zwischen 1, 2, 3, 4 oder >4 WK-Höhenminderungen unterschieden wird.

Die Tabelle 1 gibt die unterschiedlichen Mittelwerte für die QCT an und zeigt, ob diese sich signifikant unterscheiden:

Wirbelkörperhöhenminderung	QCT Mittelwert (mgHA/cm ³)	Signifikanz ($\alpha=0,05$)	
Nein (0)	83,47		
Ja (>0)	55,88	Zw. Ja & Nein	p < 0,00001
1	67,12	Zw. 0 & 1	p < 0,00068
2	59,90	Zw. 1 & 2	nicht signifikant
3	52,68	Zw. 2 & 3	nicht signifikant
4	52,71	Zw. 3 & 4	nicht signifikant
> 4	34,12	Zw. 4 & > 4	p = 0,00413

Tab.1: Signifikanz der Unterschiede von QCT-Mittelwerten bei verschiedenen. Anzahlen von WK-Höhenminderungen.

Ein signifikanter Unterschied besteht folglich also zwischen dem QCT bei Patienten mit und ohne gemessene Höhenminderung. Darüber hinaus findet sich ein Unterschied auch in den Gruppen der Patienten mit verschiedener Anzahl an Höhenminderungen untereinander: Es zeigt sich die Tendenz, dass die Anzahl an Höhenminderungen mit sinkendem QCT-Wert zunimmt, dabei jedoch lediglich zwischen 1 und 3 Höhenminderungen sowie im Vergleich zu der Gruppe der Patienten mit mehr als 4 Höhenminderungen auch statistisch signifikant ist. Die Abbildung 29 verdeutlicht dies:

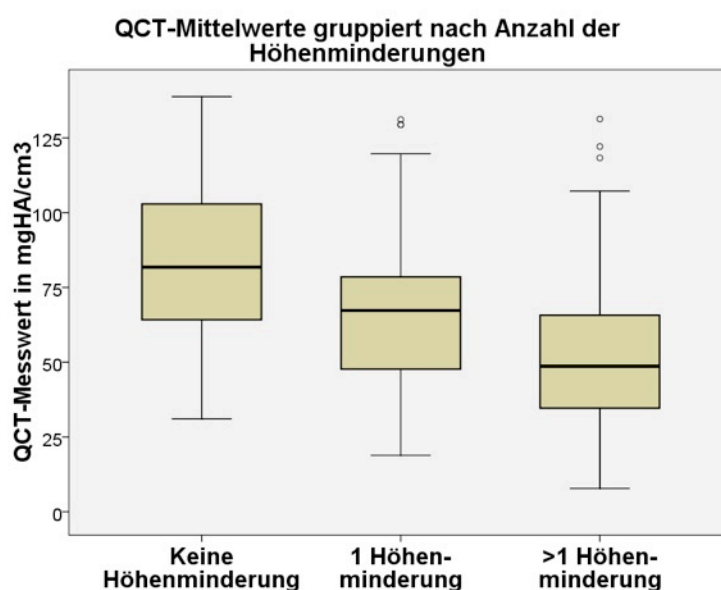


Abb. 29: Box-Whisker-Plot zur Darstellung der signifikanten Unterschiede der Knochendichte in Abhängigkeit von dem Auftreten von Höhenminderungen.

Betrachtet man einen QCT-Wert unter 60 mgHA/cm^3 als Grenzwert für das Vorliegen einer Fraktur und prüft dagegen in der Vier - Felder - Kontingenztabelle die Morphometrie unter der Annahme einer Wirbelkörperfraktur bei über 20 % Höhenminderung, lassen sich folgende Ergebnisse konstatieren:

In 118 Fällen liegen richtig positiv erkannte Höhenminderungen durch Morphometrie vor.

In 80 Fällen werden durch Morphometrie Höhenminderungen bei Patienten erkannt deren QCT über 60 mgHA/cm^3 liegt.

In 22 Fällen erkennt die Morphometrie keine Wirbelkörperfraktur, die jedoch durch QCT-Messung angenommen wird (falsch negativ).

In 83 Fällen liegen richtig negative Ergebnisse vor, bei denen weder die QCT-Messung, noch die Morphometrie auf eine Wirbelkörperfraktur schließen lässt.

Die Tabelle 2 stellt die Ergebnisse nochmals dar:

		QCT		
		(+)	(-)	
		(<60 mgHA/cm ³)	(>60 mgHA/cm ³)	
Morphometrie	(+)	118	80	198
	(> 20 % Höhenminderung)	(a)	(b)	(a+b)
	(-)	22	83	105
	(< 20 % Höhenminderung)	(c)	(d)	(c+d)
		140	163	303
		(a+c)	(b+c)	(n)

Tab. 2: Vier-Felder-Tafel mit dem Vergleich von QCT (<60 mgHA/cm³) und Morphometrie.

Die quantitative Morphometrie besitzt somit eine Sensitivität von 84,3% gegenüber der QCT.

Die Spezifität der Morphometrie beträgt 50,9 %: Bei nahezu der Hälfte der Patienten wurde bereits bei QCT-Werten über 60 mgHA/cm^3 eine Höhenminderung identifiziert.

Der Kappa-Schätzwert als Maß für die Übereinstimmung beträgt 0,34.

Berechnet man für die Morphometrie die Genauigkeit unter der Annahme, dass bei QCT Werten von $< 60 \text{ mgHA/cm}^3$ eine Fraktur an einem Wirbelkörper vorliegen muss, ergibt sich ein Wert von 84 % (precision, positive predictive value – PPV).

Die Ergebnisse beim Vergleich der QCT mit der Morphometrie als Standard zeigt die Tabelle 3:

		Morphometrie		
		(+)	(-)	
		(> 20 % Höhenminderung)	(< 20 % Höhenminderung)	
QCT	(+)	118	22	140
	(<60 mgHA/cm ³)	(a)	(b)	(a+b)
	(-)	80	83	163
	(>60 mgHA/cm ³)	(c)	(d)	(c+d)
		198	105	303
		(a+c)	(b+d)	(n)

Tab. 3: Vier-Felder-Tafel mit Morphometrie als Standard gegen die QCT.

Die Sensitivität beträgt in diesem Fall 59,6 %.

Die Spezifität liegt bei 79 %.

Die Konkordanzrate, also die relative Übereinstimmung liegt bei 66,3%.

Berechnet man auch hieraus wiederum den Kappa - Schätzwert ergibt sich erwartungsgemäß $\kappa = 0,34$.

Hinsichtlich des Kappaschätzwertes ist somit von einer leichten bis mittelmäßigen Übereinstimmung auszugehen.

Nimmt man einen QCT-Wert unter 80 mgHA/cm³ als Hinweis für das Vorliegen einer osteopenen Stoffwechsellage mit eventuellen gleichzeitigen Frakturen und prüft dagegen in der Vier-Felder-Kontingenztafel die Morphometrie unter der Annahme einer Wirbelkörperfraktur bei über 20 % Höhenminderung, ergibt sich folgendes Bild:

In 170 Fällen liegen richtig positiv erkannte Frakturen durch Morphometrie vor.

In 31 Fällen liegen falsch positiv gewertete Wirbelkörper durch Morphometrie vor.

In 49 Fällen erkennt die Morphometrie keine Wirbelkörperfraktur, die jedoch durch QCT-Messung angenommen wird (falsch negativ).

In 53 Fällen liegen richtig negative Ergebnisse vor, bei denen weder die QCT-Messung, noch die Morphometrie auf eine Wirbelkörperfraktur schliessen lässt.

Die Tabelle 4 fasst diese Ergebnisse zusammen:

		QCT		
		(+)	(-)	
		(<80 mgHA/cm ³)	(>80 mgHA/cm ³)	
Morphometrie	(+)	170	31	201
	(> 20 % Höhenminderung)	(a)	(b)	(a+b)
	(-)	49	53	102
	(< 20 % Höhenminderung)	(c)	(d)	(c+d)
		219	84	303
		(a+c)	(b+c)	(n)

Tab. 4: 4-Felder-Tafel mit Test der Morphometrie gegen einen Grenzwert von <80 mgHA/cm³.

Die quantitative Morphometrie besitzt somit eine Sensitivität von 77,6% gegenüber der QCT.

Die Spezifität der Morphometrie beträgt 63,1%.

Der Kappa-Schätzwert als Maß für die Übereinstimmung beträgt 0,38.

Nachfolgend auch die Prüfung der QCT gegen die Morphometrie:

Die Sensitivität beträgt in diesem Fall 81 %.

Die Spezifität liegt bei 52 %.

Die Konkordanzrate, also die relative Übereinstimmung liegt bei 73,6%.

Berechnet man auch hieraus wiederum den Kappa - Schätzwert ergibt sich erwartungsgemäß $\kappa = 0,38$.

Berechnet man für die Morphometrie die Genauigkeit unter der Annahme, dass bei QCT Werten von < 80 mgHA/cm³ eine Fraktur an einem Wirbelkörper vorliegen muss, ergibt sich ein Wert von 78 % (precision, positive predictive value – PPV).

Hinsichtlich des Kappaschätzwertes ist bei der Grenzwertsetzung sowohl von 60 mgHA/cm³ als auch bei 80 mgHA/cm³ von einer leichten bis mittelmäßigen Übereinstimmung auszugehen.

Um den absoluten QCT-Wert eines Patienten mit der (sofern vorhandenen) gemessenen absoluten Höhenminderung in Prozent (>20%) zu vergleichen, muss ein Wertepaar gebildet werden:

Da jeder Patient genau einen QCT-Wert, jedoch nicht zwangsläufig nur eine Höhenminderung an den untersuchten Wirbelkörpern aufweist, muss aus den teilweise mehrfachen Wirbelkörperhöhenminderungen eines einzigen Patienten jeweils ein Vergleichswert herangezogen werden: In dieser Untersuchung ist dies bei erster Berechnung der Wert der maximalen Höhenminderung des Patienten unabhängig von seiner Lokalisation. Des Weiteren wird ein Vergleich mit dem Mittelwert der Höhenminderungen angestellt. Bei dritter Berechnung werden alle Höhenminderungen (n=567) einzeln betrachtet und mit den zugehörigen, entsprechend duplizierten QCT-Werten verglichen:

Die Rang-Korrelation nach Spearman ergibt für den Vergleich des absoluten QCT-Wertes mit der zugehörigen maximalen Höhenminderung einen negativen Zusammenhang (Abb. 30):

$$r_s = -0,36.$$

$$[\text{KI (95\%)} -0,47;-0,23], [p = <0,0001 (\alpha = 0,05)]$$

Nach Pearson ergibt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Zusammenhang im Sinne einer negativen Korrelation:

$$r_p = -0,31.$$

$$[\text{KI (95\%)} -0,43;-0,17], [p = <0,0001 (\alpha = 0,05)].$$

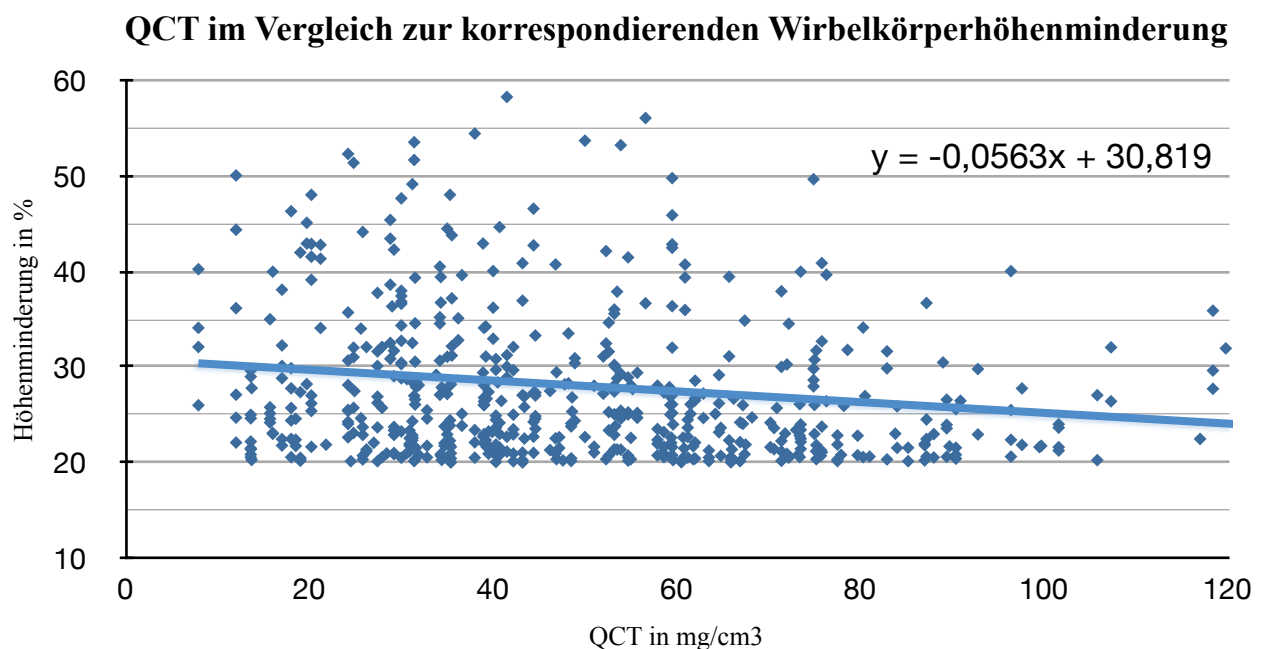


Abb. 30: Vergleich der gemessenen Wirbelkörperhöhenminderung mit korrespondierendem QCT-Wert. Ausgleichsgerade unter Verwendung angegebener Formel als Trendline.

Vergleicht man nun den absoluten QCT-Wert mit der durchschnittlich gemessenen Wirbelkörperhöhenminderung erhält man (bei $n = 201$) (Abb. 31):

$r_s = -0,27$ (Korrelation nach Spearman)

[KI (95%) -0,39;-0,14], [p= 0,0001 ($\alpha = 0,05$)].

Nach Pearson ergibt sich:

$r_p = -0,21$.

[KI (95%) -0,34;-0,07], [p= 0,0032 ($\alpha = 0,05$)].

Bei dieser Berechnung ergab sich ein QCT-Mittelwert (der Mittelwerte pro Patient) von 55,89 mgHA/cm³. Der Mittelwert der Höhenminderung ergibt 26,87 %.

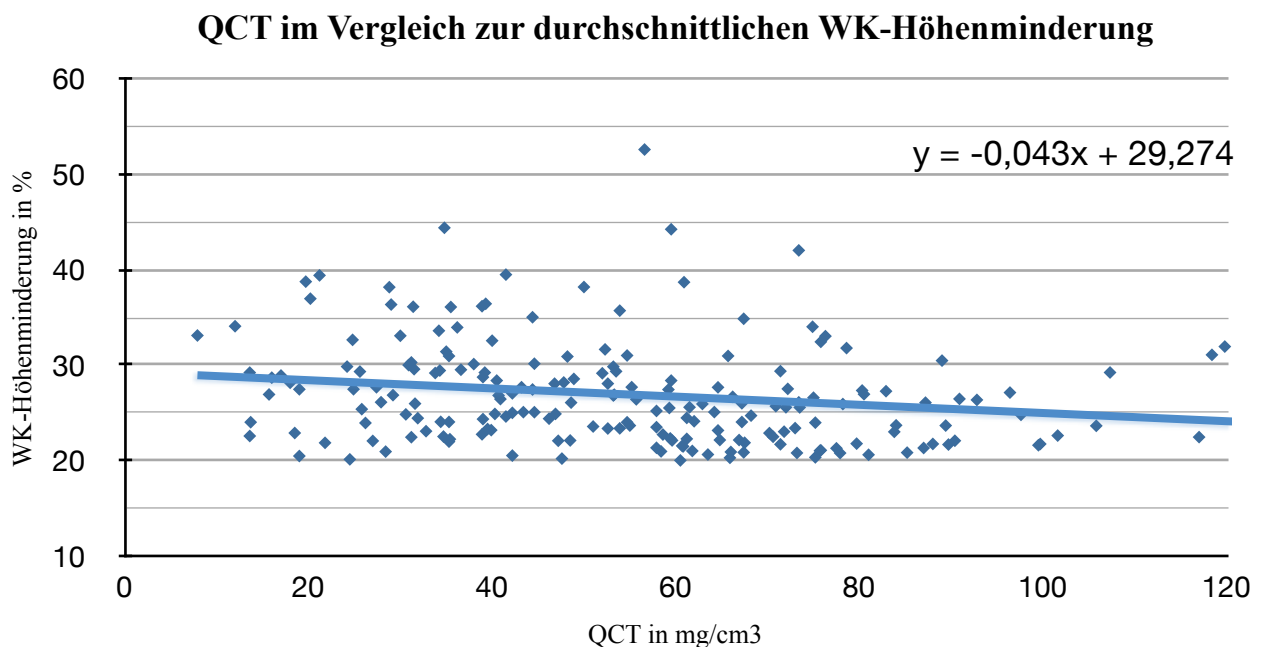


Abb. 31: Vergleich der individuell mittleren Wirbelkörperhöhenminderung mit der QCT. Regressionsgrade unter Verwendung der angegebenen Formel.

Schliesslich wurde der absolute QCT-Wert noch mit der individuell größten Höhenminderung verglichen.

Bei der Überprüfung auf Korrelation mittels des Spearman'schen Rangkoeffizienten ergibt bei Vergleich der absoluten Höhenminderung der Einzelwirbel mit den jeweils zugehörigen QCT-Werten ($n = 567$) (Abb. 32):

$$r_s = -0,19.$$

$$[\text{KI (95\%)} -0,26;-0,11], [p = <0,0001 (\alpha = 0,05)]$$

Nach Pearson ergibt sich eine negativen Korrelation von:

$$r_p = -0,15.$$

$$[\text{KI (95\%)} -0,23;-0,07], [p = 0,0003 (\alpha = 0,05)].$$

Bei dieser Interpolation ergibt der Mittelwert der QCT einen Wert von $49,34 \text{ mgHA/cm}^3$. Die Wirbelkörper waren im Mittel um $28,03 \%$ in Ihrer Höhe gemindert.

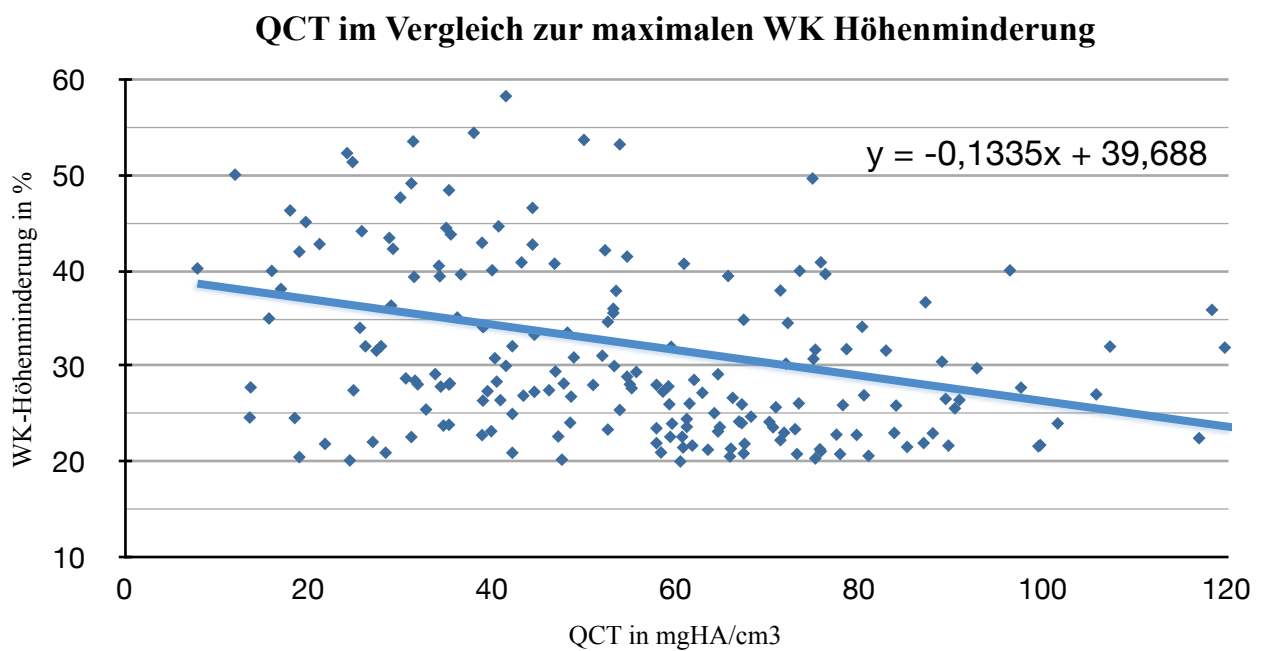


Abb. 32: *Vergleich der individuell größten Höhenminderung mit der QCT. Regressionsgrade unter Verwendung der angegebenen Formel.*

Prüft man in einer Vierfeldertafel die Differenz der Proportionen der QCT-Messung unter 80 mgHA/cm³ und die Höhenminderung über 20 % mit Hilfe von Fisher's exaktem Test auf einen Unterschied, ergibt sich (Tab. 5):

Methode	Fraktur, bzw. Osteopenie/-porose angenommen?	
	Ja	Nein
QCT	219	84
Morphometrie	201	102

Tab. 5: 4-Felder-Tafel zum Test auf einen signifikanten Unterschiede zwischen der Messung mittels QCT und der quantitativen Morphometrie unter den angegebenen Parametern.

Differenz der Proportionen = 0,059.

[KI (95%) -0,014; 0,133], [p= 0,1342 ($\alpha = 0,05$)]

Somit wird bestätigt, dass sich kein signifikanter Unterschied in der Messung mittels der QCT und der quantitativen Morphometrie unter den vorausgesetzten Parametern ergibt.

Rein rechnerisch ergibt sich für das untersuchte Patientenkollektiv bei einem QCT-Wert von 75 mgHA/cm³: Bei genau 201 Patienten liegt der QCT-Wert in dieser Untersuchung unterhalb dieses Wertes für die Knochendichte. Die gleiche Anzahl an Patienten weist übereinstimmend eine Wirbelkörperhöhenminderung in der Morphometrie auf.

Wie bereits angesprochen wurden die Wirbelkörperhöhenminderungen analog des Genant-Scores eingeteilt. In der folgenden Tabelle wird zu jeder Gruppe der zugehörige Mittelwert der Höhenminderung, sowie der Mittelwert der QCT-Messung angegeben, wobei dieser Wert wiederum bei insgesamt 567 Einzelwirbeln von dem Patientenwert auf die Einzelwirbel übertragen wurde (Tab. 6):

	Genant Score 1	Genant Score 2	Genant Score 3
Anzahl WK	283 WK (=49,9%)	226 WK (=39,9%)	58 WK (=10,2%)
Mittelwert WK	21,98 % Höhenmind.	30,12 % Höhenmind.	49,42 % Höhenmind.
QCT-Mittelwert	52,52 mgHA/cm ³	48,05 mgHA/cm ³	39,13 mgHA/cm ³

Tab. 6: Der Ausprägungsgrad der Höhenminderung (analog zum Genant-Score) spiegelt sich signifikant in einem Unterschied der QCT-Messung wieder.

Der Unterschied der QCT-Messung zwischen der Gruppe mit Genant Score 1 WK-Höhenminderungen und der Genant Score 2 Gruppe ist mit $p = 0,04434$ signifikant. Ebenso kommt es zu einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen Genant Score 2 und 3 mit $p = 0,00331$. Hoch signifikant war auch der Unterschied zwischen QCT-Werten der Patienten ohne Höhenminderung und denen mit Höhenminderungen nach Genant Score 1 mit $p < 0,00001$ (Abb. 33).

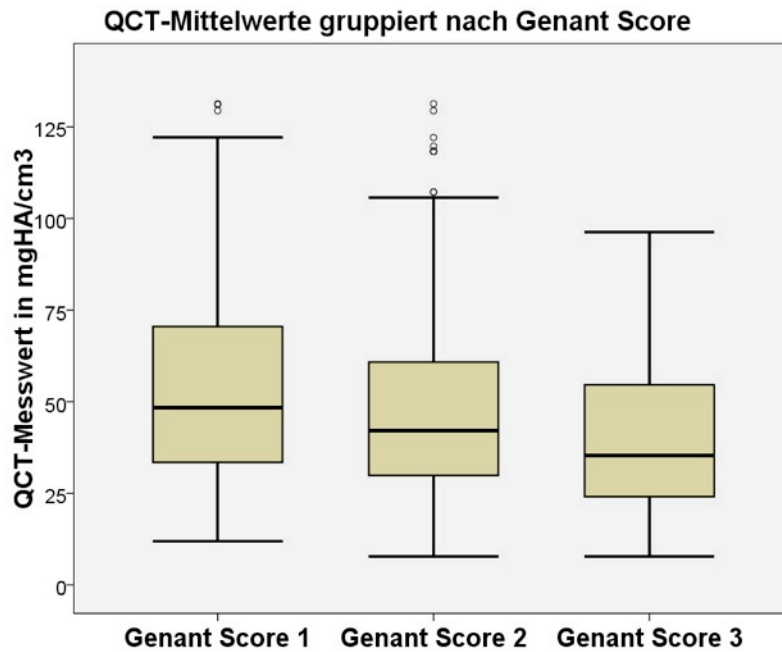


Abb. 33: Der Box-Whisker-Plot zeigt die signifikant unterschiedlichen Knochendichtewerte bei unterschiedlich starker Höhenminderung (nach quantitativer Morphometrie kategorisiert nach Genant & Wu et al.).

5 Diskussion

Bei dieser Untersuchung wurde ein Vergleich zwischen zwei unterschiedlichen Messmethoden, der quantitativen CT-Untersuchung zur Knochendichtemessung und der Wirbelkörperkonturbestimmung mittels quantitativer Morphometrie angestellt. Zu diesem Zweck wurden Patienten mit beiden Methoden untersucht, die bereits mit einem klinischen Verdacht auf eine Osteoporose vorstellig wurden. Es kann somit bei dieser Untersuchung nicht von einer zufälligen Stichprobe aus der Bevölkerung ausgegangen werden, sondern muss beachtet werden, dass von den Ergebnissen nicht generell auf die Bevölkerung zu schliessen ist, das Patientenkollektiv jedoch sehr wohl untereinander zu vergleichen ist. Die untersuchten Patienten sind somit bereits vorselektiert und ein Vergleich findet nicht zwischen einer Gruppe und einer zugehörigen (gematchten) Kontrollgruppe, sondern zwischen den Methoden statt.

Durch die Wahl des Einschlusskriteriums eines klinischen Verdachts auf eine Osteoporose kann somit in dieser Untersuchung bereits bei einer Fallzahl von $n=303$ Patienten eine aussagekräftige Vergleichbarkeit erzielt werden. Die Ergebnisse zeigen dies durch eine deutlich über das Vorkommen im Bevölkerungsdurchschnitt hinausgehende Prävalenz einer klinischen Osteoporose in diesem Patientenkollektiv (201 von 303 Patienten mit Wirbelkörperfraktur). Die Prävalenz in der Normalbevölkerung, welche 2003 in Deutschland schätzungsweise bei 26 % der über 50-jährigen in der Gesamtbevölkerung lag, wurde bereits in dem Grundlagenteil eingehend angesprochen [4].

Die Ergebnisse des Anamnesefragebogens reflektieren sehr gut ein osteoporotisches Patientenkollektiv. Multiple bereits in mehreren Studien nachgewiesene Risikofaktoren, die nicht zuletzt auch in den DVO-Leitlinien Erwähnung finden [12], können auch in dieser Studie bestätigt werden: Die Knochendichte nimmt mit dem Alter deutlich ab. Es kommt in unserer Studie zu signifikanter Abhängigkeit der Knochendichte von Größenverlust, stattgehabter Fraktur ohne Trauma, Rückenschmerzen und Stürzen. Diese Resultate decken sich mit den Ergebnissen multipler Studien, die zur Stratifizierung der etablierten und akzeptierten Risikofaktoren für die Knochendichteminderung und die Osteoporose beitrugen [1, 25, 26, 36, 55, 105]. Auch der Vergleich des BMI mit der Knochendichte bestätigt die angenommene protektive Wirkung auf die Knochendichte, wenn der BMI über dem Normwert liegt. Dies zeigen auch andere Studien wie in der Meta-Analyse durch Laet und Kanis et al. beschrieben wird [47].

Entgegen den Erwartungen findet sich keine ausreichend signifikante Abhängigkeit zum Nikotingebrauch mit $p=0,065$ bei gewähltem $\alpha = 0,05$. Diese Ergebnisse müssen retrospektiv kritisch betrachtet werden: Die Frage „Sind Sie Raucher?“ bietet einen großen Spielraum für eine Ergebnisvariabilität, z.B. wird nicht quantifiziert, wie es beispielsweise mit der Ermittlung von sog. „pack years“ möglich wäre. Ein Zusammenhang mit dem Rauchen wurde bereits 1976 durch Daniell et al. beschrieben [106]. Eine Abhängigkeit ist auch in weiteren Studien von Hopper und Seeman oder Ortego-Centeno et al. beschrieben [107, 108]: Aus diesen Arbeiten kann geschlussfolgert werden, dass sich die beschriebene Tendenz in der vorliegenden Untersuchung in der Literatur wiederfindet. Daneben zeigte sich ein Unterschied der Knochendichte in der Gruppe ohne und mit definierter Kortikoideinnahme, der sich jedoch nicht als signifikant herausstellte. Auch hier müssen die Ergebnisse kritisch hinterfragt werden: Die Formulierung, insbesondere „mg Prädnisolonäquivalent“, erfolgt unter der Prämisse, dass ein medizinisches Verständnis vorliegt, welches eventuell ein vorauszusetzendes Laienwissen übersteigt.

Die Ergebnisse, die auf der gynäkologischen Anamnese beruhen, zeigen Übereinstimmungen mit der aktuellen Literatur: Das ein frühes Alter bei Eintritt in die Menopause mit einem erhöhten Risiko einer erniedrigten Knochendichte einhergeht beschrieben kürzlich Sioka et al. [109]. In dieser Studie wurden zur Auswertung Grenzwerte festgesetzt die eine lange Fertilitätsphase mit über 25 Jahren und eine kurze mit 25 oder weniger Jahren voraussetzen. Das die Gruppe der Frauen mit kurzer Fertilitätsphase signifikant niedrigere Knochendichtewerte aufwiesen, bestätigt die Studie von Osei-Hyiaman et al. [110].

Eine Wirkung von Geburten im Hinblick auf eine Osteoporose kann in dieser Studie nicht hinreichend signifikant belegt werden. Dennoch zeigt sich unabhängig der Anzahl der Geburten, dass diese Frauen gegenüber den Nullipara im Mittel höhere Knochendichtewerte aufwiesen. In der Literatur finden sich widersprüchliche Angaben, so zeigen Bererhi et al., dass Geburten die BMD nicht beeinflussen [111]. Einen kurzzeitigen Effekt nach der Menopause beschreiben Streeten et al., der sich aber nach dem 60. Lebensjahr wieder angleicht [112]. Gur et al. dagegen finden in ihrer Untersuchung eine Korrelation zwischen Anzahl der Geburten und BMD an bestimmten Messorten [113].

Kritisch angemerkt werden muss, dass die vorliegende Anamnese hinsichtlich osteoporotischer Risikofaktoren und der Risikofaktoren, eine osteoporotische Fraktur zu erleiden, keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben kann: Die Forschung und Quantifizierung von

beeinflussenden Faktoren der Osteoporose ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht abgeschlossen und wird auch in weiterer Zukunft Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen bleiben [11, 13, 31, 36, 47, 48, 50, 55, 98, 106, 114, 115, 116]. Darüberhinaus wurden eventuelle kumulative Risiken in der Anamnese, z.B. Rauchen und erniedrigter BMI gegen Rauchen bzw. erniedrigten BMI allein, in dieser Untersuchung nicht berücksichtigt.

Die Diagnose einer Osteoporose stützt sich wie die meisten anderen Erkrankungen auf klinische, laborchemische und bildgebende Befunde, wobei einzelne mehr oder weniger richtungweisend erscheinen. Pathognomische Befunde sind selten. In dieser Untersuchung wurde die standardisierte quantitative Computertomographie zur Knochendichtemessung zugrunde gelegt. Sie ist methodisch weitreichend anerkannt und liefert im Vergleich zu der konkurrierenden DXA zur Flächendichtemessung einen wahren, weil dreidimensionalen, Dichtewert (Masse/Volumen). Die DXA ist in dieser Hinsicht durch die zeit- und ortsgleiche Messung von kortikalem und trabekulärem Knochen und resultierendem Integralwert zur Knochendichte (sog. Flächendichte) der QCT unterlegen. Gleichzeitig muss bei der QCT jedoch eine höhere Strahlenbelastung in Kauf genommen werden [79, 80].

Die Ergebnisse der Knochendichtemessung mittels QCT in dieser Untersuchung spiegeln die Erwartungen zum großen Teil wieder: Bei vorbestehendem Verdacht auf eine Knochendichteminderung findet sich diese in über 72 % der Patienten, wobei standardmäßig ein Grenzwert von unter 80 mgHA/cm³ als erniedrigte BMD vorausgesetzt wird, wie von Felsenberg und Gowin beschrieben wurde [78]. Auch die Normierung auf die T-Werte und Z-Werte, wie sie bei der DXA durchgeführt werden erlaubt diese Aussage. Diese Einordnung erfolgt konform mit Konsensusleitlinien der DVO. Gleichzeitig soll an dieser Stelle nicht explizit auf die Unterschiede, Vor- und Nachteile der Osteodensitometrie mittels DXA oder QCT eingegangen werden, da diese bereits Gegenstand zahlreicher Studien sind [27, 32, 74, 75, 77, 80, 81, 98, 117, 118, 119, 120].

Die Morphometrie der Wirbelkörper zur semiquantitativen Erfassung einer Höhenminderung wurde bereits 1960 durch Barnett und Nordin erstmals beschrieben [63]. Weitere Messungen erfolgten durch Hurxthal (1968) [86]. Die heute sehr verbreitete Methode nach Genant et al. kann als Standard für eine semiquantitative Wirbelkörperhöhenbestimmung angesehen werden [95]. Die in dieser Untersuchung genutzte Software MorphoXpress® erfasst die Wirbelkörpergeometrie quantitativ automatisch nach oben angeführtem Verfahren. Die errechneten Punkte wurden manuell korrigiert. Die Praktikabilität und die Vergleichbarkeit zu anderen

morphometrischen Messmethoden dieser Analysesoftware wurde bereits durch Guglielmi et al. und Banzer et al. beschrieben [14, 121, 122, 123]. Gleichzeitig zeigt sich auch nach weiteren Untersuchungen von Nothnagel [124], dass nach manueller Korrektur der Messpunkte verlässliche Daten ermittelt werden können. Auch Kanis et al. beschrieben eine Kombination aus quantitativer (der vorgegebenen Computermessung) und semiquantitativer (der manuellen Korrektur) Morphometrie als zuverlässig [125]. In dieser Studie eignete sich die Software besonders, da eine einheitliche Erfassung der Patienten möglich wurde, eine elektronische Speicherung der Datensätze bereits integriert war und eine anschließende Auswertung erleichterte. Die Morphometrie mittels MorphoXpress® ist somit eine zuverlässige Methode, Wirbelkörperfrakturen zu erfassen und mittels der Messung das Risiko für das weitere Auftreten von Wirbelkörperfrakturen abzuschätzen, da eine vorhandene Fraktur das Risiko, weitere Frakturen zu erleiden, erhöht [8, 10, 13, 121, 123].

Die Ergebnisse der morphometrischen Messungen zeigen, wie auch schon die Ergebnisse der Knochendichtemessungen, ein osteoporotisches Patientengut. Es kommt verstärkt zu Höhenminderungen, die – analog zum Genant-Score – als mild bis moderat einzustufen sind.

Diese Untersuchung zeigt eine deutliche Abhängigkeit von Höhenminderungen und Alter: So zeigt sich, dass das Quotenverhältnis (odds ratio) eines über 80-jährigen männlichen oder weiblichen Patienten eine Höhenminderung aufzuweisen im Vergleich zu einem unter 50-jährigen um 7,88 erhöht ist. Beim Vergleich der Gruppe der unter 80-jährigen Patienten mit den über 80-jährigen zeigt sich immer noch eine odds ratio von 3,42. Einen ähnlichen Einfluss des Alters beschreibt die Literatur in multiplen Studien, die durch diese Studie bestätigt werden können [2, 32, 33, 98, 115].

Die Wirbelkörperhöhenminderungen finden sich insbesondere im Bereich der mittleren Brustwirbelsäule und am thorakolumbalen Übergang. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen von Eastell et al. und denen der EVOS-Studygroup [85, 126]. Letztere klassifizierten die Frakturen darüber hinaus auch hinsichtlich wedge, biconcave und crush Deformität: Es wurden vornehmlich Keilfrakturen identifiziert, jedoch ist das untersuchte Patientenkollektiv heterogener als das hier vorliegende. Gleichzeitig decken sich die Ergebnisse hinsichtlich relativ selten vorkommender Crushfrakturen. Die Lokalisation wurde ähnlich beschrieben: Keilfrakturen treten relativ gesehen häufiger an der BWS, biconcave Deformitäten an der Lendenwirbelsäule auf.

Das seltene Auftreten von Crushfrakturen wie es sich in dieser Untersuchung zeigt wurden im Bereich Th 8 - L 1 und L 4 von Patel et al. beschrieben [127].

Ein Zusammenhang zwischen der Knochendichte (BMD) und Strukturveränderungen des spongiösen Knochens ist bereits Gegenstand der Arbeit von Andresen et al. [128]: Hier wurde beschrieben, dass die QCT-Messung einen guten Vorhersagewert für das Auftreten von Wirbelkörperfrakturen ohne adäquates Trauma liefert.

Zentraler Grundgedanke dieser Untersuchung ist die Frage nach einer quantitativen Korrelation zwischen der Höhenminderung und der Knochendichte.

Dieser Zusammenhang wird bereits angedeutet in dem Vergleich der absoluten Höhenminderungen am einzelnen Patienten mit seinem zugehörigen QCT-Dichtewert: Es zeigt sich eine signifikante Abnahme der Knochendichte in der Patientengruppe die individuell mehr Höhenminderungen aufweist. Dabei findet sich jedoch keine lineare Beziehung.

Im Sinne einer Grenzwertfindung wurden die Ergebnisse bei Patienten mit einer BMD unter 80 mgHA/cm³ sowie unter 60 mgHA/cm³ dargestellt. Diese Korrelation, nämlich die Vorhersage einer Fraktur durch die Knochendichtemessung ist Gegenstand vieler Untersuchungen und bleibt auch aktuell Gegenstand der Forschung. Felsenberg et al. beschreiben, dass eine Osteopenie bei BMD-Messwerten zwischen 80 - 120 mgHA/cm³ und eine Osteoporose bei unter 80 mgHA/cm³ angenommen werden kann [78]. Auch in dieser Untersuchung konnte eine hohe Sensitivität sowohl der QCT als auch der Morphometrie bei Knochendichtewerten unter 80 mgHA/cm³ nachgewiesen werden, die auf eine Osteoporose und ein damit verbundenes erhöhtes Frakturrisiko für Wirbelkörper hindeuten.

Bei der Untersuchung auf eine Korrelation zwischen dem absoluten QCT-Dichtewert und dem zugehörigen Wert der Wirbelkörperhöhenminderung konnte lediglich eine schwache Korrelation gefunden werden. Gleichzeitig zeigt die graphische Aufbereitung der Ergebnisse insbesondere bei Betrachtung der ausgeprägtesten individuellen Höhenminderung einen deutlichen Trend in der Berechnung der Regressionsgraden: Ein Zusammenhang kann daher trotz geringer mathematisch-rechnerischer Korrelation aus der graphischen Analyse vermutet werden.

Des Weiteren zeigt sich in dieser Untersuchung der Zusammenhang der BMD mit dem Ausmaß der Höhenminderung analog des Genant-Scores: Patienten mit stärkeren Höhenminderungen entsprechend der Einteilung nach Genant hatten signifikant niedrigere QCT-Messwert als die Vergleichsgruppen mit niedrigerem Score. Dies lässt eine Korrelation, wenn auch nicht quantitativ linear, vermuten.

Es kann gezeigt werden, dass zwar ein Zusammenhang zwischen der BMD und Frakturen besteht, jedoch kann der QCT-Messwert keine sichere Voraussage hinsichtlich der Art und Ausprägung der Höhenminderung, sondern allenfalls eine Tendenz liefern. Eine morphologische Beurteilung der Wirbelsäule bleibt somit unverzichtbar zur Beurteilung des Ausmasses von Wirbelkörperhöhenminderungen bei Osteoporosepatienten. Im Umkehrschluss lässt sich aus einer bildmorphologischen Begutachtung kein Knochendichtewert vorhersagen. Es muss lediglich von einer Annahme ausgegangen werden, dass mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit ein Knochendichtegrenzwert bei vorliegender, bildmorphologischer osteoporotischer Fraktur unterschritten ist. Ein Grenzwert konnte in dieser Studie bei 75 mgHA/cm³ bestimmt werden, welcher gut mit vorbeschriebenen Ergebnissen vereinbar ist [78, 128].

Bei diesen Ergebnissen muss bedacht werden, dass lediglich Höhenminderungen über 20 % in die Auswertung eingeflossen sind, da geringgradigere Höhenminderungen zunehmender Variabilität innerhalb anatomischer Normgrenzen unterliegen: Hierdurch kommt es zur Beeinflussung der Messergebnisse zu Ungunsten einer Korrelation, da der Bereich an Höhenminderungen zwischen 0% und 20% stets als 0% Höhenminderung in die Berechnung einfließt.

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass sowohl die Knochendichtemessung als auch die morphometrische Analyse der einzelnen Wirbelkörper gemeinsam einen essentiellen Bestandteil der Osteoporosedagnostik darstellen. Wie gezeigt wurde ist dies sehr gut in der Kombination von QCT und quantitativer Morphometrie zu realisieren. Die Knochendichtemessung kann Hinweise auf das Vorhandensein und die Schwere möglicherweise bereits vorliegender Wirbelkörperhöhenminderungen geben. Die alleinige BMD-Messung oder Morphometrie ist der Kombination der Methoden allerdings unterlegen, da die Ergebnisse der Einzelmessungen zwar in Zusammenhang stehen, sich jedoch nicht linear korrelieren lassen.

Ausserdem ist eine visuelle Beurteilung des Röntgenbildes aus differenzialdiagnostischen Erwägungen immer erforderlich.

6 Zusammenfassung

Die Osteoporose zählt zu den wichtigsten Erkrankungen des Halte- und Bewegungsapparates. Die Messung der Knochendichte (BMD) ist fester Bestandteil der Osteoporosediagnostik. Frakturen der Wirbelkörper (WK) stellen häufige Spätkomplikation der Osteoporose dar. Die Wirbelkörpermorphometrie ist eine Methode zur Erfassung osteoporotischer WK-Frakturen.

Der Zusammenhang zwischen der Knochendichteminderung, osteoporotischen Frakturen und dem Risiko osteoporotische Frakturen zu erleiden, ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Ein erhöhtes Frakturrisiko an der Wirbelsäule wurde mit einer erniedrigten Knochendichte in Verbindung gebracht. Daraus leitet sich die Kernfrage der vorliegenden Untersuchung ab, ob ein Zusammenhang zwischen der prozentualen Höhenminderung an WK (Th 4 bis L 5) gemessen mittels computergestützter Wirbelkörpermorphometrie und der mittels quantitativer Computertomographie (QCT) bestimmten Knochendichte besteht und in wie weit dieser Zusammenhang quantitativ betrachtet werden kann.

Zur Untersuchung wurden im Zeitraum von 2 Jahren (2006 bis 2008) insgesamt 303 Patienten eingeschlossen, die sich mit dem klinischen Verdacht auf eine Osteoporose ambulant zur Knochendichtemessung vorstellten. Untersucht wurden 252 Frauen und 51 Männer im Alter zwischen 27 und 95 Jahren, wobei der Altersdurchschnitt bei 70 Jahren lag. Eine zunächst durchgeführte Anamnese hinsichtlich osteoporotischer Risikofaktoren (kategorial und metrisch aufgebauter Fragebogen analog der Risiken der DVO-Leitlinien zur Osteoporose) ergab in der Gesamtheit ein osteoporotisches Patientenkollektiv, welches für diese Untersuchung herangezogen wurde.

Die QCT-Messung ergab einen Mittelwert aller 303 Patienten von 65,17 mgHA/cm³. Bei Vergleich der QCT mit den Angaben aus dem Anamnesefragebogen spiegelten sich die erwarteten Zusammenhänge zum Großteil signifikant wider und decken sich mit der aktuellen Literatur, so dass Patienten mit positiver Risikoanamnese in dieser Studie eine signifikant geringere Knochendichte aufwiesen wie ihre Vergleichsgruppe innerhalb des untersuchten Kollektivs.

Eine signifikante Höhenminderung eines WKs wurde analog des etablierten Scores nach Genant & Wu et al. bei mind. 20% angenommen. Unter den insgesamt 4.242 analysierten WK kam es in 567 Einzelwirbeln zu einer signifikanten Höhenminderung. Diese traten bei 202 der 303 Patienten auf und waren in ihrer Höhe im Mittel 28 % gemindert. Unter allen 303 Patienten kam

es durchschnittlich zu 1,87 signifikanten WK-Höhenminderungen pro Patient. Patienten mit signifikanter WK-Höhenminderung hatten eine signifikant niedrigere BMD mit 55,88 mgHA/cm³ gegenüber 83,47 mgHA/cm³ in der Gruppe ohne Höhenminderungen.

Im Vergleich zwischen der QCT und der Morphometrie kam es bei den „cut-off“ Werten von < 60 mgHA/cm³ und < 80 mgHA/cm³ zu unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität: So erkennt die Morphometrie bei niedriger BMD sehr sensibel mit 84,3 % die Höhenminderung. Die Spezifität ist jedoch aufgrund des cut-offs gering. Ein rechnerischer Grenzwert ergab sich in dieser Untersuchung bei 75 mgHA/cm³: Die gleiche Anzahl von Patienten weist bei diesem Wert eine Höhenminderung und BMD-Erniedrigung und umgekehrt auf. Die QCT besitzt bei Messwerten <60 mgHA/cm³ eine Precision (PPV) von 84% und bei Messwerten <80 mgHA/cm³ ein PPV von 78%.

Die Korrelationsberechnungen wiesen keine lineare Beziehung zwischen den quantitativen Messwerten der QCT und der Morphometrie auf, der Korrelationskoeffizient nach Pearson bleibt für alle Modelle nur schwach mit max. $r_p = -0,31$. Auch eine Rangkorrelation nach Spearman bleibt mit $r_s = -0,36$ schwach. Daraus folgt, dass von einem bestimmten QCT-Messwert nicht quantitativ auf eine Höhenminderung geschlossen werden kann. Nicht-lineare signifikante Zusammenhänge finden sich jedoch in den nach Ausmaß der Höhenminderung eingeteilten Gruppen: Bei Patienten mit Höhenminderungen über 40% (Genant Score 3) liegt die BMD im Mittel bei 39,13 mgHA/cm³ und somit signifikant unter der BMD von Patienten mit Höhenminderungen von 25-40% (Genant Score 2), welche im Mittel bei 48,05 mgHA/cm³ liegt. Patienten mit Höhenminderungen von 20-25% (Genant Score 1) liegen mit dem BMD-Mittelwert von 52,52 mgHA/cm³ oberhalb beider Gruppen.

Hieraus ergibt sich, dass eine quantitative Korrelation zwischen BMD und morphometrisch bestimmter Höhenminderung von Wirbelkörpern nur schwach, ein nicht-quantitativer Zusammenhang jedoch signifikant gegeben ist.

Diese Arbeit verdeutlicht, dass sowohl die Knochendichtemessung als auch die morphometrische Analyse der einzelnen Wirbelkörper gemeinsam einen festen Bestandteil in der Osteoporosediagnostik darstellen. Wie gezeigt wurde ist dies sehr gut in der Kombination von QCT und quantitativer Morphometrie zu realisieren. Die alleinige BMD-Messung oder Morphometrie bleibt nach den vorliegenden Ergebnissen der Kombination der Methoden allerdings unterlegen, da die Ergebnisse der Einzelmessungen zwar in Zusammenhang stehen, sich jedoch nicht quantitativ korrelieren lassen. Ausserdem bleibt eine visuelle Beurteilung des Röntgenbildes aus differenzialdiagnostischen Erwägungen immer erforderlich.

7 Literatur

- [1] WHO, World Health Organization (2003): Prevention and Management of Osteoporosis, Tech. Rep. Ser. (Band 921), Seite 1-165.
- [2] Cummings SR, Melton LJ III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *The Lancet* (2002); 359;9319: 1761-1767.
- [3] Gabriel SE, Tosteson, AN, Leibson CL, Crowson CS, Pond GR, Hammond CS, Melton LJ III. Direct Medical Costs Attributable to Osteoporotic Fractures. *Osteoporosis International* (2002); 13; 4: 323-330.
- [4] Häussler B, Gothe H, Göl D, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D. Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany—the BoneEVA Study. *Osteoporosis International* (2007); Bd. 18, Nr. 1: 77-84.
- [5] Johansson C.,Black D, Johnell O, Odén A, Mellström D. Bone Mineral Density Is a Predictor of Survival. *Calcified Tissue International* (1998); 63; 3: 190-6.
- [6] Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson JJ, Cummings SR. Prevalent Vertebral Deformities Predict Hip Fractures and New Vertebral Deformities but Not Wrist-Fractures. *Journal of Bone and Mineral Research* (2006); 14; 5: 821-8.
- [7] Lunt M, O'Neill TW, Felsenberg D, Reeve J, Kanis JA, Cooper C, Silman AJ. Characteristics of a prevalent vertebral deformity predict subsequent vertebral fracture: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Bone* (2003); 33; 4: 505-13.
- [8] Melton LJ III, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs, BL. Vertebral Fractures Predict Subsequent Fractures, *Osteoporosis International* (1999); 10; 3: 214-21.
- [9] Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-Existing Fractures and Bone Mass Predict Vertebral Fracture Incidence in Women. *Ann Intern Med* (1991); 114; 11: 919-23.
- [10] Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E. Risk of New Vertebral Fracture in the Year Following a Fracture. *JAMA* (2001); 285; 3: 320-23.
- [11] Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseyni MS, Johnell O. An Assessment Tool for Predicting Fracture Risk in Postmenopausal Women. *Osteoporosis International* (2001); 12; 7: 519-28.

- [12] DVO. Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. *Osteologie* (2009); 18; 4; 304-28.
- [13] Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *The Lancet* (2002); 359; 9321: 1929-36.
- [14] Guglielmi G, Diacinti D, van Kuijk C, Aparisi F, Krestan C, Adams J, Link T. Vertebral morphometry: current methods and recent advances. *European Radiology* (2008); 18; 7: 1484-96.
- [15] Gowin W, Dieflel E, Mews J, Hoja T, Felsenberg D. Wirbelkörpermorphometrie mit DXA/MXA-Geräten - Ein Gerätevergleich. *Morphometry of vertebrae with DXA/MXA equipment - Comparison of devices. RöFo* (1997); 166; 2: 140-5.
- [16] Rea JA, Chen MB, Li J, Marsh E, Fan B, Blake GM, Steiger P, Smith IG, Genant HK, Fogelman I. Vertebral Morphometry: A Comparison of Long-Term Precision of Morphometric X-ray Absorptiometry and Morphometric Radiography in Normal and Osteoporotic Subjects. *Osteoporosis International* (2001);12; 2: 158-66.
- [17] Rea JA, Chen MB, Li J, Potts E, Fan B, Blake GM, Steiger P, Smith IG, Genant HK, Fogelman, I. Morphometric X-ray Absorptiometry and Morphometric Radiography of the Spine: A Comparison of Analysis Precision in Normal and Osteoporotic Subjects. *Osteoporosis International* (1999); 9; 6: 536-44.
- [18] Putz R, Müller-Gerbl M. Rumpf. Wirbelsäule, Columna vertebralis. In Benninghoff, Drenckhahn: *Anatomie: Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie*. Urban&Schwarzenberg. München, Jena (2003); Band 1, 16. Auflage.
- [19] Gehweiler JA, Osborne RL, Becker RF. The radiology of vertebral trauma. In Saunders monographs in clinical radiology (1980); Band 16.
- [20] Daffner RH. *Radiologische Diagnostik der Wirbelsäulenverletzungen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York (1999).
- [21] Felsenberg D. Struktur und Funktion des Knochens: Stützwerk aus Kollagen und Hydroxylapatit. *Pharmazie in unserer Zeit* (2001); 30; 6: 488-94.
- [22] Raisz LG. Physiology and Pathophysiology of Bone Remodeling, *Clinical Chemistry* (1999); 45; 8: 1353-8.

- [23] Manolagas SC, Jilka RL. Bone Marrow, Cytokines, and Bone Remodeling - Emerging Insights into the Pathophysiology of Osteoporosis. *The New England Journal of Medicine* (1995); 332; 5: 305-11.
- [24] Felsenberg D, Boonen S. The bone quality framework: Determinants of bone strength and their interrelationships, and implications for osteoporosis management. *Clinical Therapeutics* (2005); 27;1: 1-11.
- [25] Nih Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy: Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, *JAMA* (2001); 285; 6: 785-95.
- [26] WHO, World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group., *Tech. Rep. Ser.* (1994); 843: 1-129.
- [27] Kanis JA, Glüer CC. An Update on the Diagnosis and Assessment of Osteoporosis with Densitometry. *Osteoporosis International* (2000); 11; 3: 192-202.
- [28] Glaser DL, Kaplan FS. Osteoporosis: Definition and Clinical Presentation *Spine* (1997); 22; 24S: 12S-16S.
- [29] Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Determinants of Bone Loss from the Femoral Neck in Women of Different Ages. *Journal of Bone and Mineral Research* (2000); 15;1: 24-31.
- [30] Warming L, Hassager C, Christiansen C. Changes in Bone Mineral Density with Age in Men and Women: A Longitudinal Study. *Osteoporosis International* (2000); 13; 2: 105-12.
- [31] Arlot ME, Sornay-Rendu E, Garnero P, Vey-Marty B, Delmas PD. Apparent Pre- and Postmenopausal Bone Loss Evaluated by DXA at Different Skeletal Sites in Women: The OFELY Cohort. *Journal of Bone and Mineral Research* (1997); 12; 4: 683-90.
- [32] Gluer CC, Eastell R, Reid, DM, Felsenberg D, Roux C, Barkmann R, Timm W, Blenk T, Ambrecht G, Stewart A, Clowes J, Thomasius FE, Kolta S. Association of Five Quantitative Ultrasound Devices and Bone Densitometry With Osteoporotic Vertebral Fractures in a Population-Based Sample: The OPUS Study. *Journal of Bone and Mineral Research* (2004); 19; 5: 782-93.
- [33] Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Mellstrom D. Epidemiology of Osteoporosis and Fracture in Men. *Calcified Tissue International* (2004); 75; 2: 90-9.

- [34] Statistisches Bundesamt VI B. Bevölkerungsfortschreibung 2003. Fachserie 1 / Reihe 1.3, Seite 37 (2005).
- [35] Kanis JA, Borgstrom F, De Laet, C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pflieger B, Khaltsev N. Assessment of fracture risk. *Osteoporosis International* (2005); 16; 6: 581-9.
- [36] Gaber TK, McGlashan KA, Love S, Jenner JR, Crisp AJ. Bone density in chronic low back pain: a pilot study. *Clinical Rehabilitation* (2002); 16; 8: 867-70.
- [37] Manabe T, Takasugi SI, Iwamoto Y. Positive relationship between bone mineral density and low back pain in middle-aged women. *European Spine Journal* (2003); 12; 6: 596-601.
- [38] Castel H, Bonnef D, Sherf M, Liel Y. Awareness of Osteoporosis and Compliance with Management Guidelines in Patients with Newly Diagnosed Low-Impact Fractures. *Osteoporosis International* (2001); 12; 7: 559-64.
- [39] Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ III. Population-Based Study of Survival after Osteoporotic Fractures. *Am. J. Epidemiol.* (1993); 137; 9: 1001-5.
- [40] Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *The Lancet* (1999); 353; 9156: 878-82.
- [41] Melton LJ III. Adverse Outcomes of Osteoporotic Fractures in the General Population. *Journal of Bone and Mineral Research* (2003); 18; 6: 1139-41.
- [42] Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC, Genant HK, Hochberg MC, Ensrud KE, Hillier TA, Cauley JA. Risk Factors for a First-Incident Radiographic Vertebral Fracture in Women ≥ 65 Years of Age: The Study of Osteoporotic Fractures. *Journal of Bone and Mineral Research* (2005); 20; 1: 131-40.
- [43] Melton LJ III. Epidemiology of Spinal Osteoporosis. *Spine* (1997); 22; 24S: 2S-11S.
- [44] Weinstein RS, Bell NH. Diminished rates of bone formation in normal black adults. *New England Journal of Medicine* (1988); 319: 1698-1701.
- [45] Han ZH, Palnitkar, S, Sudhaker RD, Nelson D, Parfitt AM. Effect of ethnicity and age or menopause on the structure and geometry of iliac bone. *Journal of Bone and Mineral Research* (1996); 11: 1967-75.

- [46] Han ZH, Palnitkar, S, Sudhaker RD, Nelson D, Parfitt AM. Effects of ethnicity and age or menopause on the remodeling and turnover of iliac bone. *Journal of Bone and Mineral Research* (1997); 12: 498-508.
- [47] De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman J, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey E, Mellstrom D, Melton LJ III, Meunier P, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporosis International* (2005); 16; 11: 1330-8.
- [48] Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *British Medical Journal* (1997); 315: 841-6.
- [49] Lane JM, Russell, L, Khan SN. Osteoporosis. *Clinical Orthopedics and related Research* (2000); 372: 139-50.
- [50] Kaptoge S, Armbrecht G, Felsenberg D, Lunt M, O'Neill TW, Silman AJ, Reeve J. When Should the Doctor Order a Spine X-Ray? Identifying Vertebral Fractures for Osteoporosis Care: Results From the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Journal of Bone and Mineral Research* (2004); 19;12: 1982-93.
- [51] Cooper C, Melton LJ III. Epidemiology of osteoporosis, *Trends Endocrinol Metab* (1992); 3;6: 224-9.
- [52] Lindsay R, Coutts JR, Sweeny A et. al. Endogenous oestrogen and bone loss following oophorectomy. *Calcified Tissue Research* (1977); 22: 213-6.
- [53] Slemenda CW, Hui SL, Johnston CC et. al. Prediction of bone mass and rate of loss: clinical versus laboratory data. *Journal of Bone and Mineral Research* (1987); 2: A206.
- [54] Stone, KL, Bauer DC, Black DM, Sklarin P, Ensrud KE, Cummings SR. Hormonal predictors of bone loss in elderly women: A prospective study. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Journal of Bone and Mineral Research* (1998); 13: 1167-74.
- [55] Burger H et. al. Risk factors for increased bone loss in an elderly population: the Rotterdam Study. *American Journal of Epidemiology* (1998); 147: 871-79.
- [56] Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *Journal of Bone and Mineral Research* (1998); 13: 763-73.

- [57] Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S; Said-Nahal R, Briot K, Benhamou CL. Prospective Assessment of Thoracic Kyphosis in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* (2009); 7: 1-23.
- [58] Baum E, Peters KM. Primäre Osteoporose - leitliniengerechte Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl* (2008); 105; 33: 573-82.
- [59] Semmler J. Rationelle Diagnostik der senilen Osteoporose. *Zeitschrift für Geriatrie* (1989); 2; 13.
- [60] Delmas PD. The use of biochemical markers of bone turnover in the management of post-menopausal osteoporosis. *Osteoporosis International* (2000); 11; S6: S1-76.
- [61] Eyre DR. Bone Biomarkers as Tools in Osteoporosis Management. *Spine* (1997); 22 (24S): 17S-24S.
- [62] Doyle FH, Gutteridge DH, Joplin GF, Fraser R. An assesment of radiological criteria used in the study of spinal osteoporosis. *British Journal of Radiology* (1967); 40: 241.
- [63] Barnett B, Ellis E, Nordin C. The radiological diagnosis of osteoporosis: A new approach. *Clinical Radiology* (1960); 11; 3: 166-74.
- [64] Saville PD. A quantitative approach to simple radiographic diagnosis of osteoporosis: Its application to the osteoporosis of rheumathoid arthritis. *Arthritis Rheum.* (1967); 10: 416-22.
- [65] Jergas M, Schmid G. Konventionelle Radiologie der Osteoporose und Röntgenabsorptiometrie. *Der Radiologe* (1999); 39; 3: 174-85.
- [66] Jergas M, Uffmann, M, Escher H, Glüer CC, Young KC, Grampp S, Köster O, Genant HK. Interobserver variation in the detection of osteopenia by radiography and comparison with dual x-ray absorptiometry (DXA) of the lumbar spine. *Skeletal Radiol.* (1994); 23: 195-9.
- [67] Babaiantz L. *Radiol. Clin.* (1947); 5; 16: 291-322.
- [68] Heuck F, Schmidt E. The practical use of a method for quantitative determination of the content of calcium salt in healthy and diseased bone. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* (1960); 93; 12: 761-83.
- [69] Heuck F, Schmidt E. Quantitative determination of the mineral content in bone from the x-ray picture. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* (1960); 93; 11: 523-54.

- [70] Stein JA, Waltham MA, Lazewatsdy J, Hochberg AM. Dual-energy X-ray bone densitometer incorporation an internal reference system. *Radiology* (1987); 165; 2: 313.
- [71] Barkmann R, Glüer CC. Quantitativer Ultraschall. *Der Radiologe* (2006); 46; 10: 861-69.
- [72] Prevrhal S. Absorptiometrie, *Der Radiologe* (2006); 46; 10: 847-60.
- [73] Grampp S, Henk CB, Imhof H. Die klinische Anwendung der Densitometrie. *Der Radiologe* (1999); 39; 3: 222-7.
- [74] Lang TF, Guglielmi G; van Kuijk C, De Serio A, Cammisa M, Genant HK. Measurement of bone mineral density at the spine and proximal femur by volumetric quantitative computed tomography and dual-energy x-ray absorptiometry in elderly women with and without vertebral fractures. *Bone* (2002); 30; 1: 247-50.
- [75] Guglielmi G, Grimston SK, Fischer, KC, Pacifici R. Osteoporosis: diagnosis with lateral and posteroanterior dual x-ray absorptiometry compared with quantitative CT. *Radiology* (1994); 192; 3: 845-50.
- [76] Chapurlat RD, Duboeuf F, Marion-Audibert HO, Kalpakcioglu B, Mitlak BH, Delmas, PD. Effectiveness of instant vertebral assessment to detect prevalent vertebral fracture. *Osteoporosis International* (2006); 17; 8: 1189-95.
- [77] Glüer CC, Engelke K, Lang TF, Grampp S, Genant HK. Quantitative computed tomography (QCT) of the lumbar spine and appendicular skeleton. *European Journal of Radiology* (1995); 20; 3: 173-8.
- [78] Felsenberg D, Gowin W. Knochendichtemessung mit Zwei-Spektren-Methoden. *Der Radiologe* (1999); 39; 3: 186-93.
- [79] Prevrhal S, Genant HK. Quantitative Computertomographie. *Der Radiologe* (1999); 39; 3: 194-202.
- [80] Issever A, Link T. Neue Techniken in der Osteoporosediagnostik. *Der Radiologe* (2006); 46; 10: 870-80.
- [81] Andresen R, Haidekker MA, Radmer S, Banzer D. CT determination of bone mineral density and structural investigations on the axial skeleton for estimating the osteoporosis-related fracture risk by means of a risk score. *Br J Radiol* (1999); 72; 858: 569-78.
- [82] Kalender WA, Klotz E, Suess C. Vertebral bone mineral analysis: an integrated approach with CT. *Radiology* (1987); 164; 2: 419-23.

- [83] Delmas PD, van de Langerijt L, Watts NB, Eastell R, Genant H, Grauer A, Cahall DL. Underdiagnosis of Vertebral Fractures Is a Worldwide Problem: The IMPACT Study. *Journal of Bone and Mineral Research* (2005); 20; 4: 557-63.
- [84] Black DM, Cummings SR, Stone K et. al. A new approach to defining normal vertebral dimensions. *Journal of Bone and Mineral Research* (1991); 6: 883-92.
- [85] Eastell R, Cedel SL, Wahner HW, Riggs BL, Melton LJ III. Classification of vertebral fractures. *Journal of Bone and Mineral Research* (1991); 6; 3: 207-15.
- [86] Hurxthal LM. Measurement of anterior vertebral compressions and biconcave vertebrae. *Am. J. Roentgenol.* (1968); 103; 3: 635-44.
- [87] McCloskey EV, Spector TD; Eyres KS, Fern ED, O'Rourke N, Vasikaran S, Kanis JA. The assessment of vertebral deformity: A method for use in population studies and clinical trials. *Osteoporosis International* (1993); 3; 3: 138-47.
- [88] Minne HW, Leidig G, Wuster C, Siromachkostov L, Baldauf G, Bickel R; Sauer P, Lojen M, Ziegler R. A newly developed spine deformity index (SDI) to quantitate vertebral crush fractures in patients with osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* (1988); 4; 3: 335-49.
- [89] Ross PD, Yhee YK, He YF, Davis JW, Kamimoto C, Epstein RS, Wasnich RD. A new method for vertebral fracture diagnosis. *Journal of Bone and Mineral Research* (1993); 8; 2: 167-74.
- [90] Hedlund LR, Gallagher JC. Vertebral morphometry in diagnosis of spinal fractures. *Bone and Mineral* (1988); 5; 1: 59-67.
- [91] Banks LM, van Kuijk C, Genant HK. Radiographic technique for assessing osteoporotic vertebral deformity. In: *Vertebral fracture in osteoporosis. Band Radiology Research and Education Foundation. San Francisco. 1995. 131-47.*
- [92] Felsenberg D, Kalender WA. Computer-assisted morphometry of vertebral fracture. In: *Vertebral fracture in osteoporosis. Band Radiology Research and Education foundation. San Francisco. 1995. 309-17.*
- [93] Smith RW, Eyles WR, Mellinger RC. On the incidence of senile osteoporosis. *Annals of Internal Medicine* (1960); 52; 4: 773-81.

- [94] Ferrar L, Jiang G, Armbrecht G, Reid DM, Roux C, Gluer CC, Felsenberg D, Eastell R. Is short vertebral height always an osteoporotic fracture? The Osteoporosis and Ultrasound Study (OPUS). *Bone* (2007); 41; 1: 5-12.
- [95] Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral Fracture Assessment Using a Semiquantitative Technique. *Journal of Bone and Mineral Research* (1993); 8; 9: 1137-48.
- [96] Genant HK, Li J, Wu CY, Shepherd JA. Vertebral Fractures in Osteoporosis: A New Method for Clinical Assessment. *Journal of Clinical Densitometry* (2000); 3;3: 281-90.
- [97] Brett A, Miller CG, Hayes CW, Krasnow J, Ozanian T, Abrams K, Block JE, van Kuijk C. Development of a Clinical Workflow Tool to Enhance the Detection of Vertebral Fractures: Accuracy and Precision Evaluation. *Spine* (2009); 34; 22: 2437-43.
- [98] DVO (2006): Evidenzbasierte Konsensus-Leitlinie zur Osteoporose. (Accessed July 24, 2006, at http://www.dv-osteologie.org/uploads/leitlinien/Osteoporose-Leitlinie_Langfassung.pdf)
- [99] Felsenberg D, Wieland E, Gowin W, Armbrecht G, Bolze X, Khorassani A, Weingarten U. Morphometrische Analyse von Röntgenbildern der Wirbelsäule zur Diagnose einer osteoporotischen Fraktur. *Medizinische Klinik* (1998); 93;0: 26-30.
- [100] National Osteoporosis Foundation Working Group on Vertebral Fractures. Report assessing vertebral fracture., *Journal of Bone and Mineral Research* (1995); 10; 4: 518-23.
- [101] Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S. Der Kappa-Koeffizient, The kappa coefficient. *Dtsch Med Wochenschr* (2007); 132; S1: e65-e68.
- [102] Analyse-it Software, Ltd. (2009): Analyse-it for Microsoft Excel (version 2.20).
- [103] Grubbs FE. Procedures for detecting outlying observations in samples. *Technometrics* (1969); 11; 1: 1-21.
- [104] WHO expert consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *The Lancet* (2004); 363; 9403: 157-63.
- [105] Cummings SR, Black D. Bone mass measurements and risk of fracture in caucasian women: A review of findings from prospective studies. *The American Journal of Medicine* (1995); 98; 2; S1: 24S-28S.

- [106] Daniell HW. Osteoporosis of the Slender Smoker: Vertebral Compression Fractures and Loss of Metacarpal Cortex in Relation to Postmenopausal Cigarette Smoking and Lack of Obesity. *Arch Intern Med* (1976);136; 3: 298-304.
- [107] Hopper JL, Seeman E. The Bone Density of Female Twins Discordant for Tobacco Use. *The New England Journal of Medicine* (1994); 330; 6: 387-92.
- [108] Ortego-Centeno N, Muñoz-Torres M, Jódar E, Hernández-Quero J, Jurado-Duce A, de la Higuera Torres-Puchol J. Effect of Tobacco Consumption on Bone Mineral Density in Healthy Young Males. *Calcified Tissue International* (1997); 60; 6: 496-500.
- [109] Sioka C, Fotopoulos A, Georgiou A, Xourgia X, Papadopoulos A, Kalef-Ezra JA. Age at menarche, age at menopause and duration of fertility as risk factors for osteoporosis. *Climacteric* (2009). epub ahead of print Sept. 9, 2009.
- [110] Osei-Hyiaman D, Satoshi T, Ueji M, Hideto T, Kano T. Timing of Menopause, Reproductive Years, and Bone Mineral Density: A Cross-Sectional Study of Postmenopausal Japanese Women. *American Journal of Epidemiology* (1998); 148; 11: 1055-61.
- [111] Bererhi, H, Kolhoff N, Constable A, Nielsen SP. Multiparity and bone mass. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* (1996); 103; 8: 818-21.
- [112] Streeten EA, Ryan KA, McBride DJ, Pollin TI, Shuldiner AR, Mitchell BD. The Relationship between Parity and Bone Mineral Density in Women Characterized by a Homogeneous Lifestyle and High Parity. *J Clin Endocrinol Metab* (2005); 90; 8: 4536-41.
- [113] Gur A, Nas K, Cevik R, Sarac AJ, Ataoglu S, Karakoc M. Influence of number of pregnancies on bone mineral density in postmenopausal women of different age groups. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* (2003); 21; 4: 234-41.
- [114] Bauer DC, Browner WS, Cauley, JA, Orwoll ES, Scott JC, Black DM, Tao JL, Cummings SR, Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Factors Associated with Appendicular Bone Mass in Older Women. *Ann Intern Med* (1993); 118; 9: 657-65.
- [115] European Prospective Osteoporosis Study Group. Incidence of Vertebral Fracture in Europe: Results From the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Journal of Bone and Mineral Research* (2002); 17; 4: 716-24.

- [116] Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Jonsson B, Dawson A. Ten-year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. *Bone* (2002); 30;1: 251-8.
- [117] Cann CE, Genant HK, Kolb FO, Ettinger B. Quantitative computed tomography for prediction of vertebral fracture risk. *Bone* (1985); 6; 1: 1-7.
- [118] Grampp S, Genant HK, Mathur A, Lang P, Jergas M, Takada M, Glüer CC, Lu Y, Chavez M. Comparisons of Noninvasive Bone Mineral Measurements in Assessing Age-Related Loss, Fracture Discrimination, and Diagnostic Classification. *Journal of Bone and Mineral Research* (1997); 12; 5: 697-711.
- [119] Grampp S, Jergas M, Lang P, Steiner E, Fuerst T, Gluer CC, Mathur A, Genant HK. Quantitative CT assessment of the lumbar spine and radius in patients with osteoporosis. *American Journal of Roentgenology* (1996); 167; 1: 133-40.
- [120] Guglielmi G. Quantitative computed tomography (QCT) and dual X-ray absorptiometry (DXA) in the diagnosis of osteoporosis. *European Journal of Radiology* (1995); 20; 3: 185-7.
- [121] Banzer D, Andresen R, Möller G. A New Digital Morphometric Method for Assessment of Vertebral Fractures in Clinical Practice. *Osteologie* (2006); 15; 19.
- [122] Guglielmi G, Palmieri F, Placentino MG, D'Errico F, Stoppino LP. Assessment of osteoporotic vertebral fractures using specialized workflow software for 6-point morphometry. *European Journal of Radiology* (2009); 70; 1: 142-8.
- [123] Guglielmi G, Stoppino LP, Placentino MG, D'Errico F, Palmieri F. Reproducibility of a semi-automatic method for 6-point vertebral morphometry in a multi-centre trial. *European Journal of Radiology* (2009); 69; 1: 173-8.
- [124] Nothnagel AM. Computergestützte Auswertung von osteoporotischen Wirbelkörperdeformationen, Dissertation (2009). Band Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin.
- [125] Kanis JA, Black D, Cooper C, Dargent P, Dawson-Hughes B, De Laet C, Delmas P, Eisman J, Johnell O, Jonsson B, Melton L, Oden A, Papapoulos S, Pols H, Rizzoli R, Silman A, Tenenhouse, on behalf of the International Osteoporosis Foundation and the National Osteoporosis Foundation U.S.A.A. A New Approach to the Development of Assessment Guidelines for Osteoporosis. *Osteoporosis International* (2002); 13; 7: 527-36.

- [126] Ismail AA, Cooper C, Felsenberg D, Varlow J, Kanis JA, Silman, AJ, O'Neill TW and the European Vertebral Osteoporosis Study Group. Number and Type of Vertebral Deformities: Epidemiological Characteristics and Relation to Back Pain and Height Loss. *Osteoporosis International* (1999); 9; 3: 206-13.
- [127] Patel U, Skingle S, Campbell GA, Crisp AJ, Boyle IT. Clinical profile of acute vertebral compression fractures in osteoporosis. *Rheumatology* (1991); 30; 6: 418-21.
- [128] Andresen R, Radmer S, Banzer D. Bone mineral density and spongiosa architecture in correlation to vertebral body insufficiency fractures. *Acta Radiologica* (1998); 39; 5: 538-42.

8 Erklärung

„Ich, Jan Michael Banzer, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Computergestützte quantitative Morphometrie von osteoporotischen Wirbelkörperhöhenminderungen im Vergleich mit der Knochendichtemessung durch die quantitative Computertomographie (QCT)“* 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

9 Lebenslauf

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

10 Publikationsliste

Banzer, J; Möller, G; Schober, C.; Andresen, R. „Vergleich einer innovativen Methode zur morphometrischen Wirbelkörpererfassung (MorphoXpress®) mit der quantitativen Computertomographie - Ergebnisse einer retrospektiven Untersuchung mit 303 Patienten“, Osteologie/Osteology (2009); 18 (Suppl 1): S29

Banzer, J; Möller, G; Radmer, S.; Andresen, R. „Klassifizierung von osteoporotisch bedingten Wirbelkörperfrakturen mittels computergestützter quantitativer morphometrischer Wirbelkörpererfassung (MorphoXpress®)“, Osteologie/Osteology (2010); zur Veröffentlichung akzeptiert.

11 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. R. Andresen für die Überlassung des Themas dieser Dissertation.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. med. G. Möller und Frau K. Büttner für die unermüdliche Unterstützung bei der Einarbeitung in die MorphoXpress® - Software und die Hilfe bei der Erfassung der Patientendaten.

Den Kollegen Dr. med. G. Möller, Dr. med. C. Schober, Dr. med. S. Radmer und PD Dr. med. R. Andresen aus der Arbeitsgruppe danke ich für die kritische und fruchtbare Zusammenarbeit, ohne die wissenschaftliche Veröffentlichungen nicht möglich sind.

Nicht zuletzt danke ich meinem Vater für die Anregungen und Gespräche, die letztlich dazu führten, mein Interesse für die Osteoporoseforschung zu wecken.