

Aus dem
Charité Centrum für Diagnostische und interventionelle Radiologie und
Nuklearmedizin (CC6)
Institut für Radiologie Campus Charité Mitte
Direktor: Professor Dr. med. Bernd Hamm

Habilitationsschrift

Knochenqualitätsbestimmung mittels Computertomographie

Zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Dr. med. Gerd Diederichs
geboren am 25.03.1975 in Bremen

Eingereicht: August 2011
Dekanin: Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Prof. Dr. med. M. Breitenseher
2. Gutachter: Prof. Dr. med. T. Kahn

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung		4
Einleitung und Zielstellung		7
Quantifizierung der Knochenqualität zur Frakturprophylaxe		12
Densitometrie in der Osteoporose Diagnostik -	Publikation 1	12
CT- Knochenstrukturanalyse am Femur -	Publikation 2	16
CT- Knochenstrukturanalyse an der Wirbelsäule -	Publikation 3	19
CT- Knochenstrukturanalyse am Kalkaneus -	Publikation 4	21
CT- Knochenstrukturanalyse am Radius -	Publikation 5	23
Quantifizierung der Knochenqualität zur Frakturversorgung		26
Knochenqualitätsbestimmung am distalen Humerus -	Publikation 6	26
Knochenqualitätsbestimmung an der Skapula -	Publikation 7	30
Diskussion		32
CT- Knochenstrukturanalyse zur Frakturprophylaxe		32
CT- Knochenqualitätsanalyse zur Frakturversorgung		35
Literaturverzeichnis		37
Danksagung		42
Erklärung		43

Abkürzungen

BV/TV	Bone Volume (Knochenvolumen)/ Total Volume (Gesamtvolumen)
BMD	Bone Mineral Density (Knochendichte)
CT	Computertomographie
DISH	Diffuse Idiopathische Skelett- Hyperostose
DXA	Dual- Energie X-ray Absorptiometrie
GKV	Gesetzliche Krankenversicherungen
HR-MRT	High- Resolution MRT
HR-pQCT	High- Resolution periphere quantitative CT
μ CT	Mikro- Computertomographie
MDCT	Multi- Detector CT
μ m	Mikrometer
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
mSv	Milli- Sievert
QCT	quantitative CT
SNR	Signal- Noise- Ratio
Tb. Nb.	Trabecular number (Trabekelanzahl)
Tb. Sp.	Trabecular spacing (trabekulärer Abstand)
Tb. Th.	Trabecular thickness (trabekuläre Dicke)
UNO	United Nation Organisation
WHO	World Health Organisation

Zusammenfassung

Schlechte Knochenqualität durch Osteoporose führt nicht nur zu inadäquaten Frakturen sondern auch zu erschwerten Bedingungen der osteosynthetischen Versorgung. Aktuelle diagnostische Verfahren zur Abschätzung des Frakturrisikos sind unzureichend. Therapeutisch kann die Implantatverankerung in schwachen Knochen durch die Kenntnis der lokalen Knochenqualitätsverteilung verbessert werden.

Die vorliegenden Arbeiten haben sich zum Ziel gesetzt, 1) die CT-Knochenstrukturanalyse zur Diagnostik der Knochenqualität zu evaluieren und 2) die CT- Knochenqualitätsverteilung zur Verbesserung der Implantatverankerung zu nutzen.

Die Densitometrie als klinisches Standardverfahren in der Osteoporose- Diagnostik kann nicht alle Patienten mit erhöhtem Frakturrisiko detektieren. Nicht selten weisen Patienten typische osteoporotische Frakturen auf, obwohl deren Bone Mineral Density- Werte (BMD) im Normbereich liegen. Die Limitationen der Densitometrie mittels Dual- Energie X-ray Absorptiometrie (DXA) liegen unter anderem in der Messwertverfälschung durch dem Knochen benachbarte Strukturen und dem nicht ausreichenden Zusammenhang von Knochendichte und Belastbarkeit.

In der von uns durchgeführten klinischen Multicenter- Studie hat sich bei der Auswertung von 342 älteren Männern gezeigt, dass häufig eine Diffuse Idiopathische Skelett- Hyperostose (DISH- Syndrom) der Wirbelsäule besteht. Dadurch entstehende paraspinale Verkalkungen vermindern die Aussagekraft von DXA- und QCT- Messungen an der Lendenwirbelsäule (**Publikation 1**). Die BMD- Werte sind insbesondere bei ausgeprägtem DISH-Syndrom deutlich erhöht und suggerieren einen mechanisch kompetenten Knochen. Dies ist jedoch inadäquat, da DISH- Patienten häufiger osteoporosetypische Wirbelkörperfrakturen aufweisen.

Die Stabilität eines Knochens wird nicht nur durch seine Knochenmasse sondern auch durch seine Mikroarchitektur bestimmt, die allerdings in den üblichen densitometrischen Verfahren nicht erfasst werden kann. Die radiologische Vorhersage der Knochenfestigkeit könnte durch eine Kombination aus Parametern für Knochenmasse und für Knochenstruktur verbessert werden. Durch experimentelle Kadaverstudien an 15 intakten Ganzkörperpräparaten hat unsere Arbeitsgruppe in einem von der Elisabeth Bonhoff Stiftung geförderten Projekt in Zusammenarbeit mit der University of San Francisco (Kalifornien, USA) gezeigt, dass mittels der CT-Knochenstrukturanalyse der Vorhersagewert der Knochenstabilität deutlich verbessert werden kann (**Publikation 2-5**). Durch neue CT-Scanner mit höherer Auflösung können einzelne Knochenstrukturparameter mit guter Übereinstimmung zu Goldstandard-Verfahren an den klinisch relevanten Skelettabschnitten bestimmt werden. Die besten Ergebnisse der Stabilitätsabschätzung wurden bei einer Kombination aus BMD und Knochenstruktur erreicht. Dabei wird die Genauigkeit nur gering von der Höhe der Strahlendosis beeinflusst.

Im Falle einer eingetretenen osteoporotischen Fraktur erweist sich die osteosynthetische Versorgung oftmals als anspruchsvoll, da nur noch wenig suffizienter Knochen zur zuverlässigen Verankerung von Implantaten vorhanden ist. Die genaue Kenntnis der lokalen Verteilung von kortikalem und trabekulärem Knochen könnte die chirurgische Versorgung verbessern, da in geeignete Bereiche Schrauben gezielt verankert werden können.

Unsere Arbeitsgruppe hat diesbezüglich in Zusammenarbeit mit dem AO-Research Institut (Davos, Schweiz) in einer auf CT-Scans basierten 3D-Analyse von 25 distalen Kadaverhumeri die lokale Verteilung der Knochenqualität quantifiziert. Durch die großen regionalen Unterschiede konnten Erklärungen für klinisch beobachtete Versagensmuster von Implantaten und Empfehlungen für die Optimierung der Osteosynthese abgeleitet werden (**Publikation 6**). Außerdem wurden in einer weiteren Kadaverstudie anhand der Kortikalisverteilung der Skapula

unterschiedliche Szenarien entworfen, um glenoidale Prothesen bei Schultergelenksersatz optimal verankern zu können (**Publikation 7**).

Die Ergebnisse dieser Arbeiten zeigen, dass mittels hochaufgelösten CT- Techniken sowohl die Vorhersage der Knochenqualität verbessert als auch die lokale Knochenverteilung bei anatomisch komplexen Gelenken analysiert werden kann. Weitere klinische Studien sind notwendig um die CT- Strukturanalyse als diagnostisches Verfahren etablieren zu können.

Einleitung

Knochen besitzt die Eigenschaft, sich in Form und Größe mechanischen Belastungen anzupassen. Das durch Osteoklasten und Osteoblasten gesteuerte „Remodeling“ gewährleistet die mechanische Belastbarkeit des Skeletts. Bei hohen Krafteinwirkungen wird die innere Architektur und die äußere Form des betroffenen Knochens individuell verändert und es kommt zu einer Vermehrung der Knochenmasse (1). Fehlt Beanspruchung, so nehmen Masse und Festigkeit ab und der Knochen wird instabil und brüchig.

Unterschiedliche Pathologien beeinflussen den Knochenmetabolismus. Aus epidemiologischen, demographischen und gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten ist die Osteoporose die wichtigste Erkrankung dieser Gruppe. Die Osteoporose stellt die häufigste Knochenerkrankung im höheren Lebensalter dar und betrifft 30% aller postmenopausalen Frauen. In Deutschland liegt bei jedem 10. älteren Menschen ein Wirbelkörperbruch vor (2). Nicht nur signifikante Einschränkungen der Lebensqualität und der Mobilität sind die unmittelbare Folge (3-5), sondern auch die Mortalität ist nach osteoporotischen Wirbelfrakturen deutlich erhöht (6, 7). Im Falle von Hüftfrakturen sterben bis zu ein Drittel der Patienten im Folgejahr (8). Da generell die Frakturwahrscheinlichkeit exponentiell mit höherem Lebensalter ansteigt, ist entsprechend des demographischen Wandels in Industrieländern mit einer deutlichen Zunahme dieser Problematik zu rechnen. Die Inzidenz von mit Osteoporose assoziierten Schenkelhalsfrakturen steigt um jährlich 1-3% (9).

Die mit der Krankheit und ihren Folgeschäden zusammenhängenden Kosten für das Gesundheitswesen sind enorm. Nach einer Auswertung des statistischen Bundesamtes betragen 2004 in Deutschland die osteoporosebedingten Kosten 1.399 Mio. €, was 1,2% der Gesamtkosten der GKV ausmacht. Durch die hohe Inzidenz und die wirtschaftlichen Konsequenzen wurde die Osteoporose von der UNO und der WHO unter die 10 ökonomisch bedeutsamsten Volkskrankheiten des 21. Jahrhunderts eingestuft.

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch einen Verlust an Knochenmasse und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur charakterisiert ist, was zu einem erhöhten Frakturrisiko führt (10). Die am weitesten verbreitete klinische Standarddiagnostik der Osteoporose ist eine Messung der Knochendichte (BMD) mittels Dual- Energie X-ray Absorptiometrie (DXA). Ein erniedrigter BMD gilt als valider Risikofaktor für Knochenbrüche. Nach einer WHO Definition liegt eine Osteoporose dann vor, wenn der BMD in einer DXA- Messung an der Lendenwirbelsäule oder am proximalen Femur um mehr als -2,5 Standardabweichungen vom Mittelwert einer 30-jährigen Frau abweicht (11). Alternativ können auch andere densitometrische Verfahren wie zum Beispiel die quantitative Computer- Tomographie (QCT) durchgeführt werden (12-14). Unabhängig vom verwendeten Verfahren wird der BMD generell zur Abschätzung des Frakturrisikos und zum Therapie- Monitoring verwendet.

In Bezug auf die Standarddiagnostik zur Quantifizierung der Frakturgefahr mittels DXA ergibt sich allerdings eine beträchtliche diagnostische Lücke. Der BMD erfasst nur die Knochenmasse, wodurch die Differenzierbarkeit von Patienten mit und ohne Wirbelkörperfrakturen ungenau sein kann (15-18). Meßmethoden, die neben dem BMD auch Knochenstrukturparameter in die Beurteilung der Knochenqualität einbeziehen, können den Vorhersagewert der biomechanischen Belastbarkeit eines Knochens erhöhen und die Sensitivität des Frakturrisikos verbessern (19-24). Allerdings gibt es zum jetzigen Zeitpunkt es noch kein messtechnisches Verfahren mit breiter Verfügbarkeit, mit dem die Knochendichte und die dreidimensionale Knochenstruktur parallel quantifiziert werden können.

Das Ziel der Knochenstrukturanalyse ist die Quantifizierung der trabekulären Knochenstruktur anhand der Standardparameter Knochenvolumen/Gesamtvolumen (BV/TV), Trabekelanzahl (Tb. Nb.), trabekulärer Abstand (Tb. Sp.) und trabekuläre Dicke (Tb. Th)

(Abbildung 1) (38). Zusätzlich zur 3D- Knochenstrukturanalyse kann die 2D- Knochentextur aus Einzelschichten quantifiziert werden, wofür eine Vielzahl an Parametern mit unterschiedlicher Komplexität zur Verfügung stehen.

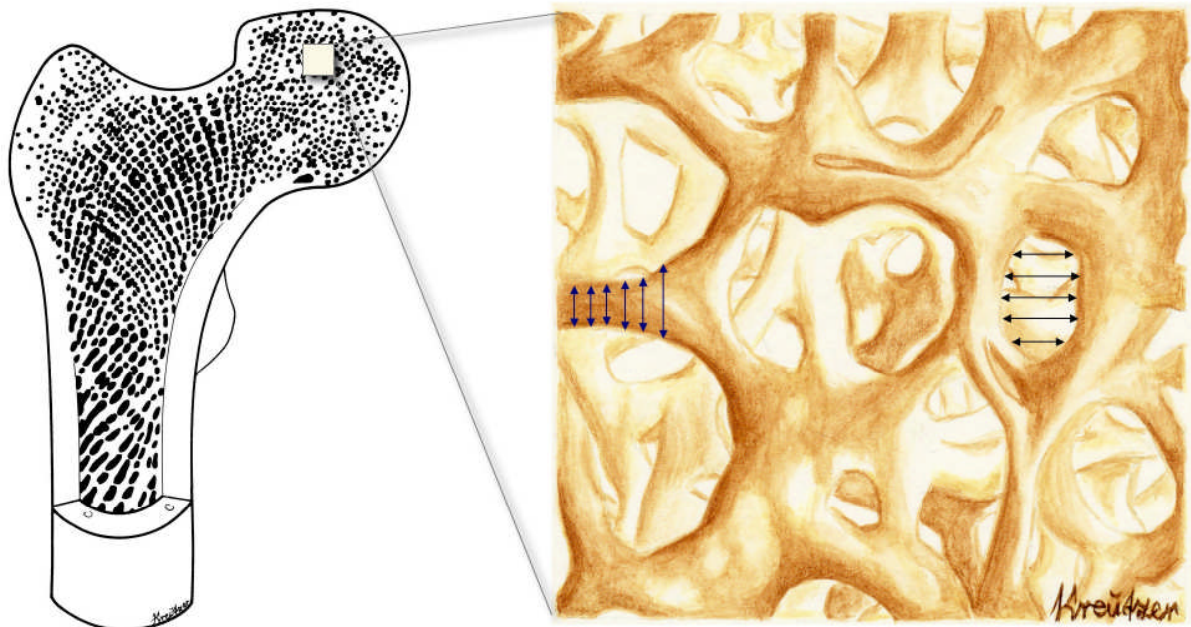


Abbildung 1: Schema der Knochenstruktur des proximalen Femur. Die Vergrößerung des Trabekelwerkes aus dem Femurkopf veranschaulicht beispielhaft zwei Standard- Strukturparameter. Die blauen vertikalen Pfeile zeigen die trabekuläre Dicke (*trabecular thickness; Tb. Th*), die schwarzen horizontalen Pfeile die Breite der intertrabekulären Poren (*trabecular separation; Tb. Sp*). (Quelle: Eigener Entwurf, Zeichnung Frau Kreutzer, Charité Campus Mitte)

Die Problematik der exakten Quantifizierbarkeit der Knochenstruktur liegt in technischen Limitationen der klinisch anwendbaren Verfahren begründet, wobei das Hauptproblem die erforderliche Ortsauflösung darstellt. Normale Knochentrabekel weisen einen Durchmesser von 100-400 μm auf und sind durch 200-2000 μm messende Poren getrennt. Das Goldstandard- Verfahren zur Knochenstrukturanalyse ist die Mikro- Computertomographie (μCT), mit der eine isotrope räumliche Auflösung von 5 μm erreicht wird. Damit weist die μCT eine ausreichende Ortsauflösung zur Bildgebung der komplexen Knochenstruktur auf, der Nachteil des Verfahrens ist allerdings, dass lediglich *in vitro* Analysen von Knochenbiopsien möglich sind, wodurch nicht- invasive Auswertungen am Patienten nicht praktikabel sind.

Klinisch anwendbare *in vivo* Verfahren umfassen neben der Projektionsradiographie als zweidimensionale Technik vor allem dreidimensionale Schnittbildverfahren wie die High-Resolution- Magnetresonanztomographie (HR-MRT), Multi- Detector- Computertomographie (MDCT) und High- Resolution- Peripheral- Quantitative- Computertomographie (HR-pQCT).

Insbesondere die MDCT bietet sich als schnelles und weit verbreitetes Verfahren in der klinischen Routine an, ist jedoch durch die zum μ CT geringere Ortsauflösung und höhere Schichtdicke eingeschränkt (39, 40). Mit der Entwicklung von Computertomographen neuester Generation hat sich die Auflösung deutlich verbessert und erreicht mit einer Pixelgröße von fast 200 μ m den oberen Durchmesser von Trabekeln. Einzelne kleine Trabekel können nicht abgebildet werden, erste *in vitro* Ergebnisse von Kadaverstudien zeigen jedoch hohe Korrelationen von im MDCT ausgewerteten Knochenstrukturparametern mit der biomechanischen Belastbarkeit (23, 41-43) und eine gute Übereinstimmung mit Goldstandard- Verfahren (41, 44, 45). Durch eine Kombination von BMD mit Knochenstrukturparametern kann die Abschätzung der Knochenqualität deutlich verbessert werden (22, 42). Die Übertragbarkeit von *in vitro* Studien an dissezierten Knochenproben auf *in vivo* akquirierte Auswertungen ist allerdings nur eingeschränkt möglich, da in der klinischen Diagnostik insbesondere Weichteilartefakte die Genauigkeit der Knochenstrukturanalyse beeinträchtigen (46). Da die Genauigkeit der CT- Strukturanalyse ausschlaggebend für deren Aussagekraft ist, sind Studien notwendig, die ein *in vivo* Setup simulieren und gleichzeitig einen Vergleich mit Goldstandard- Verfahren gewährleisten.

Neben der klinischen Problematik der optimalen Quantifizierbarkeit des Frakturrisikos im Rahmen der Osteoporose- Diagnostik ergibt sich aus traumatologischer Sicht auch die Schwierigkeit der chirurgischen Versorgung von osteoporotischem Knochen im Falle einer

eingetretenen Fraktur. Die verminderte Knochenqualität erhöht nicht nur die Frakturgefahr, sondern erschwert auch die Implantatverankerung. Dadurch sind zum Beispiel am Humerus schlechte postoperative Ergebnisse häufig (25). Der BMD korreliert stark mit der Ausrisskraft von Schrauben und kann die Stabilität eines Implantat- Knochen- Konstruktes vorhersagen (26-31). Somit könnte die lokale Evaluierung der Knochenqualität nicht nur Einfluss auf die therapeutischen Entscheidungen im Falle einer Fraktur haben, sondern auch operative Techniken beeinflussen und zur Entwicklung von osteoporosespezifischen Implantaten beitragen (32).

Die Optimierung der CT gestützten Analyse der Knochenqualität war Hauptziel der im Folgenden vorgestellten Arbeiten.

- Die erste Arbeit zur Osteoporose Diagnostik analysiert in einer klinischen Multicenter-Studie die diagnostische Wertigkeit von BMD Messungen mittels DXA und QCT bei älteren Männern mit und ohne DISH- Syndrom (**Publikation 1**).
- Die weiteren Arbeiten zur Osteoporose- Diagnostik quantifizieren die Genauigkeit der CT- Knochenstrukturanalyse im Rahmen von experimentellen Kadaverstudien und simulieren „in vivo“ Setups an klinisch relevanten Skelettabschnitten (**Publikation 2-5**).
- Die traumatologischen Arbeiten umfassen CT- Analysen der ortsspezifischen Knochenqualität am distalen Humerus (**Publikation 6**) und am Glenoid (**Publikation 7**) um regionale Unterschiede aufzudecken und dadurch die Implantatverankerung zu optimieren.

Densitometrie in der Osteoporose- Diagnostik

Die Standarddiagnostik zur Quantifizierung der Knochenfestigkeit des mittels DXA gemessenen BMD ist ungenau (15-18). Viele Patienten bekommen osteoporotische Frakturen, obwohl deren Messwerte oberhalb der von der WHO definierten Grenze liegen (33). Die Festigkeit eines Knochens gegenüber mechanischer Belastung wird nicht alleine durch die Knochendichte gewährleistet, sondern auch durch weitere Faktoren, die aber im BMD-Messwert nicht enthalten sind (34). Insbesondere die Mikroarchitektur des trabekulären Knochens trägt substantiell zur Knochenqualität bei (35, 36), kann jedoch mittels densitometrischer Verfahren nicht erfasst werden (37). Aus mechanischer Sichtweise ist ein Knochen mit einer Straßenbrücke vergleichbar, deren Festigkeit und dauerhafte Belastbarkeit nicht nur durch Eigenschaft und Menge des verwendeten Materials bestimmt wird, sondern auch durch deren Anordnung und Ausrichtung. Bei der Osteoporose liegt nicht nur eine Verminderung der Knochendichte vor, sondern auch eine Beeinträchtigung der Knochenstruktur und -geometrie, die sich in einer mechanisch inkompetenten Mikroarchitektur äußern kann. Die Problematik der DXA- Standarddiagnostik besteht darin, dass die Knochendichte im klinischen Alltag durch allseits verfügbare DXA- oder QCT-Geräte problemlos gemessen werden kann, der ermittelte BMD allerdings nur unvollständig die Knochenqualität erfasst, da Parameter über die Knochenstruktur nicht enthalten sind.

Außerdem ist die BMD- Messung anfällig gegenüber weiteren Fehlerquellen, da paraossale Strukturen im Strahlengang ebenfalls zum Messwert beitragen. Deswegen können unter anderem Aortenalk und Spondylophyten den BMD deutlich verfälschen. In einer prospektiven Multicenter- Studie (*MrOS Study*) konnten wir zeigen, dass die Verknöcherungen des paravertebralen Bandapparates bei Vorliegen eines DISH-Syndroms zu ungenauen BMD- Messungen führen (**Publikation 1**). Bei 342 Männern, die älter als 65 Jahre waren, wurden seitliche Röntgen- Aufnahmen der Wirbelsäule in Bezug auf prävalente Wirbelkörperfrakturen und das Vorliegen von DISH untersucht, sowie BMD Messungen der

Lendenwirbelsäule mittels DXA und QCT ausgewertet. 52% der Studienteilnehmer wiesen ein DISH- Syndrom auf, wobei in dieser Gruppe häufiger Wirbelkörperfrakturen bestanden (28% vs. 20%). Allerdings waren bei Vorliegen von lumbalen Ossifikationen die mittels beider densitometrischer Verfahren ermittelten Dichtewerte der Lendenwirbelkörper signifikant höher. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass bei Vorliegen von DISH der an der Wirbelsäule gemessene BMD- Wert nicht zuverlässig zur Abschätzung des Frakturrisikos genutzt werden kann.

Publikation 1

Diederichs G, Engelken F, Marshall LM, Peters K, Black DM, Issever AS, Barrett-Connor E,
Orwoll E, Hamm B, Link TM;

Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Diffuse idiopathic skeletal
hyperostosis (DISH): relation to vertebral fractures and bone density.

Osteoporos Int. 2011 Jun;22(6):1789-97.

PMID: 20882271

CT- Knochenstrukturanalyse - Eigene Arbeiten

Im Folgenden werden vier experimentelle Arbeiten vorgestellt, die zum Ziel hatten, Techniken der CT- Knochenstrukturanalyse - akquiriert an 15 menschlichen Ganzkörper-Präparaten - mittels Computertomographen der neuesten Generation im Vergleich zu Goldstandard- Verfahren zu testen. Die einzelnen Teilprojekte unterscheiden sich vor allem durch die unterschiedlichen getesteten Knochenareale. Ausgewählt wurden die für die Osteoporose- Diagnostik relevantesten Skelettabschnitte. Jeweils ein Projekt wurde am Femur (**Publikation 2**), an der Lendenwirbelsäule (**Publikation 3**), am Kalkaneus (**Publikation 4**) und am Radius (**Publikation 5**) durchgeführt. Außerdem sollten jeweils verschiedene CT- Untersuchungsprotokolle mit variierender Strahlendosis getestet werden. Zur Auswertung der trabekulären Architektur kamen neben 3D- Standardparametern für Knochenstruktur auch alternative Verfahren der 2D- Knochentextur zur Anwendung. Die Genauigkeit der mittels CT akquirierten Parameter wurden in allen Fällen nach Dissektion der Präparate im Vergleich zu μ CT und HR-pQCT quantifiziert und der Vorhersagewert der biomechanischen Festigkeit der getesteten Knochen ermittelt.

Die Arbeiten sind aus einem Kooperationsprojekt zwischen dem Institut für Radiologie Charité Campus Mitte, dem Department of Radiology and Biomedical Imaging der University of San Francisco und dem Department of Biomechanical Testing des AO- Research Instituts Davos entstanden und sind durch eine Forschungsförderung der Elsbeth Bonhoff Stiftung unterstützt worden. Die CT- Bildgebung der Körperspender und die Dissektion der Knochenpräparate erfolgte an der Berliner Charité, die Re-Scans der Proben mittels Goldstandard- Verfahren und die Bildauswertung wurde an der University of San Francisco durchgeführt und die biomechanische Testung der Knochen wurde vom AO- Research Institut in Davos vorgenommen.

CT- Knochenstrukturanalyse am Femur

Da der Knochenabbau bei Osteoporose heterogen im Körperskelett stattfindet (47) zielt die Osteoporose- Diagnostik generell darauf ab, Knochenqualitätsmessungen unmittelbar an den frakturgefährdeten Knochen durchzuführen. Dies sind vor allem das proximale Femur, die Lendenwirbelsäule und der distale Radius (48). Die ortsspezifische Problematik der CT- Knochenstrukturanalyse an der Hüfte ergibt sich ähnlich wie an der Wirbelsäule aus dem umgebenden Weichteilmantel des Stammskeletts, wodurch Röntgenstrahlen abgeschwächt werden und Weichteilartefakte sowie ein schlechteres Signal-zu-Rausch Verhältnis (SNR) die Genauigkeit der Strukturanalyse vermindern (46). Aus diesem Grund gelten hochaufgelöste CT- Scans mit dem Ziel der optimalen Detailerkennbarkeit am Körperstamm als ungenauer im Vergleich zu peripheren Skelettabschnitten. Der Vorteil der Kombination von BMD und Knochenstruktur zur Verbesserung der Knochenqualitätsabschätzung am Femur konnte *in vitro* an Knochenproben bereits gezeigt werden (42, 45, 49), klinische Studien konnten dies jedoch nicht bestätigen (50).

Im Rahmen der durchgeführten Arbeit der vorliegenden Habilitationsschrift konnte erstmals gezeigt werden, dass die trabekuläre Knochenstruktur des Femurkopfes mittels hoch aufgelöstem 64- Zeilen MDCT gemessen werden kann (**Publikation 2**). Unter klinisch

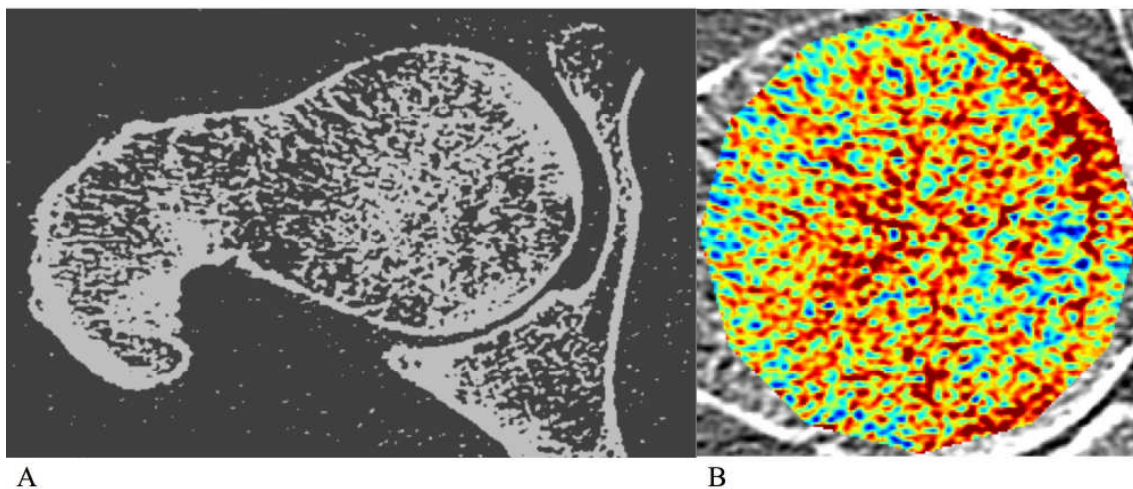


Abbildung 2: Exemplarisches axiales, binarisiertes CT Bild der Knochenstruktur des proximalen Femur (A). Detektion der trabekulären Knochenstruktur im Auswertungsbereich durch 2D- Texturanalyse (Quelle: eigene Bilder).

praktikablen Bedingungen innerhalb eines „in vivo“ Testaufbaus wurde eine Auflösung von 273 x 273 μm erreicht. Dabei wurde Wert darauf gelegt, intakte Körperspender zu scannen, um den Weichteilmantel als Einflussfaktor bewusst bestehen zu lassen. Zum Vergleich mit einem Goldstandardverfahren wurden die Kadaverknochen reseziert und im HR-pQCT mit einer Auflösung von 82 μm erneut gescannt. Nach Koregistrierung der Auswertungsbereiche der CT- und HR-pQCT- Bilder wurde mittels softwaregestützter Auswertung die Knochenstruktur quantifiziert (**Abbildung 2**). Es ergaben sich signifikante und hohe Korrelationen für den Großteil der Struktur- ($r=0.53-0.87$) und der Texturparameter (bis $r=0.86$); lediglich die trabekuläre Dicke konnte nicht präzise ermittelt werden ($r=0.23$). Die Korrelationen variierten nur geringfügig bei unterschiedlichen Untersuchungsprotokollen.

Publikation 2

Diederichs G, Link TM, Kentenich M, Huber M, Majumdar S, Burkhard A, Rogalla P,
Issever A.

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

Calcif Tissue int. 2008 Nov;83(5):332-41.

PMID: 18855036

CT- Knochenstrukturanalyse an der Wirbelsäule

Die häufigsten osteoporotischen Frakturen sind Wirbelkörperfrakturen, wodurch die Wirbelsäule das bedeutendste Zielgebiet für die Knochenqualitätsmessung darstellt. Allerdings ist die CT- Knochenstrukturanalyse vergleichbar den Messungen an der Hüfte technisch limitiert, da die Wirbelsäule durch den breiten Weichteilmantel des Torso umgeben wird, der zu Aufhärungsartefakten und einem schlechtem SNR führt. Andere Arbeiten konnten bereits zeigen, dass die trabekuläre Knochenstruktur unter *in vitro* Bedingungen an resezierten Knochenproben mittels CT- Scans möglich ist (22, 23, 51). Erste klinische Studien deuten darauf hin, dass die Auflösung von aktuellen CT- Scannern offenbar ausreicht, um durch MDCT- Strukturanalyse zwischen Frauen mit und ohne osteoporotische Frakturen differenzieren zu können (21) sowie therapeutische Effekte antiosteoporotischer Therapien zu messen (52). Allerdings blieb unklar, ob das, was als Knochenstruktur ausgewertet wird, auch wirklich den definierten Strukturparametern entspricht. Ziel des Wirbelsäulenprojektes unserer Arbeitsgruppe war die Quantifizierung der trabekulären Knochenstruktur an intakten Körperspendern mittels MDCT und die Ergebnisse im Vergleich zu μ CT als Goldstandard-Verfahren zu verifizieren (**Publikation 3**). Es konnte gezeigt werden, dass I) einzelne Strukturparameter mit moderaten Korrelationen zum μ CT messbar sind (range, $r= 0.19-0.86$), obwohl die Technik durch die Ortsauflösung und die relativ hohe SNR eingeschränkt ist, und dass II) insbesondere die Kombination von BMD mit Texturparametern die biomechanische Belastbarkeit besser quantifiziert als der BMD allein. Im Vergleich zum Femur ist die CT-Strukturanalyse an der LWS jedoch unzuverlässiger, was wahrscheinlich auf die ausgeprägtere Osteoporose an der Wirbelsäule und die Weichteilartefakte zurückzuführen ist.

Publikation 3

Issever A, Link TM, Kentenich M, Burkhard A, Huber M, Majumdar S, Rogalla P,
Diederichs G.

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

J Bone Miner Res. 2009 Sep;24(9):1628-37.

PMID: 19338434

CT- Knochenstrukturanalyse am Kalkaneus

Der Kalkaneus ist aus technischer Sicht der ideale Ort zur CT- Knochenstrukturmessung, da der Knochen aus dichtem Trabekelwerk besteht, der Fuß kaum von artefaktgebenden Weichteilen umgeben ist und außerdem eine große Distanz zum Körperstamm aufweist, wodurch die Strahlenexposition ein weniger relevantes Problem darstellt. Außerdem kann der Patient eine angenehme Rückenlage einnehmen, wodurch weniger Bewegungsartefakte zu erwarten sind. An resezierten Proben von Kalkanei ermittelte CT- Strukturparameter weisen hohe Korrelationen zu Goldstandard- Verfahren auf (53), und können sowohl *in vitro* als auch *in vivo* zwischen Individuen mit und ohne Wirbelkörperfrakturen unterscheiden (44, 54). Unsere Arbeitsgruppe konnte in Rahmen eines experimentellen „in vivo“ Setup zeigen, dass die mittels CT akquirierten Struktur- und Texturparameter, sowohl teilweise hohe Korrelationen zu den gleichen, im μ CT ermittelten Standardparametern aufweisen (range, $R^2=0.19-0.65$), als auch die biomechanische Belastbarkeit vorhersagen können (**Publikation 4**). Durch das vergleichsweise kleine Scanobjekt konnte eine Ortsauflösung von 208 μ m erreicht und ein klinisch anwendbares Auswertungsverfahren der Knochenstruktur entwickelt werden. Multivariate Regressionsanalysen ergaben, dass die Kombination von BMD mit einem weiteren Struktur- oder Texturparameter dabei präziser die Stabilität vorhersagt (range, 63-86%) als der BMD oder einzelne Strukturparameter alleine (range, 25-63%). Durch den geringen Weichteilfehler am Kalkaneus ergaben Niedrigdosis- Protokolle einen nur diskreten Präzisionsverlust, was insbesondere für Wiederholungsmessungen im Rahmen von Therapie-Monitoring bedeutsam wäre.

Publikation 4

Diederichs G, Link TM, Kentenich M, Burkhard A, Huber M, Majumdar S, Rogalla P,
Issever A.

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

Bone. 2009 May;44(5):976-83.

PMID: 19442610

CT- Knochenstrukturanalyse am Radius

Die distale Radiusfraktur ist eine typische osteoporotische Fraktur (55-57) und kommt in der Gruppe der peripheren Frakturen am häufigsten vor (2). DXA- BMD Messungen am distalen Radius zählen zu den standardisierten diagnostischen Routineverfahren mit hohem Evidenzgrad, alternativ sind auch pQCT und andere Verfahren der Densitometrie möglich (48). In wenigen Zentren ist mittlerweile auch die hochaufgelöste Knochenstrukturanalyse *in vivo* mittels HR- pQCT möglich, wodurch wertvolle Informationen über die Veränderungen der Mikroarchitektur des Knochens im Rahmen von Osteoporose bzw. Therapie- Monitoring gewonnen werden konnten (58-62). Allerdings ist die Präsenz von HR- pQCT Geräten durch die hohen Anschaffungskosten auf wenige Standorte beschränkt, weswegen eine Strukturanalyse mittels breit verfügbarer CT- Geräte erstrebenswert wäre. Vergleichbar den oben aufgeführten Messungen am Kalkaneus bietet sich ebenfalls der distale Radius zur CT- Knochenstrukturanalyse an, da der metaphysäre Anteil fast ausschließlich aus trabekulärem Knochen besteht und das Handgelenk im Vergleich zum Torso von einem nur geringen Weichteilmantel umgeben ist.

Bei CT- Geräten der neuesten Generation ergeben sich durch technische Weiterentwicklungen unterschiedliche Vorteile für die Strukturanalyse. Für eine optimale Detailauflösung ist die Ortsauflösung in der x-y Ebene ausschlaggebend, die durch die Gerätegeometrie, die Größe des Scanfildes und die Rekonstruktionsmatrix bestimmt wird. Die Präzision von dreidimensionalen Volumenblocks wird durch die longitudinale Auflösung in der z- Ebene bestimmt, die insbesondere von der Detektorgröße und dem Rekonstruktionsintervall abhängig ist. Nach Einführung des 320- Zeilen CT sind außerdem Vorteile durch den Volumenscan zu erwarten, da ein Objekt von maximal 16 cm Länge durch lediglich eine Rotation gescannt werden kann. Erste experimentelle und klinische Studien zeigen eine sehr gute Reproduzierbarkeit der CT- Knochenstrukturanalyse mittels Volumen- CT (63-65), allerdings wurden bisher keine Vergleiche zu Goldstandard- Verfahren durchgeführt. Im

Vergleich zum Standard- Spiral- Modus der bisherigen 16- bis 64- Zeilen CTs ist keine Dateninterpolation von benachbarten Schichten zur Generierung von axialen Aufnahmen notwendig, wodurch Verbesserungen der Präzision im Vergleich zu Goldstandard- Verfahren zu erwarten wären. Unsere Arbeitsgruppe konnte jedoch zeigen, dass 64- Zeilen und 320- Zeilen- CT gleich hohe Korrelationen der Knochenstrukturparameter gemessen am distalen Radius im Vergleich zum HR-pQCT als Goldstandard aufweisen (range, $r= 0.55 - 0.96$) (**Publikation 5**). Die überwiegende Anzahl der Parameter wies keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden CT- Geräten auf. Bezüglich der Scanparameter war abgesehen vom unterschiedlichen Scanmodus (Volumen- vs. Spiral- CT) lediglich das Inkrement gering unterschiedlich (64- Zeilen CT: 300 μm vs. 320- Zeilen CT: 250 μm); bei beiden Geräten wurde eine Ortsauflösung von 234 μm und eine Schichtdicke von 500 μm verwendet. Insgesamt kann geschlussfolgert werden, dass sowohl 64- Zeilen als auch 320- Zeilen- CT gleich gut zur Knochenstrukturanalyse am distalen Radius geeignet sind.

Publikation 5

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

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

Eur Radiol. 2010 Feb;20(2):458-68.

PMID: 19711081

Quantifizierung der Knochenqualität zur Frakturversorgung

Die Knochenqualität ist nicht nur ausschlaggebend für die Vermeidung von Frakturen sondern auch für die chirurgische Therapie im Falle einer eingetretenen Fraktur. Frakturen bei jungen Patienten mit guter Knochenqualität können problemlos osteosynthetisch versorgt werden und weisen in der Regel gute postoperative Ergebnisse auf. Osteoporotische Frakturen bei älteren Patienten gelten jedoch als Problemfrakturen mit vergleichsweise hohen Komplikationsraten. Die Stabilität einer Knochen- Implantat- Verbindung ist Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Osteosynthese. Insbesondere in biomechanischen Kadaverstudien wurde festgestellt, dass die Belastbarkeit eines Implantates durch die BMD mitbestimmt wird (26-29, 66). Das Implantatversagen durch Schraubenausriss wird vor allem durch geringe Kortikalisdicken und verminderte Dichte des trabekulären Knochens begünstigt (30, 31). Dabei kann innerhalb eines metaphysären Knochens die lokale Knochenqualität stark variieren und Areale mit dicker Kortikalis und dichtem trabekulären Knochen anderen Zonen mit fast fehlender Knochensubstanz gegenüber stehen. Unterschiedliche anatomisch-morphologische Studien wurden durchgeführt, um die Heterogenität der lokalen Knochenqualität zu quantifizieren und durch Anpassung der chirurgischen Technik oder durch Entwicklung von neuen Implantaten ausnutzen zu können (67-72). Auf der anderen Seite haben neue biomechanische Konzepte insbesondere in den letzten Jahren zur Entwicklung von speziellen Osteoporose- Implantaten geführt, die durch neuartige Verankerungsprinzipien der schlechten Knochenqualität Rechnung tragen (73-75).

Knochenqualitätsbestimmung am distalen Humerus

Humerusfrakturen geriatrischer Patienten gelten als typische osteoporotische Frakturen. Die therapeutischen Optionen sind sowohl bei proximalen als auch bei distalen Humerusfrakturen häufig durch multiple Fragmente und schlechte Knochenqualität eingeschränkt. Mehrere CT-Studien haben am proximalen Humerus die Varianz der Knochenqualität gezeigt (67-70), die

häufig zum Versagen einer Osteosynthese beiträgt und präoperativ die Implantatwahl beeinflussen kann (76, 77). Auch distale Humerusfrakturen nehmen im Rahmen der Überalterung der Bevölkerung deutlich zu (78, 79) und stellen wegen mangelnder Knochenqualität Problemfrakturen mit häufig unbefriedigendem funktionellen Ergebnis dar (80-83). Ein Implantatversagen entsteht dabei typischerweise durch metaphysären Schraubenausriss (84) und wird an der lateralen Säule häufiger beobachtet (85). Neben biomechanischen Gründen wurde von unserer Arbeitsgruppe postuliert, dass interregionale Unterschiede der Knochenqualität zu diesem Versagensmuster beitragen (**Abbildung 3**). Somit könnte eine Analyse der dreidimensionalen Verteilung der Knocheneigenschaften am distalen Humerus dazu beitragen, im Rahmen der operativen Versorgung Regionen mit kräftigerer Knochenstruktur besser ausnutzen zu können sowie neue Implantate entsprechend anzupassen. Unsere Arbeitsgruppe konnte in einer in der pQCT an 25 distalen Kadaverhumeri durchgeführten Studien zeigen, dass substantielle Unterschiede in der regionalen Verteilung der Knochendichte und der Kortikalisdicke bestehen (**Publikation 6**).

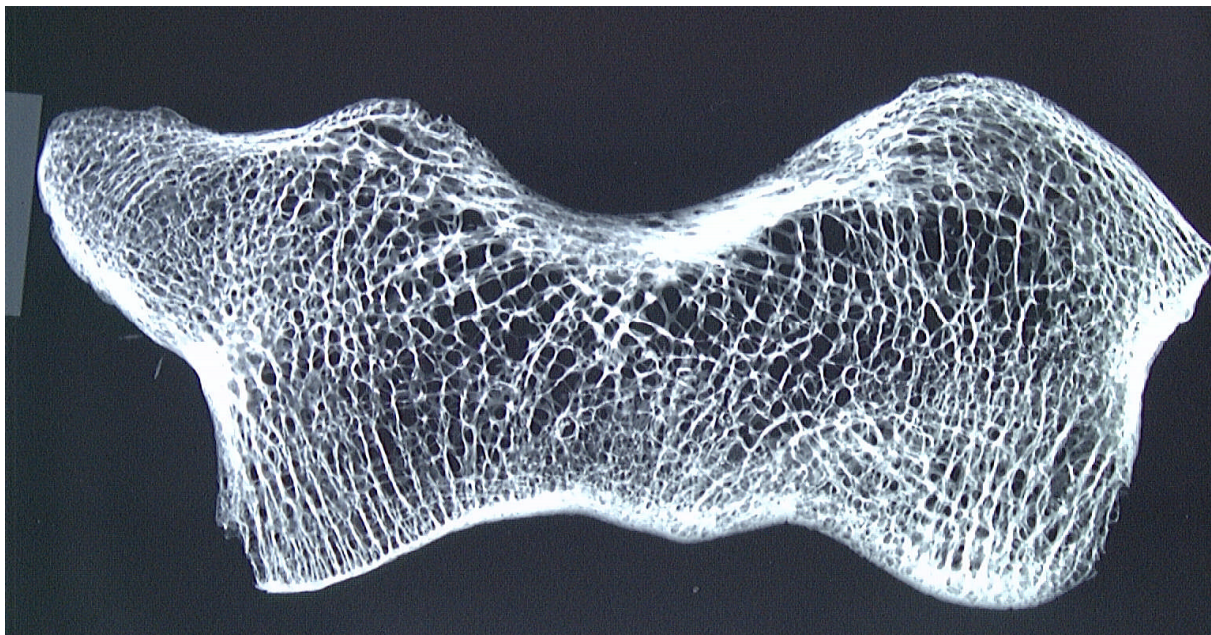


Abbildung 3: Makroradiographisches Bild einer Knochenscheibe des distalen Humerus zur Veranschaulichung der regionalen Verteilung des trabekulären und kortikalen Knochens (Quelle: eigenes Bild).

Die ulnare Säule wies sowohl höhere Knochendichtewerte als auch größere Kortikalisdurchmesser auf. Die trabekuläre Knochendichte war am Capitulum am niedrigsten und anteriore Regionen waren generell dichter als posteriore Regionen. Daraus kann geschlossen werden, dass das klinisch beobachtete Implantatversagen zumindest teilweise durch die lokale Knochenarchitektur zu erklären ist. Neben biomechanischen Vorteilen würde die Knochenqualitätsverteilung die Verwendung einer 90° konfigurierten Doppelplattenosteosynthese mit Verwendung von möglichst langen Schrauben favorisieren, da die stärkeren Knochenareale besser ausgenutzt werden würden.

Publikation 6

Diederichs G, Issever AS, Link B, Greiner S, Korner J

Three-dimensional distribution of trabecular bone density and cortical thickness in the distal humerus.

J Shoulder Elbow Surg. 2009 May-Jun;18(3):399-407.

PMID: 19208485

Knochenqualitätsbestimmung an der Skapula

Eine ähnliche Problematik ergibt sich bei der Implantation von Schulterprothesen bei älteren Patienten mit höhergradiger Omarthrose. Durch das fortgeschrittene Lebensalter, schmerzbedingter Immobilisation und degenerative Veränderungen besteht häufig ein Verlust an trabekulärer und kortikaler Knochensubstanz. Dadurch wird insbesondere die Verankerung der glenoidalen Prothesenkomponente schwierig und führt häufig zu einem sekundären Implantatversagen durch Lockerung der Schrauben (86-89). Durch die komplexe Anatomie des Glenoids und der Skapula ist die feste Verankerung der Schrauben erschwert, da aus klinischer Erfahrung sowohl Bereiche adäquater als auch schlechter Knochenqualität bestehen - unklar ist, wie die regionale Verteilung der Knochenqualität in der Skapula ist, und welche Schraubenlänge gewählt werden muss, um geeignete Bereiche zu erreichen. Unsere Arbeitsgruppe hat in einer CT- Studie an 12 Kadaver- Schultern die Kortikalisdicken der Skapula ausgewertet und unterschiedliche Szenarien für die optimale Schraubenkonfiguration zur Fixierung der glenoidalen Komponente entwickelt (**Publikation 7**). Zunächst wurden die CT- Rohdaten dreidimensional rekonstruiert und die Kortikalisdicken farbig markiert. Danach wurden in einer Computersimulation virtuelle Glenoidprothesen optimal nach den Anforderungen der unterschiedlichen Szenarien angepasst und deren Abmessungen quantifiziert. Dadurch wurden die Areale mit vorteilhaften Kortikalisdicken detektiert und anhand der Knochenmorphologie Empfehlungen über die optimale Schraubenkonfiguration gegeben. Ob dadurch eine stabilere Implantat- Knochen- Verbindung erreicht wird, muss durch biomechanische und klinische Studien bewiesen werden.

Publikation 7

Distefano JG, Park AY, Nguyen TQ, Diederichs G, Buckley JM, Montgomery WH 3rd.

Optimal screw placement for base plate fixation in reverse total shoulder arthroplasty.

J Shoulder Elbow Surg. 2011 Mar;20(3):467-76.

PMID: 20926311

Diskussion

CT- Knochenstrukturanalyse - Frakturprophylaxe

Die aktuellen klinischen Verfahren zur Vorhersage der Frakturgefahr im Rahmen der klinischen Standarddiagnostik weisen unterschiedliche Einschränkungen auf, wodurch insgesamt ihre diagnostische Wertigkeit limitiert ist. Die CT- gestützte Knochenstrukturanalyse bietet die Möglichkeit zusätzlich zur Knochenmasse morphologische Eigenschaften zur Knochenqualitätsbeurteilung mit einzubeziehen und den Vorhersagewert zu verbessern. Die Publikationen unserer Arbeitsgruppe zur CT- Knochenstrukturanalyse haben in klinisch anwendbaren Untersuchungs- Setups gezeigt, dass einzelne Parameter der Knochenstruktur in Kombination mit dem herkömmlichen BMD die Abschätzung der Knochenstabilität entscheidend verbessern können. Es wurden die klinisch relevantesten Skelettabschnitte untersucht, wobei der Vergleich der ortsspezifischen Ergebnisse darauf hindeutet, dass die Genauigkeit der Analyse an peripheren Knochen höher ist als am Körperstamm. Eine höhere Strahlendosis scheint dabei zu keiner substantiellen Verbesserung der Genauigkeit zu führen.

Die Umsetzbarkeit der Knochenstrukturanalyse an Patienten wurde durch andere Arbeitsgruppen durch CT *in vivo* Studien belegt. Sie zeigten vergleichbar zu den Ergebnissen unserer Kadaver- Studien, dass BMD und Strukturauswertung die Genauigkeit der Frakturwahrscheinlichkeitsvorhersage erhöhen (20, 21) sowie zum Therapie- Monitoring genutzt werden können (52). Außerdem wurde die CT- Knochenstrukturanalyse bereits an Patienten mit anderen Grunderkrankungen des Skeletts durchgeführt. Patienten mit primärer Coxarthrose zeigten im Gegensatz zu Patienten mit Hüftdysplasie eine höhere trabekuläre Dicke des Hüftkopfes (90). Eine andere Arbeitsgruppe zeigte signifikante Unterschiede der Mikrostruktur zwischen Gesunden und Patienten mit Anorexia nervosa (65).

Die CT- Knochenstrukturanalyse ist eindeutig durch die geringe Auflösung limitiert. Arbeiten die keinen positiven Effekt der CT- Knochenstrukturanalyse zeigen konnten, haben

vergleichsweise schlechtere technische Grundeinstellungen aufgewiesen (50). Einzelne Strukturparameter wie z.B. BV/TV zeigen in unseren Arbeiten an allen ausgewerteten Körperregionen eine sehr gute Übereinstimmung mit hochaufgelösten Goldstandard-Verfahren, was in guter Übereinstimmung mit anderen publizierten Arbeiten steht (41, 43, 44, 54). Allerdings fällt im Vergleich zu bisherigen Publikationen anderer Arbeitsgruppen auf, dass die analysierten Strukturparameter teilweise wesentlich höhere oder niedrigere Korrelationen aufweisen. Dies liegt in erster Linie an unterschiedlichen Scan- Protokollen und Auswertungsmethoden, da die Arbeitsgruppe von Patel et al. mit vergleichbarer Methodik sehr ähnliche Ergebnisse im Vergleich zu unseren Studien erzielte (54). Andere Autoren verwendeten vor allem alternative Scan- Techniken (44) und unterschiedliche Algorithmen zur Knochendetektion (41, 44). Außerdem ist die Qualität des Trabekelwerkes für die Genauigkeit der Analyse von Bedeutung (39). Je geringer der Durchmesser der Trabekel ist, desto schlechter ist die Genauigkeit der Knochendetektion, da die Größe eines Pixels deutlich unterschritten werden kann. Zusätzlich zum Weichteilfaktor wäre dadurch zu erklären, warum die Genauigkeit der CT- Strukturanalyse an peripheren Knochen besser ist als in der Wirbelsäule, in der sich eine Osteoporose meist ausgeprägter manifestiert. Durch die Auflösungsproblematik und resultierende Partialvolumen- Effekte wird bei der von uns verwendeten Schwellenwert- basierten Auswertungstechnik ein Teil der Trabekel nicht erkannt und die Trabekeldicke tendentiell überinterpretiert. Zusätzlich wird auch die räumliche Ausrichtung der Trabekel einen Einfluss auf die Erkennbarkeit durch den postprocessing Algorithmus haben, da die gleichen Knochenstrukturparameter - gemessen aber an unterschiedlichen Knochen- in Ihrer Genauigkeit deutlich variieren.

Eine weitere Limitation der CT- Strukturanalyse stellt die erforderliche Strahlendosis dar. Um den Vorteil der dreidimensionalen Analyse nutzen zu können muss ein volumetrischer Datensatz im MDCT akquiriert werden, der mit einer höheren Dosis einhergeht als bei 2D- Scanverfahren. In der Regel entsteht eine Strahlendosis von 1-3 mSv (Vergleich QCT 0.06 –

0.3 mSv) (91). Diesbezüglich wäre die CT- Strukturanalyse an peripheren, gonadenfernen Gelenken von Vorteil.

Ingesamt kann davon ausgegangen werden, das 2D basierte Verfahren der Texturanalyse Vorteile gegenüber 3D Verfahren der Strukturanalyse bieten. Bei der Texturanalyse muss keine Binarisierung der CT- Bilder durchgeführt werden, wodurch eine potentielle Fehlerquelle eliminiert wird. Die Binarisierung mittels HU- basierter Grenzwertdefinition für trabekulären Knochen ist für die 3D- Strukturanalyse erforderlich. Wird hierbei der Grenzwert zu hoch gesetzt, so werden Trabekel mit geringer Dichte nicht in den binarisierten Bildern zur Auswertung kommen. Ist der Grenzwert zu niedrig, so können Pixel, die nicht Knochen entsprechen (z.B. Rauschen, Partialvolumen- Effekt), als Trabekelwerk interpretiert werden und dadurch das Ergebnis verfälschen.

Durch die vorgestellten Kadaverstudien konnte gezeigt werden, dass der Vorhersagewert der Knochenfestigkeit durch die Nutzung von CT- basierten Scans und kombinierten Parametern aus volumetrischen BMD- Daten und Texturparametern optimiert werden kann. Die Strukturanalyse mit CT- Geräten der neuesten Generation weist für die meisten Standardparameter eine hohe Reproduzierbarkeit auf (64). Weitere Verbesserungen sind durch den Einsatz von flat- panel CTs zu erwarten (92). Der klinische Einsatz dieser Technik könnte in Zukunft durch bereits frei verfügbare Software vereinfacht werden (93).

Ob die CT gestützte Knochenstrukturanalyse zur Abschätzung des Frakturrisikos flächendeckend angewendet werden wird, ist von mehreren Faktoren abhängig. Zunächst muss in prospektiven klinischen Studien mit entsprechend großen Fallzahlen bewiesen werden, dass die *in vivo* CT- Knochenanalyse deutliche Vorteile zur Abschätzung des Frakturrisikos und zum Therapie- Monitoring hat, was bisher nur an eher kleinen Fallzahlen gezeigt werden konnte (20, 21, 52). Insbesondere der Einsatz bei der Verlaufsbeurteilung von antiosteoporotischen Therapien könnte von Vorteil sein, da antiresorptive Substanzen primär die Qualität der Mikrostruktur verbessern (52, 94). Allerdings ist die Durchsetzungsfähigkeit

eines neuen diagnostischen Verfahrens gegenüber etablierten Methoden nicht nur von seiner technischen Genauigkeit abhängig. Ökonomische und logistische Aspekte werden insbesondere bei neuen Techniken, die potentiell an hohen Patientenzahlen eingesetzt werden können, über den langfristigen flächendeckenden Einsatz entscheiden.

Konkurrierende *in vivo* Techniken zur Knochenstrukturanalyse sind die HR-pQCT, HR-MRT und die Projektionsradiographie. Die HR-pQCT ist ein sehr präzises und klinisch anwendbares Verfahren zur Analyse der Knochenstruktur am Radius und an der Tibia (58-61, 95, 96). Nachteil ist, dass dedizierte Geräte notwendig sind, die einen beträchtlichen Kostenaufwand erfordern und aktuell nur in spezialisierten Zentren zur Anwendung kommen. Durch HR-MRT kann im Vergleich zur CT ebenfalls mit guter Korrelation zu Goldstandard-Verfahren und biomechanischer Testung die Knochenstruktur bestimmt werden (43, 97-99). Mit Einsatz höherer Feldstärken ist sogar noch eine Verbesserung der Genauigkeit zu erwarten (100). Allerdings ist insbesondere die HR-MRT im klinischen Alltag durch Bewegungsartefakte und lange Untersuchungszeiten limitiert. Hinzukommen Kontraindikationen wie Herzschrittmacher oder andere Metallimplantate sowie Untersuchungsabbrüche durch Klaustrophobie. Die Projektionsradiographie ist allseits verfügbar, erreicht eine hohe Auflösung von 40 µm und ist vor allem an peripheren Gelenken durch den geringeren Weichteileffekt vorteilhaft (101-103), kann allerdings auch an der Wirbelsäule zum Einsatz kommen (104).

CT Knochenqualitätsanalyse - Frakturversorgung

Die Knochenqualität ist neben mechanischen Faktoren nicht nur ausschlaggebend für die Entstehung von Frakturen, sondern auch von elementarer Bedeutung bei der Frakturversorgung. Eine langfristig stabile Verankerung von Implantaten im osteoporotischen Knochen stellt klinisch eine besondere Herausforderung dar. Die Abhängigkeit der Stabilität einer osteosynthetisch versorgten Fraktur von der lokalen Knochenqualität wurde in

experimentellen Biomechanik- Studien an der Wirbelsäule (29, 105), dem proximalen Humerus (69, 106), der Tibia (26) und an anderen Knochen (30, 31) gezeigt. Eine CT-gestützte morphologische Analyse kann dazu dienen, regionale Unterschiede der trabekulären Knochendichte und Kortikalisdicke aufzudecken. Die Kenntnis über die dreidimensionale Verteilung der Knochenqualität kann insbesondere bei Knochen, in denen die Implantatverankerung häufig durch Osteoporose verkompliziert wird, zur besseren Implantatverankerung genutzt werden. CT- Analysen der Knochenqualität zur Optimierung der Implantatversorgung wurde von anderen Arbeitsgruppen vor allem am proximalen Humerus durchgeführt (67-69, 107). Durch die hier vorgestellten Arbeiten unserer Arbeitsgruppe wurde die regionale Knochenqualitätsverteilung am distalen Humerus und am Glenoid aufgezeigt, woraus sich Schlussfolgerungen für die Frakturstellung und die Verbesserung der Implantatverankerung ableiten lassen. Da zusätzlich biomechanische Kräfte und weitere Faktoren für die Stabilität einer Implantat- Knochen- Verbindung von großer Bedeutung sind, kann dies allerdings nur einen eingeschränkten Beitrag zur Verbesserung der Osteosynthese im älteren Patienten darstellen.

Neben der experimentellen Knochenqualitätsanalyse in Problemknochen könnte auch eine individuelle präoperative Knochenqualitätsanalyse zur Entscheidung der optimalen Therapie beitragen. Die Bedeutung der BMD- Messung bei Traumapatienten wird aktuell in klinischen Studien getestet (32). Prinzipiell ist davon auszugehen, dass zum Beispiel die Knochendichte als grundlegender Parameter für die Knochenqualität aus regulären MDCT- Scans ausgewertet werden kann (108-110). Somit wäre es möglich bei älteren Patienten mit komplizierten Frakturen die Knochendichte aus dem präoperativen CT zu ermitteln. Da die Messwerte im Seitenvergleich kaum variieren, könnte die BMD- Messung an der Gegenseite durchgeführt werden (111). Allerdings muss zunächst in klinischen Studien belegt werden, dass der präoperative BMD- Wert Einfluss auf das langfristige Implantatversagen hat und einen positiven Beitrag zur therapeutischen Entscheidungsfindung leisten kann.

Literaturverzeichnis

1. Wolff J. Das Gesetz der Transformation der Knochen: Pro Business, 1892.
2. Felsenberg D, Wieland E, Hammermeister C, Armbrrecht G, Gowin W, Raspe H. [Prevalence of vertebral spinal deformities in women and men in Germany. EVOS group in Germany]. *Med Klin (Munich)* 1998; 93 Suppl 2:31-34.
3. Adachi JD, Ioannidis G, Pickard L, et al. The association between osteoporotic fractures and health-related quality of life as measured by the Health Utilities Index in the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int* 2003; 14:895-904.
4. O'Neill TW, Cockerill W, Matthis C, et al. Back pain, disability, and radiographic vertebral fracture in European women: a prospective study. *Osteoporos Int* 2004; 15:760-765.
5. Cockerill W, Lunt M, Silman AJ, et al. Health-related quality of life and radiographic vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2004; 15:113-119.
6. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B. Excess mortality after hospitalisation for vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2004; 15:108-112.
7. Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2004; 15:38-42.
8. Jiang HX, Majumdar SR, Dick DA, et al. Development and initial validation of a risk score for predicting in-hospital and 1-year mortality in patients with hip fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20:494-500.
9. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359:1761-1767.
10. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000; 11:192-202.
11. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994; 4:368-381.
12. Adams JE. Quantitative computed tomography. *Eur J Radiol* 2009; 71:415-424.
13. Kalender WA, Felsenberg D, Louis O, et al. Reference values for trabecular and cortical vertebral bone density in single and dual-energy quantitative computed tomography. *Eur J Radiol* 1989; 9:75-80.
14. Kalender WA, Brestowsky H, Felsenberg D. Bone mineral measurement: automated determination of midvertebral CT section. *Radiology* 1988; 168:219-221.
15. Ammann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporos Int* 2003; 14 Suppl 3:S13-18.
16. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332:767-773.
17. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005; 16:581-589.
18. Taylor BC, Schreiner PJ, Stone KL, et al. Long-term prediction of incident hip fracture risk in elderly white women: study of osteoporotic fractures. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:1479-1486.
19. Baum T, Carballido-Gamio J, Huber MB, et al. Automated 3D trabecular bone structure analysis of the proximal femur--prediction of biomechanical strength by CT and DXA. *Osteoporos Int*; 21:1553-1564.
20. Gordon CL, Lang TF, Augat P, Genant HK. Image-based assessment of spinal trabecular bone structure from high-resolution CT images. *Osteoporos Int* 1998; 8:317-325.
21. Ito M, Ikeda K, Nishiguchi M, et al. Multi-detector row CT imaging of vertebral microstructure for evaluation of fracture risk. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1828-1836.
22. Link TM, Majumdar S, Lin JC, et al. Assessment of trabecular structure using high resolution CT images and texture analysis. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22:15-24.
23. Link TM, Majumdar S, Lin JC, et al. A comparative study of trabecular bone properties in the spine and femur using high resolution MRI and CT. *J Bone Miner Res* 1998; 13:122-132.
24. Wigderowitz CA, Paterson CR, Dashti H, McGurty D, Rowley DI. Prediction of bone strength from cancellous structure of the distal radius: can we improve on DXA? *Osteoporos Int* 2000; 11:840-846.
25. Szyszkowitz R, Seggl W, Schleifer P, Cundy PJ. Proximal humeral fractures. Management techniques and expected results. *Clin Orthop Relat Res* 1993:13-25.
26. Ali AM, Saleh M, Eastell R, Wigderowitz CA, Rigby AS, Yang L. Influence of bone quality on the strength of internal and external fixation of tibial plateau fractures. *J Orthop Res* 2006; 24:2080-2086.
27. Fankhauser F, Schippinger G, Weber K, et al. Cadaveric-biomechanical evaluation of bone-implant construct of proximal humerus fractures (Neer type 3). *J Trauma* 2003; 55:345-349.
28. Koval KJ, Blair B, Takei R, Kummer FJ, Zuckerman JD. Surgical neck fractures of the proximal humerus: a laboratory evaluation of ten fixation techniques. *J Trauma* 1996; 40:778-783.
29. Paxinos O, Tsitsopoulos PP, Zindrick MR, et al. Evaluation of pullout strength and failure mechanism of posterior instrumentation in normal and osteopenic thoracic vertebrae. *J Neurosurg Spine*; 13:469-476.

30. Seebeck J, Goldhahn J, Morlock MM, Schneider E. Mechanical behavior of screws in normal and osteoporotic bone. *Osteoporos Int* 2005; 16 Suppl 2:S107-111.
31. Seebeck J, Goldhahn J, Stadel H, Messmer P, Morlock MM, Schneider E. Effect of cortical thickness and cancellous bone density on the holding strength of internal fixator screws. *J Orthop Res* 2004; 22:1237-1242.
32. Goldhahn S, Kralinger F, Rikli D, Marent M, Goldhahn J. Does osteoporosis increase complication risk in surgical fracture treatment? A protocol combining new endpoints for two prospective multicentre open cohort studies. *BMC Musculoskelet Disord*; 11:256.
33. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 2004; 164:1108-1112.
34. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. *South Med J* 2001; 94:569-573.
35. Goldstein SA, Goulet R, McCubbrey D. Measurement and significance of three-dimensional architecture to the mechanical integrity of trabecular bone. *Calcif Tissue Int* 1993; 53 Suppl 1:S127-132; discussion S132-123.
36. Mosekilde L. Vertebral structure and strength in vivo and in vitro. *Calcif Tissue Int* 1993; 53 Suppl 1:S121-125; discussion S125-126.
37. Kazakia GJ, Burghardt AJ, Link TM, Majumdar S. Variations in morphological and biomechanical indices at the distal radius in subjects with identical BMD. *J Biomech*.
38. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, et al. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res* 1987; 2:595-610.
39. Isaksson H, Toyras J, Hakulinen M, et al. Structural parameters of normal and osteoporotic human trabecular bone are affected differently by microCT image resolution. *Osteoporos Int*.
40. Kothari M, Keaveny TM, Lin JC, Newitt DC, Genant HK, Majumdar S. Impact of spatial resolution on the prediction of trabecular architecture parameters. *Bone* 1998; 22:437-443.
41. Bauer JS, Issever AS, Fischbeck M, et al. [Multislice-CT for structure analysis of trabecular bone - a comparison with micro-CT and biomechanical strength]. *Rofo* 2004; 176:709-718.
42. Bauer JS, Kohlmann S, Eckstein F, Mueller D, Lochmuller EM, Link TM. Structural analysis of trabecular bone of the proximal femur using multislice computed tomography: a comparison with dual X-ray absorptiometry for predicting biomechanical strength in vitro. *Calcif Tissue Int* 2006; 78:78-89.
43. Link TM, Vieth V, Stehling C, et al. High-resolution MRI vs multislice spiral CT: which technique depicts the trabecular bone structure best? *Eur Radiol* 2003; 13:663-671.
44. Cortet B, Chappard D, Boutry N, Dubois P, Cotten A, Marchandise X. Relationship between computed tomographic image analysis and histomorphometry for microarchitectural characterization of human calcaneus. *Calcif Tissue Int* 2004; 75:23-31.
45. Issever AS, Vieth V, Lotter A, et al. Local differences in the trabecular bone structure of the proximal femur depicted with high-spatial-resolution MR imaging and multisection CT. *Acad Radiol* 2002; 9:1395-1406.
46. Bauer JS, Link TM, Burghardt A, et al. Analysis of trabecular bone structure with multidetector spiral computed tomography in a simulated soft-tissue environment. *Calcif Tissue Int* 2007; 80:366-373.
47. Eckstein F, Lochmuller EM, Lill CA, et al. Bone strength at clinically relevant sites displays substantial heterogeneity and is best predicted from site-specific bone densitometry. *J Bone Miner Res* 2002; 17:162-171.
48. Pfeilschifter J. Evidenzbasierte Konsensus- Leitlinie zur Osteoporose. Stuttgart: Schattauer GmbH, 2006.
49. Wachter NJ, Augat P, Mentzel M, et al. Predictive value of bone mineral density and morphology determined by peripheral quantitative computed tomography for cancellous bone strength of the proximal femur. *Bone* 2001; 28:133-139.
50. Black DM, Bouxsein ML, Marshall LM, et al. Proximal femoral structure and the prediction of hip fracture in men: a large prospective study using QCT. *J Bone Miner Res* 2008; 23:1326-1333.
51. Ito M, Ohki M, Hayashi K, Yamada M, Uetani M, Nakamura T. Relationship of spinal fracture to bone density, textural, and anthropometric parameters. *Calcif Tissue Int* 1997; 60:240-244.
52. Graeff C, Timm W, Nickelsen TN, et al. Monitoring teriparatide-associated changes in vertebral microstructure by high-resolution CT in vivo: results from the EUROFORs study. *J Bone Miner Res* 2007; 22:1426-1433.
53. Cortet B, Dubois P, Boutry N, Palos G, Cotten A, Marchandise X. Computed tomography image analysis of the calcaneus in male osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002; 13:33-41.
54. Patel PV, Prevrhal S, Bauer JS, et al. Trabecular bone structure obtained from multislice spiral computed tomography of the calcaneus predicts osteoporotic vertebral deformities. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29:246-253.

55. Vogt MT, Cauley JA, Tomaino MM, Stone K, Williams JR, Herndon JH. Distal radius fractures in older women: a 10-year follow-up study of descriptive characteristics and risk factors. The study of osteoporotic fractures. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:97-103.
56. Kelsey JL, Browner WS, Seeley DG, Nevitt MC, Cummings SR. Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Epidemiol* 1992; 135:477-489.
57. Nguyen TV, Center JR, Sambrook PN, Eisman JA. Risk factors for proximal humerus, forearm, and wrist fractures in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Am J Epidemiol* 2001; 153:587-595.
58. Burghardt AJ, Kazakia GJ, Sode M, de Papp AE, Link TM, Majumdar S. A longitudinal HR-pQCT study of alendronate treatment in postmenopausal women with low bone density: Relations among density, cortical and trabecular microarchitecture, biomechanics, and bone turnover. *J Bone Miner Res*; 25:2282-2295.
59. Stein EM, Liu XS, Nickolas TL, et al. Abnormal microarchitecture and reduced stiffness at the radius and tibia in postmenopausal women with fractures. *J Bone Miner Res*; 25:2296-2305.
60. Burghardt AJ, Buie HR, Laib A, Majumdar S, Boyd SK. Reproducibility of direct quantitative measures of cortical bone microarchitecture of the distal radius and tibia by HR-pQCT. *Bone*; 47:519-528.
61. Macdonald HM, Nishiyama KK, Kang J, Hanley DA, Boyd SK. Age-related patterns of trabecular and cortical bone loss differ between sexes and skeletal sites: A population-based HR-pQCT study. *J Bone Miner Res*.
62. Sornay-Rendu E, Boutroy S, Munoz F, Bouxsein ML. Cortical and trabecular architecture are altered in postmenopausal women with fractures. *Osteoporos Int* 2009; 20:1291-1297.
63. Cheung AC, Bredella MA, Al Khalaf M, Grasruck M, Leidecker C, Gupta R. Reproducibility of trabecular structure analysis using flat-panel volume computed tomography. *Skeletal Radiol* 2009; 38:1003-1008.
64. Phan CM, Macklin EA, Bredella MA, et al. Trabecular structure analysis using C-arm CT: comparison with MDCT and flat-panel volume CT. *Skeletal Radiol*.
65. Walsh CJ, Phan CM, Misra M, et al. Women with anorexia nervosa: finite element and trabecular structure analysis by using flat-panel volume CT. *Radiology*; 257:167-174.
66. Schuster I, Korner J, Arzendorf M, Schwieger K, Diederichs G, Linke B. Mechanical comparison in cadaver specimens of three different 90-degree double-plate osteosyntheses for simulated C2-type distal humerus fractures with varying bone densities. *J Orthop Trauma* 2008; 22:113-120.
67. Hepp P, Lill H, Bail H, et al. Where should implants be anchored in the humeral head? *Clin Orthop Relat Res* 2003:139-147.
68. Lill H, Hepp P, Gowin W, et al. [Age- and gender-related distribution of bone mineral density and mechanical properties of the proximal humerus]. *Rofo* 2002; 174:1544-1550.
69. Tingart MJ, Lehtinen J, Zurakowski D, Warner JJ, Apreleva M. Proximal humeral fractures: regional differences in bone mineral density of the humeral head affect the fixation strength of cancellous screws. *J Shoulder Elbow Surg* 2006; 15:620-624.
70. Tingart MJ, Apreleva M, Lehtinen J, Zurakowski D, Warner JJ. Anchor design and bone mineral density affect the pull-out strength of suture anchors in rotator cuff repair: which anchors are best to use in patients with low bone quality? *Am J Sports Med* 2004; 32:1466-1473.
71. Lehtinen JT, Tingart MJ, Apreleva M, Warner JJ. Total, trabecular, and cortical bone mineral density in different regions of the glenoid. *J Shoulder Elbow Surg* 2004; 13:344-348.
72. Lehtinen JT, Tingart MJ, Apreleva M, Ticker JB, Warner JJ. Variations in glenoid rim anatomy: implications regarding anchor insertion. *Arthroscopy* 2004; 20:175-178.
73. Frigg R, Appenzeller A, Christensen R, Frenk A, Gilbert S, Schavan R. The development of the distal femur Less Invasive Stabilization System (LISS). *Injury* 2001; 32 Suppl 3:SC24-31.
74. Goldhahn J, Seebeck J, Frei R, Frenz B, Antoniadis I, Schneider E. New implant designs for fracture fixation in osteoporotic bone. *Osteoporos Int* 2005; 16 Suppl 2:S112-119.
75. Schutz M, Sudkamp NP. Revolution in plate osteosynthesis: new internal fixator systems. *J Orthop Sci* 2003; 8:252-258.
76. Bastian JD, Hertel R. Osteosynthesis and hemiarthroplasty of fractures of the proximal humerus: outcomes in a consecutive case series. *J Shoulder Elbow Surg* 2009; 18:216-219.
77. Hertel R. Fractures of the proximal humerus in osteoporotic bone. *Osteoporos Int* 2005; 16 Suppl 2:S65-72.
78. Palvanen M, Niemi S, Parkkari J, Kannus P. Osteoporotic fractures of the distal humerus in elderly women. *Ann Intern Med* 2003; 139:W-W61.
79. Palvanen M, Kannus P, Niemi S, Parkkari J. Secular trends in the osteoporotic fractures of the distal humerus in elderly women. *Eur J Epidemiol* 1998; 14:159-164.

80. McKee MD, Veillette CJ, Hall JA, et al. A multicenter, prospective, randomized, controlled trial of open reduction-internal fixation versus total elbow arthroplasty for displaced intra-articular distal humeral fractures in elderly patients. *J Shoulder Elbow Surg* 2009; 18:3-12.
81. Sodergard J, Sandelin J, Bostman O. Mechanical failures of internal fixation in T and Y fractures of the distal humerus. *J Trauma* 1992; 33:687-690.
82. Sodergard J, Sandelin J, Bostman O. Postoperative complications of distal humeral fractures. 27/96 adults followed up for 6 (2-10) years. *Acta Orthop Scand* 1992; 63:85-89.
83. Frankle MA, Herscovici D, Jr., DiPasquale TG, Vasey MB, Sanders RW. A comparison of open reduction and internal fixation and primary total elbow arthroplasty in the treatment of intraarticular distal humerus fractures in women older than age 65. *J Orthop Trauma* 2003; 17:473-480.
84. O'Driscoll SW. Optimizing stability in distal humeral fracture fixation. *J Shoulder Elbow Surg* 2005; 14:186S-194S.
85. Korner J, Diederichs G, Arzdorf M, et al. A biomechanical evaluation of methods of distal humerus fracture fixation using locking compression plates versus conventional reconstruction plates. *J Orthop Trauma* 2004; 18:286-293.
86. Frankle M, Levy JC, Pupello D, et al. The reverse shoulder prosthesis for glenohumeral arthritis associated with severe rotator cuff deficiency. a minimum two-year follow-up study of sixty patients surgical technique. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88 Suppl 1 Pt 2:178-190.
87. Guery J, Favard L, Sirveaux F, Oudet D, Mole D, Walch G. Reverse total shoulder arthroplasty. Survivorship analysis of eighty replacements followed for five to ten years. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88:1742-1747.
88. Wierks C, Skolasky RL, Ji JH, McFarland EG. Reverse total shoulder replacement: intraoperative and early postoperative complications. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467:225-234.
89. Wall B, Nove-Josserand L, O'Connor DP, Edwards TB, Walch G. Reverse total shoulder arthroplasty: a review of results according to etiology. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89:1476-1485.
90. Chiba K, Ito M, Osaki M, Uetani M, Shindo H. In vivo structural analysis of subchondral trabecular bone in osteoarthritis of the hip using multi-detector row CT. *Osteoarthritis Cartilage*.
91. Damilakis J, Adams JE, Guglielmi G, Link TM. Radiation exposure in X-ray-based imaging techniques used in osteoporosis. *Eur Radiol*; 20:2707-2714.
92. Reichardt B, Sarwar A, Bartling SH, et al. Musculoskeletal applications of flat-panel volume CT. *Skeletal Radiol* 2008; 37:1069-1076.
93. Doube M, Klosowski MM, Arganda-Carreras I, et al. BoneJ: Free and extensible bone image analysis in ImageJ. *Bone*; 47:1076-1079.
94. Hamdy NA. Strontium ranelate improves bone microarchitecture in osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48 Suppl 4:iv9-13.
95. Kazakia GJ, Hyun B, Burghardt AJ, et al. In vivo determination of bone structure in postmenopausal women: a comparison of HR-pQCT and high-field MR imaging. *J Bone Miner Res* 2008; 23:463-474.
96. Liu XS, Cohen A, Shane E, et al. Bone density, geometry, microstructure, and stiffness: Relationships between peripheral and central skeletal sites assessed by DXA, HR-pQCT, and cQCT in premenopausal women. *J Bone Miner Res*; 25:2229-2238.
97. Hipp JA, Jansujwicz A, Simmons CA, Snyder BD. Trabecular bone morphology from micro-magnetic resonance imaging. *J Bone Miner Res* 1996; 11:286-297.
98. Link TM, Vieth V, Langenberg R, et al. Structure analysis of high resolution magnetic resonance imaging of the proximal femur: in vitro correlation with biomechanical strength and BMD. *Calcif Tissue Int* 2003; 72:156-165.
99. Vieth V, Link TM, Lotter A, et al. Does the trabecular bone structure depicted by high-resolution MRI of the calcaneus reflect the true bone structure? *Invest Radiol* 2001; 36:210-217.
100. Krug R, Carballido-Gamio J, Banerjee S, Burghardt AJ, Link TM, Majumdar S. In vivo ultra-high-field magnetic resonance imaging of trabecular bone microarchitecture at 7 T. *J Magn Reson Imaging* 2008; 27:854-859.
101. Lespessailles E, Gadois C, Lemineur G, Do-Huu JP, Benhamou L. Bone texture analysis on direct digital radiographic images: precision study and relationship with bone mineral density at the os calcis. *Calcif Tissue Int* 2007; 80:97-102.
102. Link TM, Majumdar S, Konermann W, et al. Texture analysis of direct magnification radiographs of vertebral specimens: correlation with bone mineral density and biomechanical properties. *Acad Radiol* 1997; 4:167-176.
103. Pothuaud L, Lespessailles E, Harba R, et al. Fractal analysis of trabecular bone texture on radiographs: discriminant value in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1998; 8:618-625.
104. Millard J, Augat P, Link TM, et al. Power spectral analysis of vertebral trabecular bone structure from radiographs: orientation dependence and correlation with bone mineral density and mechanical properties. *Calcif Tissue Int* 1998; 63:482-489.

105. Reinhold M, Schwieger K, Goldhahn J, Linke B, Knop C, Blauth M. Influence of screw positioning in a new anterior spine fixator on implant loosening in osteoporotic vertebrae. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31:406-413.
106. Kirchoff C, Braunstein V, Milz S, et al. Assessment of bone quality within the tuberosities of the osteoporotic humeral head: relevance for anchor positioning in rotator cuff repair. *Am J Sports Med*; 38:564-569.
107. Tingart MJ, Bouxsein ML, Zurakowski D, Warner JP, Apreleva M. Three-dimensional distribution of bone density in the proximal humerus. *Calcif Tissue Int* 2003; 73:531-536.
108. Goodsitt MM, Christodoulou EG, Larson SC, Kazerooni EA. Assessment of calibration methods for estimating bone mineral densities in trauma patients with quantitative CT: an anthropomorphic phantom study. *Acad Radiol* 2001; 8:822-834.
109. Link TM, Koppers BB, Licht T, Bauer J, Lu Y, Rummeny EJ. In vitro and in vivo spiral CT to determine bone mineral density: initial experience in patients at risk for osteoporosis. *Radiology* 2004; 231:805-811.
110. Wong M, Papa A, Lang T, Hodis HN, Labree L, Detrano R. Validation of thoracic quantitative computed tomography as a method to measure bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2005; 76:7-10.
111. Diederichs G, Korner J, Goldhahn J, Linke B. Assessment of bone quality in the proximal humerus by measurement of the contralateral site: a cadaveric analyze. *Arch Orthop Trauma Surg* 2006; 126:93-100.

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Professor Hamm, der mich als Direktor des Instituts für Radiologie in meiner klinischen Ausbildung und meinen wissenschaftlichen Projekten umfassend unterstützt, bei Problemen immer ansprechbar ist, unabhängig vom eigenen beträchtlichen Arbeitsquantum schnell und zuverlässig reagiert, dabei stets mit hilfreichem Rat zur Seite steht und mir nach wie vor ein hohes Maß an Vertrauen entgegen bringt.

Meine besondere Dankbarkeit gilt meiner Kollegin, langjährigen Forschungspartnerin und Freundin Dr. Ahi- Sema Issever - unsere gleichberechtigte Zusammenarbeit hat gezeigt, dass Forschung vor allem durch Teamarbeit, gegenseitige Unterstützung und Freude an den Projekten erfolgreich ist.

Sehr hilfreich für die Durchführung der Projekte waren Prof. Thomas M. Link und Dr. Andrew Burkhardt aus dem Institute of Radiology and Biomedical Imaging der University of San Francisco, unsere Doktorandin Marie Kentenich, Frau Thiele aus der Drittmittelabteilung der Charité sowie Herr Lange Junior und Senior aus dem Institut für Anatomie Charité Campus Mitte.

Des Weiteren danke ich Dr. Max Kentenich, Dr. Florian Engelken, Dr. Lasse Krug und Dr. Valentina Romano für Ihre Unterstützung, Hilfe und so manchen ausgerechneten p-Wert.

Für guten Rat, fachübergreifende Einschätzungen, Zuspruch und Nähe danke ich insbesondere meinem Onkel Wolfgang und meiner Tante Elisabeth, meinen Eltern, Geschwistern und bisher nicht genannten Freunden.

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

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

03.08.2011

Datum

Unterschrift