

## 2. MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Probanden

Mit dem Ziel, erstmals repräsentative Daten unter anderem zur Prävalenz osteoporotischer Wirbelkörperfrakturen zu erheben, schlossen sich 1989 insgesamt 18 europäische Länder in der europäischen Studie zur vertebrealen Osteoporose (EVOS) zusammen. Aus Deutschland beteiligten sich zwischen 1991 und 1993 acht Studienzentren mit Zufallsstichproben aus der Bevölkerung im Alter zwischen 50 und 79 Jahren. Beide Geschlechter sind je zur Hälfte vertreten. Bei 4060 Männern und Frauen wurden im Rahmen dieser Studie genormte Röntgenaufnahmen der lateralen Brust- und Lendenwirbelsäule angefertigt. Drei Jahre nach Erstuntersuchung wurden erreichbare Studienteilnehmer zu einer Nachuntersuchung mit erneuten lateralen Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule eingeladen, um inzidente vertebrale Frakturen zu erfassen (europäische prospektive Studie zur vertebrealen Osteoporose, EPOS). 2393 Männer und Frauen erschienen zu diesem Follow-up, wobei sich im Vergleich zu EVOS bei dem gleichen Kollektiv sicherlich eine andere Selektion ergab. Wie in anderen Osteoporosestudien<sup>8, 9</sup> beschrieben, wurden auch in EVOS und EPOS insbesondere die Kränkeren und Älteren aus der Studie verloren, die zum Teil durch Anfahrt und Untersuchung überfordert, zum Teil verstorben waren<sup>10</sup>. Da es sich bei diesem Personenkreis um Hochrisikogruppen für osteoporotische Frakturen handelt, ist von einem relevanten Selektionsbias auszugehen. Die beobachteten Inzidenzraten für osteoporotische Wirbelkörperfrakturen stellen daher in dieser Arbeit Minimal-schätzungen dar.

Tabelle 2.1 Probanden

<b>ID</b>	<b>Zentrum</b>	<b>gesamt</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
1	Bochum	298	160	138
8	Berlin/Potsdam	248	142	106
9	Berlin-Steglitz	317	165	152
10	Lübeck	226	143	83
11	Heidelberg	355	189	166
39	Jena	416	217	199
43	Erfurt	258	121	137
47	Berlin-Charite	275	136	139
	<b>gesamt</b>	<b>2393</b>	<b>1273</b>	<b>1120</b>

## 2.2 Methoden

### 2.2.1 Röntgenaufnahmen

Die Röntgenaufnahmen wurden sowohl für EVOS als auch für EPOS nach dem gleichen Standardprotokoll entsprechend den Empfehlung für die European Vertebral Osteoporosis Study (comité d'actions concentrée d'europe 1989) angefertigt.

- a) Die Patientenuntersuchung erfolgt in linker Seitenlage.
- b) Es wird besonders darauf geachtet, Skoliosen durch Unterpolsterung auszugleichen und die Wirbelsäule der Patienten parallel zur Filmebene zu lagern, um Verprojizierungen der Wirbelkörper gering zu halten. Zur Berechnung des Vergrößerungsfaktors werden der Film-Fokus-Abstand (FFA) und der Film-Wirbelsäulenabstand (FOA) für BWS und LWS getrennt notiert. Nur wenn FFA und FOA bekannt sind, können die absoluten Höhen der Wirbelkörper berechnet werden. Dies ist notwendig, um einen Vergleich der Wirbelkörperhöhen bei Folgeuntersuchungen zu ermöglichen<sup>11</sup>.
- c) Um den Besonderheiten der Befunderhebung entsprechen zu können, werden die Röntgenaufnahmen der seitlichen Brustwirbelsäule (BWS) abweichend von den Leitlinien der Bundesärztekammer erstellt. Auf die anterior-posteriore Projektion wird zur Reduzierung der Strahlendosis verzichtet und nur jeweils eine seitliche Röntgenaufnahme der BWS und LWS angefertigt. Zur Röntgenuntersuchung der BWS wird eine eigens dafür entwickelte Verarmungstechnik eingesetzt. Dazu wird eine Expositionszeit von ein bis vier Sekunden gewählt, während der Patient tief ein- und ausatmet. Durch die Bewegung von Lunge, Rippen und Zwerchfellschenkeln werden diese verwischt und nur die BWS scharf abgebildet. Geometrie und Strukturen der Wirbel-

körper sind bei dieser Technik nahezu überlagerungsfrei zu erfassen. Zur Reduktion der Strahlendosis wurde die Verwendung von Al- und Cu-Filtern empfohlen.

- d) Die Fokussierung des Zentralstrahls erfolgt in Höhe des BWK 7 bzw. des LWK 2 statt wie üblich in Höhe des BWK 6 bzw. des LWK 3. Zielsetzung der veränderten Fokussierung ist, den thorakolumbalen Übergang möglichst wenig verprojiziert darzustellen und den BWK 12 auf beiden Röntgenbildern abzubilden, um die Wirbelkörper sicherer zu identifizieren und dem Untersucher das korrekte Auszählen der Wirbelkörper zu erleichtern.

Auf den Röntgenfilmen werden das Zentrum und die Probandennummer vermerkt, um eine sichere Zuordnung der Aufnahmen zu gewährleisten. Weiterhin werden auf einem anonymisierten Datenblatt folgende Informationen dokumentiert:

- Nummer des Zentrums
- Nummer des Probanden
- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Körpergewicht
- Körpergröße
- Datum der Röntgenaufnahme
- Film-Fokus-Abstand (FFA) und Film-Objekt-Abstand (FOA).

Leider sind diese Angaben nicht immer komplett verfügbar. Von einigen Zentren fehlen auch die FOA-Angaben. Somit ist eine auf den Vergrößerungsfaktor bezogene Korrektur der Höhenangabe nicht möglich und die Absoluthöhe der Wirbel-

körper nicht verfügbar. Daher basiert die Gesamtauswertung vorwiegend auf den Höhenindizes.

Die Originalröntgenfilme mit dem beiliegenden Datenblatt wurden von den Zentren zur Auswertung nach Berlin-Steglitz geschickt.

### 2.2.2 Digitalisiertablett

Das Gerät dient zur Gewinnung von Ortskoordinaten in rechnerverwertbarer Form. Das Digitalisiertablett ist der Träger des Koordinatensystems.

Über dieses Digitalisiertablett wird manuell ein frei bewegliches Abtastelement (Fadenkreuz) geführt. Die Koordinaten des Abtasters werden von dem mikroprozessor-gesteuerten Meßsystem mit einer Genauigkeit von kleiner 0,1 mm und einer Geschwindigkeit von 100 Koordinatenpaaren pro Sekunde mit dem Fadenkreuz ermittelt. Die gewonnenen Koordinatenpaare werden über ein Interface an eine SUNSTATION zur weiteren Verarbeitung übertragen.

Der Digitizer besteht aus drei Komponenten: einem Durchlicht-Meßtablett, einer Maus mit Fadenkreuzcursor und einer Steuereinheit.

Das Meßtablett stellt eine durchscheinende Platte dar, hinter der eine Lichtquelle installiert ist. Bei der Auswertung werden die Röntgenfilme von einer auf der Platte befestigten rechtwinkligen Schablone gehalten.

Die Maus mit dem Fadenkreuzcursor ist das Abtastinstrument zum präzisen parallaxenfreien Digitalisieren von Meßpunkten. Sie besitzt fünf Tasten, die einzeln oder in Kombination gedrückt werden können und folgende Funktionen erfüllen:

- Punkteingabe
- Wirbelkörperbestätigung (nach sechs Punkten)
- Überspringen eines nicht auswertbaren Wirbelkörpers
- neues Röntgenbild
- Abschluß eines Falles (nachdem 13 Wirbelkörper eingegeben sind)

- Löschen des zuletzt eingegebenen Punktes
- Löschen des zuletzt eingegebenen Wirbelkörpers
- Löschen des gesamten Falles (Löschen nur vor Speicherung des gesamten Falles möglich).

Die Steuereinheit dient der Stromversorgung des Abtasters und des Meßtablets. Sie empfängt außerdem die Daten des Abtasters und verfügt über eine serielle Schnittstelle zum Datentransfer zwischen Rechner und Cursor.

Zur geometrischen Vermessung der Wirbelkörper wurden die Röntgenbilder der Probanden aus EVOS und EPOS auf einem Durchlicht-Digitalisierboard befestigt und die Wirbelkörper fortlaufend von BWK 4 bis LWK 4 mit einem Mouse/Calliper-System vermessen.

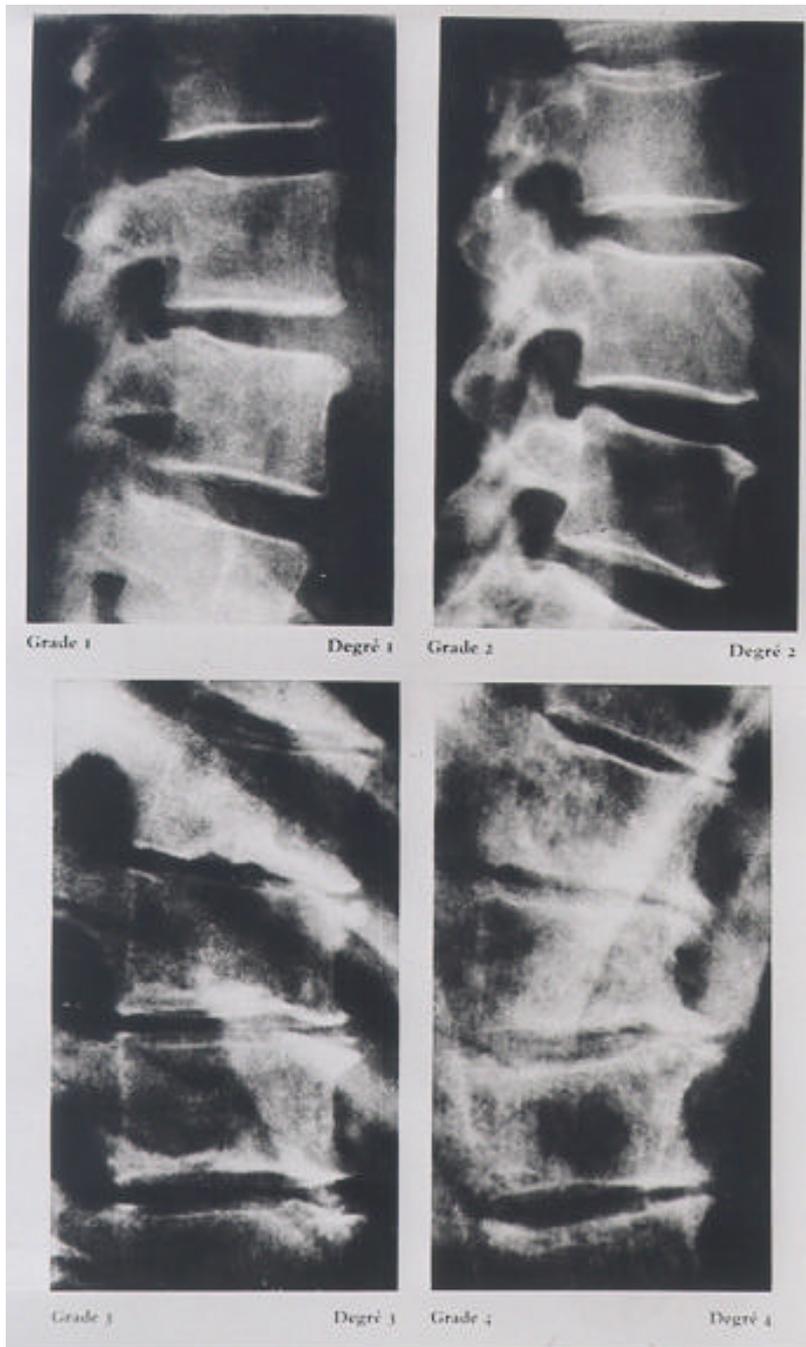
### 2.2.3 Manuelle Auswertung der Röntgenfilme

Die Auswertung der Wirbelkörper erfolgt in fortlaufender Reihenfolge von T4 bis L4. Zur Orientierung werden auf der BWS-Aufnahme die Wirbelkörper T4, T8 und T12, sowie auf der LWS-Aufnahme T12 und L4 bezeichnet und markiert.

Danach werden über die Tastatur der SUNSTATION bestimmte Probandendaten in die Datenbank eingegeben:

- Probandennummer
- Zentrumsnummer
- Ländernummer
- Anzahl der Filme
- Besuchsnummer
- FOA der Brustwirbelsäule und der Lendenwirbelsäule.

Weiterhin wurde eine Einteilung der degenerativen Veränderungen der Brust- und Lendenwirbelsäule nach Kellgren<sup>12</sup> durchgeführt (Abb 1).



**Abbildung 1:** Einteilung der degenerativen Veränderungen nach Kellgren.

Grad 1 = fragliche, Grad 2 = leichte, Grad 3 = mittlere, Grad 4 = schwere degenerative Veränderungen.

Anschließend erfolgt die Vermessung der Wirbelkörper. Die Wirbelkörperhöhen werden durch sechs Punkte definiert. Die anterioren, medialen und posterioren Begrenzungspunkte werden entsprechend einer spezifizierten Empfehlung nach Smith-Bindman et al 1991<sup>13</sup> eingegeben.

a) Endplatten

Die Endplatten stellen sich in der Regel mit einer Dicke von 1-2 mm auf dem Röntgenbild dar. Die Punkte werden an der äußeren Kante der Begrenzung zum Zwischenwirbelraum gesetzt (Abb.1).

b) Anteriore Höhe

Die Punkte für die anteriore Höhe werden im vorderen Fünftel des Wirbelkörpers gesetzt. Die Punkte werden so plaziert, daß die Verbindungslinie zwischen den beiden Punkte direkt entlang der Vorderkante des Wirbelkörpers verläuft (Abb 1). Anteriore osteophytäre Anbauten oder Apophysenstörungen werden nicht mit einbezogen, in diesem Fall werden die Punkte weiter nach posterior gesetzt, jedoch immer innerhalb des vorderen Fünftels (Abb. 2).

c) Posteriore Höhe

Die Punkte für die posteriore Höhe werden im hinteren Fünftel des Wirbelkörper an der äußeren Begrenzung der Kortikalis der Endplatten gesetzt (Abb. 1).

d) Mittlere Höhe

Die mittlere (zentrale) Wirbelkörperhöhe wird definiert als geringster Abstand der Endplatten bzw. der korrekt gesetzten Punkte zueinander in den mittleren drei Fünfteln (Abb. 1). Es ist daher zum Teil notwendig, einen der gesetzten Punkte in einer exakt horizontalen Linie zu verschieben (Abb. 3). Hierbei ist das Fadenkreuz der Maus behilflich.

Bei frischen Frakturen der Grund- oder/und Deckplatte werden die Punkte am Ende der Frakturlinie gesetzt (Abb. 4). Bei Frakturen, die älter als ein Monat sind, wird die Frakturlinie zum Teil durch Kallusbildung überlagert. Die Punkte werden hier an der Grenze zwischen Kallus und dem normalen trabekulären Knochen gesetzt (Abb. 5).

e) Keilwirbel

Bei Vorliegen eines Keilwirbels (anteriore Höhe vermindert), werden die Punkte für die mittlere Höhe in die Mitte der zentralen drei Fünftel gesetzt (Abb. 6).

f) Projektionslinien

Bei Verprojizierungen der Wirbelkörper und bei Torsionen der Wirbelsäule werden die Endplatten und die dorsalen Begrenzungen nicht übereinanderprojiziert, so daß Doppelkonturen entstehen. In diesen Fällen stellen sich die Endplattenkonturen jeweils als Oval dar. Zur Höhenmessung wurde jeweils die Mitte zwischen beiden als Endplattenpunkt angenommen (Abb. 7).

Aus diesen sechs Meßpunkten werden die vordere (a), mittlere (m) und die hintere Höhe (p) für jeden der Wirbelkörper bestimmt. Aus dem Verhältnis der genannten Höhen zueinander ( $a/p$  und  $m/p$ ) und zu den Höhen der Nachbarwirbeln ( $p/p_{up}$ ,  $p/p_{low}$ ) wird errechnet, ob ein Wirbelkörper als deformiert eingestuft wird. Bei dem in dieser Arbeit zur Anwendung kommenden Algorithmus nach Felsenberg/Kalender wird eine prävalente Deformierung als eine Minderung der anterioren oder mittleren Höhen um mehr als 25% im Vergleich zur posterioren Höhe definiert. Diese Berechnungen erfolgen automatisch und werden ebenfalls in der Datenbank gespeichert.

Die Richtigkeit und Reproduzierbarkeit der manuellen Vermessung wurde an einem Wirbelkörperpräparat überprüft<sup>14</sup>. Es wurde eine Genauigkeitsrate von 99,5% erzielt. Die mittlere Reproduzierbarkeit des Verfahrens war >99,1%.

Nach Abschluß der Messung wird ein radiologischer Kommentar zu den Ursachen möglicher Deformitäten sowie eine Befundung des gesamten Falles eingegeben und anschließend der Fall gespeichert.

#### 2.2.4 Definition der Wirbelkörperdeformation

Die Berechnung einer Wirbelkörperdeformation nach Felsenberg/Kalender ist unabhängig von Referenzwerten. Bei dieser Methode wird eine keilförmige Deformation (wedge) angenommen, wenn die anterioren Wirbelkörperhöhen um 25% niedriger liegen als die posterioren (a/p-Index). Eine Konkavitätsdeformation (konkav, bikonkav) wird angenommen, wenn die zentrale Höhe um mindestens 25% kleiner ist als die posteriore Wirbelkörperhöhe (m/p-Index). Zur Berechnung eines Kompressionswirbels (crushed) werden die posterioren Höhen von jeweils zwei Wirbelkörpern kranial und kaudal vom zu bestimmenden Wirbelkörper zum Vergleich herangezogen. Hierbei wird ebenfalls ein Wert  $>25\%$  angenommen.

#### 2.2.5 Radiologische Differentialdiagnose einer vertebralen Deformation

##### 2.2.5.1 Osteoporotische Wirbelkörperfraktur

Eine osteoporosebezogene Fraktur liegt immer dann vor, wenn eine entsprechende Abnahme der Höhenindizes gemessen wird und keine der unten genannten Kriterien eine andere Genese der Deformation zulassen. Typisch sind die Einsenkungen der Grund- und/oder Deckplatten bei Erhalt der Zwischenwirbelhöhe.

##### 2.2.5.2 Degenerative Wirbelkörperdeformation

Eine Deformation aufgrund von Verschleißveränderungen wird angenommen, wenn eine subchondrale Sklerosierung der Grund- und Deckplatten vorliegt, Osteophyten nachweisbar sind, die entsprechend der Klassifikation nach Kellgren den Grad II überschreiten, der Zwischenwirbelraum verschmälert oder ein Vakuumphänomen

nachweisbar ist. Die degenerativen Veränderungen müssen den deformierten Wirbelkörper direkt betreffen.

#### 2.2.5.3 Wirbelkörperdeformation bei der traumatischen Fraktur

Eine traumatische Fraktur wird angenommen, wenn die ventrale Wirbelkörperkante eine typische Knickbildung aufweist oder die anterioren Wirbelkörperelemente deutlich ventral einer gedachten Linie durch die ventralen Endplattenpunkte der nicht deformierten Wirbelkörper lokalisiert sind.

#### 2.2.5.4 Wirbelkörperdeformation bei M. Scheuermann

Ein M. Scheuermann wird als Ursache einer Deformation angenommen, wenn Schmorl'sche Knorpelknötchen, wellige Grund- und Deckplattenkonturen, verschmälerte Zwischenwirbelräume, Hyperkyphose oder mehrsegmentige Verformungen vorliegen. Der Nachweis eines Edgren-Vaino-Zeichens gilt als pathognomisch.

#### 2.2.5.5 Weitere Wirbelkörperdeformation

Radiologisch werden ebenfalls Deformationen aufgrund eines M. Bechterew, eines M. Forestier, einer Osteomalazie, einer persistierender Chorda dorsalis oder weiterer seltener Ursachen von der osteoporotischen Deformation abgegrenzt.

#### 2.2.6 Datenbank

Alle Meßdaten werden online vom Digitalisiertablett über eine SUN-Station in eine Datenbank (Informix, UNIX-basiert) eingelesen. Die Datenbank enthält folgende Daten: die absolute Wirbelkörperhöhe (anterior, medial und posterior) der Wirbelkörper BWK 4 bis LWK 4, die Deformations-Indizes a/p, m/p, pp1up, pp2up, pp1low, pp2low, Angaben zu Nebenbefunden und den radiologischen Befund zur Genese der Deformationen.

Diese Daten werden in eine Excel-Datei implementiert. Es erfolgt ein Vergleich der Daten und Röntgenbilder aus der Baseline und dem Follow-up zur Sicherung der Plausibilität der Messungen (siehe nächsten Punkt). Anschließend wird die Datenbank um die folgenden Informationen erweitert:

- Deformation EVOS / EPOS ja oder nein
- Ursache der Deformation (osteoporotisch, degenerativ, traumatisch, M. Scheuermann, anderes)
- Anzahl der Frakturen in EVOS und EPOS
- Deformationsform (keilförmig, konkav, bikonkav, crushed)
- Befundkonstanz bzw. Befundverschlechterung.

#### 2.2.7 Definition der inzidenten Fraktur

Als inzidente osteoporotische Fraktur werden alle Wirbelkörper eingestuft, die einen a/p- oder m/p Index unter 75% aufwiesen, sowie sich im Vergleich mit der Voruntersuchung um mehr als 15% verschlechtert hatten. Unterschieden wird zwischen neuen Frakturen bei vorher frakturfreien Probanden (fx-i) sowie neuen Frakturen bei prävalenten Frakturen oder Verschlechterung vorbestehender Frakturen (fx-a).

Zum Vermeidung von Fehlern bei der Ermittlung der Inzidenz geht es in einem ersten Schritt darum auszuschließen, daß festgestellte Veränderungen der a/p- und m/p-Indices auf Meßfehlern oder aufnahmetechnischen Unterschieden zwischen Erst- und Zweitaufnahme beruhen. Alle Wirbelkörper, für die eine der beiden Höhendifferenzen mehr als 15% betrug, werden einer erneuten radiologischen Kontrolle unterzogen und die Meßdaten gegebenenfalls korrigiert. Alle morphometrisch gefundenen Deformationen werden einer klinisch-radiologischen Differentialdiagnose unterzogen, um die Frage nach der Ursache (osteoporotisch ja/nein) zu klären.

### 2.2.8 Reproduzierbarkeit der manuellen geometrischen Vermessung

Der Fehler bei der Reproduzierbarkeit bei zehnfacher Meßwiederholung desselben Bildpaares betrug 0,82% für die anteriore, 0,94% für die mediale und 0,48% für die posteriore Höhe. Der Fehler für die Wiederholbarkeit einer Verlaufskontrolle (erneute Röntgenaufnahme nach drei Jahren) betrug: 1,38% (anterior), 1,88% (medial) und 1,81% (posterior), sofern keine Befundveränderung aufgetreten war.