

Aus der Anatomischen Anstalt
Der Ludwig- Maximilians- Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. R. Putz

**Vorhersagekraft der Versagenslast des distalen Radius
mit Mikro-Computertomographie
und Zweienergie-Röntgen-Absorptiometrie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Julia Kristin
aus
München

2007

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. F. Eckstein

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser
Priv. Doz. Dr. P. Biberthaler

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Eva-Maria Lochmüller

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 25.10.2007

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	01
2. Literaturübersicht	02
2.1. Osteoporose und Frakturrisiko des distalen Radius	02
2.2. Densitometrie mittels Zweienergie-Röntgen-Absorptiometrie	06
2.2.1. Historische Entwicklung	06
2.2.2. Technische Grundlagen, Validität und Präzision des DXA	06
2.2.3. Klinische Studien zur Beurteilung des Frakturrisikos mittels DXA	10
2.3. Mikrostrukturanalyse mittels Mikro-Computertomographie	11
2.3.1. Historische Entwicklung und technische Grundlagen der Mikrocomputer- tomographie	11
2.3.2. Validität und Präzision der Mikrocomputertomographie	14
2.3.3. Studien zum Thema Frakturrisiko und trabekuläre Mikrostruktur	16
2.3.4. Mechanische Festigkeit des trabekulären Knochens	17
2.4. Mechanische Versagenstests am distalen Radius	18
2.4.1. Drei-Punkt Biegetest	20
2.4.2. Axiale Kompression	22
2.4.3. Sturzsimulation	23
3. Fragestellung	27
4. Material und Methoden	27
4.1. Probanden/ Untersuchungsmaterial	27
4.2. Präparation und Röntgenuntersuchung der Unterarme	28
4.3. Densitometrische Messungen mittels DXA	29
4.4. Mikrostrukturanalyse mittels Mikrocomputertomographie	32
4.5. Mechanische Testung durch Sturzsimulation	34
4.6. Frakturklassifikation nach mechanischer Testung	36
4.7. Datenauswertung und Statistik	37

5. Ergebnisse	38
5.1. Ergebnisse der densitometrischen und mikrocomputertomographischen Messung	38
5.2. Ergebnisse der mechanischen Versagenslasten	40
5.3. Ergebnisse der Frakturklassifikation	40
5.4. Korrelation der densitometrischen und der Mikro-CT Parameter mit den mechanischen Versagenslasten im menschlichen Radius	41
6. Diskussion	45
6.1. Methodikdiskussion	45
6.2. Ergebnisdiskussion und Interpretation	47
6.3. Ausblick	50
6.4. Schlussfolgerung	51
7. Zusammenfassung	51
8. Abkürzungen	53
9. Literaturverzeichnis	55
10. Danksagung	74
11. Lebenslauf	75

1. Einleitung

Die Osteoporose ist nach der WHO die weltweit häufigste Knochenerkrankung (WHO, 1999). Kennzeichnend ist sowohl eine Verminderung der Knochenmasse als auch eine Störung der trabekulären Mikrostruktur (Melton et al., 1997). Diese Merkmale bleiben meist lange Zeit klinisch stumm. Sie treten überwiegend erst im höheren Lebensalter durch Frakturen des distalen Radius, der thorakolumbalen Wirbelsäule oder des proximalen Femur in Erscheinung. Eine sehr effiziente Früherkennung und die dadurch möglichen Präventiv- bzw. Therapiemaßnahmen sind daher von äußerster Wichtigkeit. Eine rechtzeitige Diagnosestellung könnte somit die Anzahl der Frakturen vermindern, die Lebensqualität verbessern sowie die Folgekosten senken.

Zur Vorhersage des individuellen Frakturrisikos wurden verschiedene osteodensitometrische Methoden entwickelt, die sich in Bezug auf ihre physikalischen Grundlagen, den Messort, den Messparametern und den aufzuwendenden Kosten unterscheiden (Lochmüller et al., 2002). Die häufigsten klinisch angewendeten Methoden zur Beurteilung des Knochenstatus sind die Zweienergie-Röntgen-Absorptiometrie (DXA = dual X-ray absorptiometry), die quantitative Computertomographie (QCT) und der quantitative Ultraschall (QUS) (Grampp et al., 1999). Daneben sind die periphere Computertomographie (pQCT), die Magnetresonanztomographie, und die Mikro-Computertomographie (μ -CT) von Bedeutung. Die DXA, als Goldstandard und weltweit verbreitetes Verfahren in der Osteoporosediagnostik, misst als planare Methode den Knochenmineralgehalt (BMC: bone mineral content in g) und die flächenprojizierte Knochendichte (BMD: bone mineral density in g/cm^2) des gesamten Skeletts bzw. spezieller Interessenregionen (ROI: Region of Interest). Die Mikro-Computertomographie (μ -CT) hingegen erlaubt als direktes, dreidimensionales, nichtdestruktives, morphometrisches Verfahren die Darstellung und Beurteilung osteoporotisch bedingter Veränderungen der trabekulären Mikrostruktur des Knochens. Sie ist allerdings derzeit nur an Knochenproben, aber nicht in vivo einsetzbar.

Zum Vergleich verschiedener Verfahren für die Bestimmung der mechanischen Knochenfestigkeit, bieten sich sowohl prospektive Studien als auch biomechanische Testungen an. Für die präklinische Prüfung neuer Verfahren eignen sich besonders experimentelle Messungen der Versagenslasten des Knochens, da auf diese Weise innerhalb sehr kurzer Zeit und mit geringeren Kosten als in der Klinik, Ergebnisse erzielt werden können (Lochmüller et al., 2002).

Die hohe Inzidenz von distalen Radiusfrakturen (Melton III et al., 1995), vor allem bei postmenopausalen Frauen (Häussler et al., 2007), prädestiniert diese Lokalisation zur Abschätzung der Knochenfestigkeit. Zahlreiche Studien zeigen, dass Brüche an dieser Stelle eine hohe prognostische Wertigkeit künftiger Frakturen des Radius, der Wirbelsäule oder des proximalen Femur darstellen (Cuddihy et al., 1999; Klotzbücher et al., 2000). Daher eignet sich der Unterarm unter Umständen in besonderem Maße für die Untersuchung osteoporotischer Frühveränderungen in Bezug auf Knochendichte und Knochenstruktur.

Ziel der vorliegenden Studie war die Prüfung der Hypothese, dass quantitative Messungen der Knochenmikrostruktur eine Verbesserung der Vorhersagen der Bruchlasten des Radius, verglichen mit der Bestimmung der Knochenmasse alleine, ergeben.

2. Literaturübersicht

2.1. Osteoporose und Frakturrisiko des distalen Radius

Die Osteoporose ist eine komplexe, multifaktorielle, chronische Erkrankung, die über Jahre hinweg symptomlos verlaufen kann (Melton III et al., 1990; Waud et al., 1992), bis der Knochenverlust eine individuelle Bruchgrenze erreicht hat. Die Zahl der an Osteoporose leidenden Menschen wird in Deutschland auf 7,8 Millionen (6,5 Millionen Frauen) geschätzt (Häussler et al., 2007) und nimmt aufgrund der demographischen Entwicklung unserer Bevölkerung zu (Johnell, 1997; Wasnich et al., 1997). Von den Betroffenen sind 10% der Männer und 30% der Frauen älter als 50 Jahre (Pollähne et al., 2001). Im Jahre 2005 (Statistisches Bundesamt Deutschland) waren in Deutschland ca. 44.800 Patienten vollstationär in Behandlung auf Grund der Diagnose „Veränderung der Knochendichte und Struktur“. In den Vereinigten Staaten leiden ca. 16.8 Millionen (54%) der postmenopausalen weißen Frauen an Osteopenie und weitere 9.4 Millionen (30%) an Osteoporose (Melton III et al., 1995). Die Osteoporose zählt laut WHO zu den zehn häufigsten Krankheiten weltweit (Pollähne et al., 2001). Das proximale Femur, die thorakolumbale Wirbelsäule und der distale Radius stellen die häufigsten Prädilektionsstellen von Frakturen dar. Über ein Drittel aller Frauen erleiden mindestens eine Fraktur zu Lebzeiten (Stephen et al., 2001).

Die distale Radiusfraktur ist mit einer Inzidenz von 2-3 pro Tausend Einwohner die häufigste Fraktur beim Erwachsenen (Winker; 2005). Dabei zeigt sich eine sprunghafte Zunahme bei perimenopausalen Frauen (Melton; 1995; Riggs et al., 1986).

Das kumulative, auf die verbleibende Lebenszeit bezogene Frakturrisiko beträgt 15 Prozent für Radiusfrakturen (Kanis et al., 2000). Bei den 70-jährigen Frauen liegt die Inzidenz bei 20% (Jensen et al., 1982; Owen et al., 1982). Die kumulative Inzidenz von Folgefrakturen nach einer initialen distalen Radiusfraktur liegt bei 55% innerhalb von 10 Jahren und 80% innerhalb von 20 Jahren (Cuddihy MT., 1999). Im Vergleich mit der zu erwartenden Frakturrate steigt das Risiko für Femurfrakturen nach vorausgegangenem Unterarmbruch für Frauen (CI 95%, 1.1-11.8) und für Männer (CI 95%; 0.98-5.8) (Cuddihy MT., 1999). Hierbei ist anzumerken, dass das Risiko bei Frauen stark altersabhängig ist und bei Erstfrakturen des Radius unter 70 Jahren keine konsekutive Erhöhung des Auftretens von Folgefrakturen zu beobachten ist. Klotzbücher et al. (2000) bestätigten ebenfalls bei Vorfrakturen des Radius ein erhöhtes Risiko für zukünftige Frakturen. Im Bereich der Wirbelsäule wurde ein vierfach erhöhtes Risiko ermittelt, welches an allen skelettalen Regionen mit der Anzahl der Vorfrakturen stieg. Die Metaanalyse von Kanis et al. (2004) wies auch einen signifikanten Anstieg des Frakturrisikos für Personen mit Vorfrakturen des Radius auf (RR: 1.86; 95% CI: 1.75-1.98). Ein erniedrigter BMD konnte dagegen nur einen geringen Prozentsatz von 8% (verschiedene Frakturen) bis 22% für Femurfrakturen erklären.

Zur realistischen Abschätzung des osteoporotischen Frakturrisikos ist neben Vorfrakturen und der Knochendichte die Erhebung der anthropometrischen und anamnestischen Risikofaktoren (Burger et al., 1999; Gemalmaz et al., 2007) notwendig. Die familiäre und persönliche Frakturanamnese (Ross et al., 1991; Melton et al., 1997; Melton et al., 1999; Tromp et al., 2000), Angaben zur Lebensführung (Burger et al., 1999; Rapuri et al., 2000), zum hormonellen Status (Stepan et al., 1989; Barrett-Connor et al., 2000), zur Medikation und zu Vorerkrankungen (Cummings et al., 1995; Khosla et al., 1999) sollten erhoben werden. Darüber hinaus spielen für die mechanische Kompetenz des Knochens neben den skelettalen auch muskuläre und neuronale Elemente eine Rolle. Daher ist das Frakturrisiko nicht ausschließlich, sondern bestenfalls partiell, vom Knochenstatus abhängig. Die Sturzneigung und Faktoren, die die Sturzfolgen direkt oder indirekt beeinflussen, nehmen im Laufe des Alters zu.

Melone et al. (1984) untersuchten in einer klinischen Studie den Frakturmechanismus des distalen Radius an 330 Präparaten. Verantwortlich für die Radiusextensionsfraktur (Radiusfraktur „Loco Typico“, Colles Fraktur) war die palmare Zugkraft, welche durch den palmaren Bandapparat bei Hyperextension auf das Handgelenk übertragen wird und die dorsale Kompressionskraft, welche durch Stauchung entsteht.

Das Os lunatum wird durch die axiale Kompressionskraft gegen die Radiusgelenkfläche gepresst und Thenar und Hypothenar wirken hierbei als Hypomochlion. Die Spannung der Beuger wirkt als Zug- und Hebelkraft auf die distale Mittelhand (Melone et al., 1984 ; Pechlaner et al., 1998). Dabei frakturiert der Knochen typischerweise im Bereich der distalen 12%. Durch diesen Mechanismus können verschiedene Frakturtypen des distalen Radius entstehen, die z.B. nach Frykman (I-VIII) klassifiziert werden. Diese Frakturtypen werden in Tabelle 1 und Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 1: Frykman-Klassifikation der distalen Radiusfraktur :

Typ 1	Extraartikuläre Querfraktur
Typ 2	I + Fraktur des Processus styloideus ulnae
Typ 3	Beteiligung der radio-karpalen Gelenkfläche
Typ 4	III + Fraktur des Processus styloideus ulnae
Typ 5	Beteiligung der radio-ulnaren Gelenkfläche
Typ 6	V + Fraktur des Processus styloideus ulnae
Typ 7	Y-Fraktur mit Beteiligung des Radioulnar- und Radiokarpalgelenkes
Typ 8	VII + Fraktur des Processus styloideus ulnae

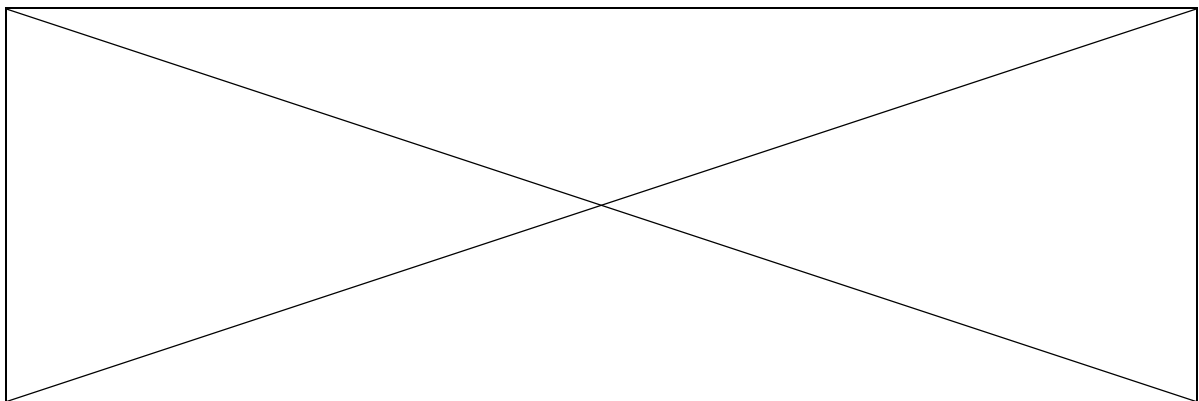


Abbildung 1: Einteilung der distalen Radiusfrakturen nach Frykman (Kurzlehrbuch Chirurgie; Schumpelick V, Bleese N, Mommsen U; 6. Auflage; Thieme Verlag)

In Anbetracht der Morbidität und Mortalität (Schenkelhalsfrakturen haben eine 1-Jahres-Mortalitätsrate von 10-20 %; Herold et al., 2003) ist die Osteoporose eine große Belastung für das Gesundheitswesen. Darüber hinaus leiden die meisten Osteoporosepatienten an schwer therapierbaren chronischen Schmerzen, die eine Verminderung der Lebensqualität nach sich ziehen (Lips et al., 1999; Caliri et al., 2007). Daher ist eine frühe Diagnostik von größter Bedeutung.

Die entstehenden Kosten für Therapie, Rehabilitation und Pflege der Betroffenen werden in Deutschland in 2001 auf mehr als 3,5 Milliarden Euro/Jahr geschätzt (Pollähne et al., 2001). Hinzu kommt, dass schätzungsweise ca. 5% aller Krankenhausbetten zur Versorgung der Patienten mit fortgeschrittener Osteoporose benötigt werden (Pollähne et al., 2001). Die im direkten Zusammenhang mit der Osteoporose stehenden Gesamtkosten betragen im Jahr 2003 in Deutschland 5,4 Milliarden Euro (Häussler et al., 2007), wovon 56% auf stationäre Kosten entfielen. Die jährlichen Kosten, die alleine durch osteoporotische Frakturen verursacht werden, betragen in Europa ca. 1,5 Milliarden Euro, wobei 87% auf Frakturen des proximalen Femurs zurückzuführen sind (Stephen et al., 2001). 1995 wurden die finanziellen Ausgaben für Osteoporose in den U.S.A. auf 13,8 Milliarden US Dollar geschätzt (Ray et al., 1995).

Physiologischerweise unterliegt die Knochenmasse altersabhängigen Veränderungen. Die sogenannte „Peak Bone Mass“ (Zeitpunkt der höchsten Knochenmasse) wird im 3. Lebensjahrzehnt erreicht (Greten et al., 2002). Der größte Verlust an Knochenmasse findet sich in den ersten 10 Jahren nach der Menopause. Die Frakturrisikoschwelle wird oft zwischen dem 6. und 7. Lebensjahrzehnt unterschritten (Greten et al., 2002). Pathogenetisch liegt der Osteoporose ein Verlust an Knochenmasse durch ein Ungleichgewicht des zellulären Knochenumbaus zugrunde, d.h. ein Überwiegen des osteoklastischen Knochenabbaus gegenüber der osteoblastischen Knochenneubildung (Greten et al., 2002). Zu unterscheiden sind hierbei Osteoporosen mit gesteigertem Umbau („High-Turnover“) von denen mit reduziertem Umbau („Low-Turnover“). Der Knochenmassenverlust führt sowohl zu einer Verdünnung der Kortikalis wie auch zur Ausdünnung trabekulärer Strukturen (Greten et al., 2002). Die Folge ist eine Diskontinuität tragender Trabekelelemente, so dass das Frakturrisiko mit abnehmender Knochenmasse überproportional ansteigt (Greten et al., 2002). Faktoren, die das Risiko einer Osteoporoseentwicklung fördern können sind unter anderem erbliche Faktoren, Hormone, Ernährung, Medikamente, Alkohol- und, Nikotinabusus, Bewegungsmangel und eine geringe UV-Exposition (Vit.-D-Mangel) (Greten et al., 2002)

2.2. Densitometrie mittels Zweiennergie-Röntgen-Absorptiometrie

2.2.1. Historische Entwicklung

Ein bedeutender Schritt in der Knochendichtemessung (Osteodensitometrie) wurde durch die Entwicklung der Einenergie-Photonenabsorptiometrie (SPA) vollzogen, eine Messmethode, die bereits 1963 von Cameron und Sorenson beschrieben wurde (Fischer et al., 1992). Diese Technik ist heute jedoch wie die Einenergie-Röntgenabsorptiometrie (SXA) und die Zweiennergie-Photonenabsorptiometrie (DPA) überholt.

Die DXA (Dual X-Ray Absorptiometry) ist das derzeit weltweit verbreitetste Verfahren in der Osteoporosediagnostik und stellt ein planares Verfahren dar, welches in der Lage ist selektiv anorganische Materialien innerhalb eines organischen Körpers zu quantifizieren.

Mit ihr ist es möglich den Knochenmineralsalzgehalt (BMC) und die Knochendichte (BMD) des Skeletts bzw. bestimmte Interessensregionen (ROI) zu messen. Der Messwert wird auf ein Referenzkollektiv bezogen, um das Frakturrisiko abzuschätzen. Bei der Messung erfolgt eine Angabe des

- T-Wert: Abweichung des Messergebnisses von der sog. „Peak bone mass“ eines Referenzkollektives gleichen Geschlechts, in Standardabweichungen (Herold et al., 2003).
- Z-Wert: Abweichung des Messergebnisses von einem gleichalten Referenzkollektiv (Greten et al., 2002)

Eine Bestimmung der Mikrostruktur des trabekulären Knochens ist mit der DXA jedoch nicht möglich.

2.2.2. Technische Grundlagen, Validität und Präzision des DXA

Die DXA-Technik basiert auf der Schwächung hochenergetischer Photonenstrahlung entlang der Wegstrecke von der Strahlenquelle zum Detektorsystem (Greenfield et al., 1992; Augat et al., 1998; Felsenberg et al., 1999). Die Schwächung entspricht dem Logarithmus des Verhältnisses von Intensität I_0 des Primärstrahles zur Intensität I des geschwächten Strahles (Kalender et al., 1987). Durch Messung der Ein- und Ausgangsintensität der monoenergetischen Photonenstrahlung kann unter Zugrundelegung

des entsprechenden Schwächungskoeffizienten die Masse bzw. Durchstrahlungsdicke des Knochengewebes (Fischer et al., 1992) berechnet werden:

$$I = I_0 \cdot e^{-(\mu_S \cdot l_S + \mu_B \cdot l_B)}$$

I_0 : Strahlungsintensität beim Austritt aus der Röntgenröhre

I : Strahlungsintensität nach Durchgang durch das Gewebe

μ : Massenschwächungskoeffizient

l : Dicke des Absorbers

S : Index für Weichteilgewebe (soft tissues)

B : Index für Knochen (bone)

Die Zwei-Spektren-Absorptiometrie ist notwendig, da sonst weder die Materialzusammensetzung, noch eine Quantifizierung des Knochenmineralgehaltes möglich wäre. Die Bestimmung des Knochenmineralgehaltes stellt besondere Ansprüche, da Knochen aus 3 Komponenten (Hydroxylapatit, gelbem und rotem Knochenmark) besteht. Das rote Knochenmark hat eine höhere Dichte und schwächt daher die Strahlung stärker als das gelbe (Burgess et al., 1987; Balto et al., 2000). Zur Kalibrierung und Kontrolle der Geräte sind Referenzkörper bzw. Kalibrierungsphantome in Gebrauch. Cann et al. (1980) benutzten Phantome, die wässrige K_2HPO_4 -Lösungen (Dikaliumhydrogenphosphat) enthielten. Heutige Phantome basieren auf Kunststoff, einem Wasseräquivalent und einem Anteil HA-Konzentration und weisen eine hohe Langzeitstabilität auf.

Die DXA erweist sich als nichtinvasives Verfahren vorteilhaft gegenüber anderen Techniken durch ihre kurze Scanzeiten pro Messort (ca. 5-10 min), eine hohe Messpräzision (LWS-Messung 0.5-1%; Schenkelhals-Messung 1-1.5%), eine niedrige Strahlenbelastung pro Messung/ Messort (10-50 μSv) und seine gute Verfügbarkeit der Messgeräte (Ezzidin et al., 2001).

Es ist jedoch keine nähere Aufschlüsselung der Veränderung des trabekulären und kortikalen Kompartimentes und keine Analyse der räumlichen Verteilung des Knochens möglich. Lochmüller et al. (2002) zeigten, dass es zum Auftreten relevanter Artefakte aufgrund der Projektionstechnik durch umgebende Weichteile oder osteoarthrotische Veränderungen kommt. Zusätzlich besteht eine Abhängigkeit der flächenprojizierenden Knochendichte (BMD) von der Größe des Knochens und nicht ausschließlich von der

volumetrischen Knochendichte (vBMD in g/cm³). Fischer et al. (1992) wiesen darauf hin, dass die Zusammensetzung des Kalibrierungsmaterials zur Zeit noch nicht standardisiert ist, folglich ist eine 100%-ige Übereinstimmung der Messwerte von unterschiedlichen Herstellern nicht zu erzielen. Degenerative Veränderungen, Gefäßveränderungen, Skoliosen und Frakturen können die Interpretation im Bereich der Wirbelsäule beeinträchtigen (Uebelhart et al., 1990; Rizzoli et al., 1995). Ezziddin et al. (2001) stellten darüber hinaus fest, dass für Patienten unter 18 Jahren keine allgemein gültigen Referenz-Messdaten vorliegen, weshalb bei Messungen von Minderjährigen keine Z-Werte angegeben werden können.

Die DXA bietet bei sorgfältiger Positionierung des Patienten eine gute Reproduzierbarkeit mit einer Präzision von 1-2% (CV% = Variationskoeffizient = Standardabweichung bei Wiederholungsmessungen geteilt durch den Mittelwert der Messungen-Glüer et al., 1995). In vivo Messungen haben gezeigt, dass ap-Messungen an der Lendenwirbelsäule mit einer Präzision von ca. 0,5-1,5% bei Standardfehlern von 5-10% durchgeführt werden können (Wahner et al., 1988; Glüer et al., 1990). Lodder et al. (2004) fand in einer klinischen Messung an den Lendenwirbeln L1-4 und dem Femur einen Variationskoeffizient von 1,92% bzw. 1,59%. Die Standardabweichung der aufeinanderfolgenden Messungen war – 0,001 (0,02) und – 0,0004 (0,02). Maggio et al. (1998) untersuchten die Reproduzierbarkeit der BMD im Bereich des proximalen Femurs. Der Variationskoeffizient lag in der Region „Ward“ zwischen 2,3% und 3,3%, an anderen Lokalisationen zwischen 0,7%-1,7%. Die niedrigste Fehlerquelle war für die Lokalisation „Gesamtfemur“ zu verzeichnen. Adams (1997) fasste zusammen, dass die Präzision für ap-Messungen der Wirbelsäule zwischen 0,5% und 1% und für die laterale Wirbelsäule nur selten über 1% liegt. Larcos et al. (1991) wiesen eine Präzision für DXA von 0,9%-1,5% am Radius nach. Nuti et al. (1991) zeigten ebenfalls eine Präzision zwischen 0,8%-1,3% für den Radius. Ryan et al. (1992) fanden am ultradistalen Radius eine Präzision von 0,74%, im distalen Drittel von 0,55% und in der Region dazwischen eine Präzision von 0,58% für den BMD gemessen mittels DXA. Sievanan et al. (1992) führten zwei Wochen lang an 15 Personen dreimal täglich DXA-Scans durch. Die Messung des distalen Radius ergab eine Präzision von 1,9%, wobei dies im Vergleich zu anderen Lokalisationen dieser Studie, den höchsten Wert ergab (lumbale Wirbelsäule: 1,7%; proximaler Femur: 1,3%; Kalkaneus: 1,3%; Patella 1%; proximale Tibia: 0,7%). Sievänen et al. (1993) evaluierten die Präzision des DXA an sieben anatomischen Stellen der oberen Extremität durch

zweifache Messung der rechten und linken Seite von zehn Personen. Folgende Präzisionswerte (Variationskoeffizienten) wurden für den BMD und BMC erhalten: 0,8% und 1,0% (proximaler Humerus); 0,5% und 0,5% (humeraler Schaft); 0,7% und 0,5% (radialer Schaft); 1,3% und 1,1% (ulnarer Schaft); 0,7% und 1,0% (distaler Radius); 0,7% und 1,2% (distale Ulna); 0,4% und 0,6% (Hand).

Hudelmaier et al. (2004) stellten fest, dass am distalen Radius weder pQCT ($r=0,85-0,96$; $P<0,001$) noch QUS Parameter ($r=0,64$; $P<0,001$) die Vorhersagekraft der Knochenfestigkeit im Drei-Punkt-Biegetest und in der Sturzsimulation im Vergleich zur DXA verbessern. Die Korrelation der Versagenslasten und pQCT betrug $r=0,85-0,96$ und $r=0,64$ mit QUS ($P<0,001$). Die pQCT verbesserte die Vorhersagekraft in Kombination mit DXA nur äußerst geringfügig. Der Korrelationskoeffizient für eine Sturzsimulation und dem BMC (DXA) des Radiuschaftes betrug $r=0,76$ und $r=0,83$ mit der metaphysären Knochenzusammensetzung (pQCT), $r=0,55$ mit QUS, und $r=0,59-0,74$ mit geometrischen Parametern des Radiuschaftes (pQCT). Diese Ergebnisse stimmen mit der klinischen Studie von Formica et al. (1998) überein, die zeigte, dass durch pQCT keine besseren Unterscheidungsmöglichkeiten zwischen Patienten mit und ohne Fraktur gegeben sind, als durch DXA. Müller et al. (2003) berichtete jedoch im Vergleich von DXA des Radius, pQCT des distalen Radius, DXA der Phalangen, digitalen Röntgenaufnahmen des Unterarmes (DXR-BMD) und QUS des Radius eine bessere Vorhersage der Versagenslast durch geometrische Variablen (vor allem SSI=Stress Strain Index; Belastungsindex) als durch DXA. Boyanov et al. (2007) verglichen QUS am Kalkaneus und am distalen Radius mit der DXA an der LWS und am Femur, wobei die stärkste Korrelation zwischen den zwei DXA-Messorten gefunden wurde. Durch die QUS-Messung am Radius konnte keine verlässliche Aussage über die Knochenmineraldichte gemacht werden.

Lochmüller et al. (2001) untersuchten den Effekt der Fixation, des Weichteilmantels und der Scanprojektion auf den Knochenmineralgehalt mit DXA. Es wurden DXA-Messungen innerhalb von 48 Stunden post mortem und nach 10-monatiger Fixierung in 5%-iger Formalin/95%-iger Ethanol-Lösung an 7 Leichen durchgeführt. Es lag eine hohe lineare Beziehung ($r^2>0,97$, $SEE\%<10\%$) ohne signifikante Abweichung nach Fixierung, außer bei dem Gesamt-BMD (-3,1%) vor. Des weiteren zeigten sie, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Ex-situ und der In-situ Reproduzierbarkeit gibt (Variationskoeffizient $<3\%$ für den BMC, $<2\%$ für den BMD). Darüber hinaus wurde ein nur geringer Effekt des Weichteilmantels und der Scanprojektion an einem

Untersuchungskollektiv von 83 Leichen an der Analyse des gesamten Femur ($r^2 > 0.90$, SEE% = 8-22%) festgestellt.

2.2.3. Klinische Studien zur Beurteilung des Frakturrisikos mittels DXA

Cummings und Black (1995) legten in ihrem Übersichtsartikel mehrerer prospektiver Studien dar, dass Messungen des BMD am Radius und anderen Lokalisationen signifikant mit dem Risiko von Folgefrakturen assoziiert sind. Gardsell et al. (1993) bestätigten dies später für Frauen, die zum Zeitpunkt der Messung am Radius jünger als 80 Jahre waren. Nevitt et al. (1994) konnten dies auch für Frauen über 80 Jahre in einer umfangreicheren Studie als Gardsell et al. (1993) zeigen. Im National Osteoporosis Risk Assessment (NORA-Studie) von Ethel et al. (2001) wurde bestätigt, dass ein durch DXA ermittelter T-Wert von -2,5 mit einem vierfach höheren Risiko für Frakturen vergesellschaftet ist als ein normaler BMD (Verhältnis: 4,03; CI: 95%, 3,59-4,53). Die distale Radiusfraktur war in dieser Studie am häufigsten (6,2%) aufgetreten, gefolgt von Femurfrakturen (1,4%). Melton et al. (1993) berichteten, dass Knochendichtemessungen am distalen Radius eine höhere Korrelation mit Radiusfrakturen haben als Messungen an anderen Lokalisationen. Black et al. (1992) hingegen fanden ähnliche Beziehungen zwischen Messungen am distalen Radius, Radiuschaft, Kalkaneus, Wirbelsäule und proximalem Femur und dem Risiko eine Radiusfraktur in der Zukunft zu erleiden. Messungen des distalen Radius (RR 1,64; 95% CI 1,13-2,37) wiesen keine höhere Vorhersagekraft für künftige Radiusfrakturen auf als Messungen der lumbalen Wirbelsäule (RR 1,56; CI 1,07-2,26), des proximalen Femurs (RR 1,65; CI 1,12-2,41) oder des Kalkaneus (RR 1,83; CI 1,26-2,64). Cuddihy et al. (1999) beobachteten in einer retrospektiven Studie, dass im Vergleich mit der zu erwarteten Frakturrate in einer Gemeinde, das Risiko nach erlebter Radiusfraktur eine proximale Femurfraktur zu erleiden um das 1,4-fache für Frauen und das 2,7-fache für Männer anstieg, das Risiko einer vertebrealen Fraktur um das 5,2-fache für Frauen und das 10,7-fache für Männer. Klotzbuecher et al. (2000) berichteten ein 3,3-fach erhöhtes Risiko für zukünftige Radiusfrakturen, ein 1,7-fach erhöhtes für vertebreal Frakturen und ein 1,9-fach erhöhtes Risiko für proximale Femurfrakturen nach erfolgter Radiusfraktur.

Marshall et al. (1996) schlossen in ihrer Metaanalyse prospektiver Studien des Zeitraumes 1985- 1994, dass alle Messlokalisationen ähnliche prädiktive Möglichkeiten (relatives Risiko 1,5 (95% CI: 1,4-1,6)) für den Abfall des BMD besitzen. Eine Ausnahme bildeten Messungen der Wirbelsäule für die Vorhersage vertebrealer Frakturen

(RR 2,3 (1,9-2,8)) und Messungen des proximalen Femurs für Frakturen der selben Lokalisation (RR 2,6 (2,0-3,5)). Die Messlokalisierung Radius erbrachte folgende Odds Ratios (OR): Radius 1,8; prox. Femur 1,4; LWS 1,5; Kalkaneus 1,6. Die OR gibt das relative Risiko an, eine Fraktur zu erleiden (oder erlitten zu haben), wenn der Messwert beispielweise um eine Standardabweichung unter dem Mittelwert liegt. Eine OR von 1,8 besagt folglich, dass das Risiko eine Radiusfraktur zu erleiden 1,8fach höher ist als für eine Person, deren Messwert dem Mittelwert entspricht. Zusammenfassend folgerten Marshall et al. (1996), dass die Vorhersage mittels DXA ebenso effektiv ist, wie die Abschätzung eines Schlaganfallrisikos durch Blutdruckmessungen und besser als die Abschätzung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen durch Bestimmung des Serumcholesterinspiegels. Für ein flächendeckendes Screening mit DXA sahen die Autoren jedoch auf Grund der Überlappung der Messwerte mit gesunden Personen keine Indikation.

Davis et al. (1994) wies darauf hin, dass Messungen an mehr als zwei Lokalisationen möglicherweise die Vorhersagekraft zukünftiger Frakturen verbessert. Dies zeigten ebenfalls Ross et al. (1991, 1993) für Wirbelsäulenfrakturen. Da der zukünftige Ort der Fraktur nicht bekannt ist, müssten für eine optimale Beurteilung alle klinisch relevanten Lokalisationen evaluiert werden (O'Gradaigh et al., 2003).

Diese diskrepanten Einschätzungen zeigen, dass es von großer Bedeutung ist, weitere Bemühungen auf diesem Gebiet zu unternehmen, damit das Risiko zukünftiger Frakturen durch exakte Erfassung des Knochenstatus frühzeitig und zuverlässig erfasst werden kann.

2.3. Mikrostrukturanalyse mittels Mikrocomputertomographie

2.3.1. Historische Entwicklung und technische Grundlagen der Mikrocomputertomographie

Das Mikro-CT ist ein bildgebendes Verfahren zur Erzeugung von isotropen 3D Datensätzen und bietet die Möglichkeit, die Architektur des trabekulären Netzwerkes des Knochens hochauflösend, nicht destruktiv und quantitativ zu messen (Feldkamp et al., 1989; Kuhn et al., 1990; Müller et al., 1997; Odgaard et al., 1997). Die Histomorphometrie ermöglicht zwar eine Bestimmung von Trabekeldicke und Trabekelabstand (Merz et al., 1967; Merz et al., 1970; Parfitt, 1983), jedoch nur in

2-dimensionalen Schnitten. Es können nur Modellannahmen in der dritten Dimension, über die in 2D-Schnitten gewonnenen Ergebnisse, gemacht werden (Engelke et al., 1999).

1981 konstruierte Feldkamp einen CT-Scanner mit Mikrofokusröntgenquelle, sensitiver Videokamera und fluoreszierenden Screen (Ritman, 2004). Durch Modifizierung des Fächerstrahl-geometrischen Rekonstruktionsalgorithmus von Herman entwickelte Feldkamp in Zusammenarbeit mit Davis die Kegelstrahlgeometrie (Feldkamp et al., 1989). 1984 begann die Entwicklung der ersten Mikro-CT-Scanner von Elliott mit Nadelstrahlgeometrie, einer Röntgenröhre mit 15 μm Kollimator, einem Szintillationszähler als Detektor und einer Auflösung von 15 μm (Elliott et al., 1984). Ein Meilenstein war die Publikation Feldkamps 1989, der mit Kegelstrahlgeometrie, Mikrofokusröhre, und Bildverstärker bei einer Auflösung von 70 μm arbeitete, um die Keramikstruktur in Turbinenmotoren zu analysieren.

Scanner mit Parallelstrahlgeometrie und Synchrotron als Röntgenquelle benutzten Engelke (1989), Bonse (1994) und Kinney (1995), jedoch mit unterschiedlichen Detektoren (Engelke: Photodioden; Bonse und Kinney: charge-coupled device [CCD-Array]) und Auflösungen (Engelke: 50 μm ; Bonse: 8 μm ; Kinney: 20 μm). 1996 stellte Rügsegger ein kommerziell verfügbares Gerät mit Fächerstrahlgeometrie, Mikrofokusröhre, CCD-Detektor und einer Auflösung von 20 μm her. Dieses ist weitgehend identisch mit dem heutigen Gerät von Scanco (Zürich, Schweiz).

Weitere heute kommerziell vertriebene Scanner sind:

- Stratec (Pforzheim, Deutschland: 12 Nadelstrahlgeometrie, Mikrofokusröhre [Reflexionstarget: 50 μm x 150 μm], Halbleitdetektor und 30 μm Auflösung)
- Skyscan (Aartselaar, Belgien: Kegelstrahlgeometrie, Mikrofokusröhre [Reflexionstarget: 8 μm], CCD-Array und 15 μm Auflösung)

Mit diesen Geräten können Proben variabel zwischen Quelle und Detektor angeordnet werden und sind nicht auf das Drehzentrum einer rotierenden Quell-Detektor-Kombination festgelegt (Engelke et al., 1999). Die Auflösung des Mikro-CT liegt im Bereich zwischen 5 μm und 50 μm , was bei der Parallelstrahlgeometrie vor allem vom Detektor, bei der Fächerstrahlgeometrie von der Fokusgröße der Röntgenröhre abhängig ist. Bei einer isotropen Erhöhung der Auflösung um den Faktor 10 benötigt man, bei gleichbleibendem Probendurchmesser, eine um 10000 höhere Quantenzahl (Graeff et al., 1991). Die Quantenzahl, die dieser Intensität entspricht, wird von der Röhrenleistung

bestimmt. Bei Verringerung der Fokusgröße, zum Erzielen einer höheren Auflösung, reduziert sich die Röhrenleistung. Daher ist ein möglichst kleiner Focus bei zeitgleicher Intensitätssteigerung nicht möglich. Dies bedingt für das Mikro-CT kleine Probendurchmesser (<5cm) und von der Auflösung abhängige Messzeiten, die im Minuten bis Stundenbereich liegen (Engelke et al., 1999).

Diese Gesichtspunkte führten in der Entwicklung des Mikro-CT zum Übergang von der Fächerstrahlgeometrie (Rüeggsegger et al., 1996) zur Kegelstrahlgeometrie (Engelke et al., 1998). Dies bringt zwar eine Verkürzung der Scanzeit mit sich, stellt jedoch einen technisch höheren Aufwand dar, da ein Flächendetektor anstelle eines Zeilendetektors und ein wesentlich komplizierterer Rekonstruktionsalgorithmus benötigt wird.

Folgende mikrostrukturelle Parameter können mittels Mikro-CT untersucht werden:

- „Bone Volume Fraction“ (BV/TV) in %: Volumetrischer Anteil des Knochens am Gesamtvolumen einer gemessenen Probe.
- „Connectivity-Density“ (Conn. D) in $1/\text{mm}^3$: Maß für die Vernetzung des trabekulären Geflechtes. Konnektivität ist die maximale Anzahl von Verbindungen, die innerhalb des Netzwerkes unterbrochen werden können, ohne das Netz als Ganzes in zwei nicht mehr miteinander verbundene Teile zu unterbrechen (Feldkamp et al., 1989). Eine präzise mathematische Definition und topologische Methoden findet sich in der Studie von Odgaard und Gundersen (1993).
- Geometrischer Grad der Anisotropie (DA), dimensionslos: Parameter zur Quantifizierung der räumlichen Asymmetrie bestimmt durch die „Mean Intercept Length“-Methode (Harrigan und Mann 1984). Je höher DA ist, desto mehr liegt eine Orientierung der Knochen- und Höhlenstruktur in einer bestimmten Richtung innerhalb der Probe vor.
- „Structure Model Index“ (SMI), dimensionslos: Beschreibung der relativen Zusammensetzung des trabekulären Knochens aus Platten und Stäben. Werte für reales Trabekelnetzwerk in der Regel zwischen 0 und 3 (Hildebrand und Rueggsegger 1997b); 0= ideale Platten, 3= ideale Stäbe. Berechnet wird der SMI durch eine Differentialanalyse der triangulierten Knochenoberfläche (Hildebrand und Rueggsegger, 1997b).

- „Mean Trabecular Thickness“ (Tb.Th) in μm : Direkte und modellunabhängige Bestimmung der Trabekeldicke und Trabekelabstand (Hildebrand und Ruegsegger 1997a). Die lokale Dicke an einem bestimmten Punkt innerhalb des trabekulären Knochens wurde dabei definiert als der Durchmesser des größtmöglichen Kreises, welcher den Punkt enthält und komplett innerhalb des Knochens zu liegen kommt. Tb.Th gibt den Durchschnitt der lokalen Dicken aller Knochenvoxel wieder.
- „Mean Trabecular Separation“ (Tb.Sp) in μm : Bestimmung erfolgt analog zu Tb.Th, nur für diejenigen Voxel, welche nicht dem Knochen zugeordnet werden, d.h. deren Dichte unterhalb des festgesetzten Schwellenwertes liegt.
- „Trabecular Number“ (Tb.N) in $1/\text{cm}$: Umkehrfunktion der mittleren Distanz zwischen den Achsen der Platten und Stäbe in trabekulärem Knochen (Ulrich et al. 1999). Es handelt sich ebenfalls um einen modellunabhängigen Parameter.

2.3.2. Validität und Präzision der Mikrocomputertomographie

Das Mikro-CT als neuere Methode in der experimentellen Anwendung, muss sich ebenfalls den bereits beim DXA untersuchten Kriterien, der Validität und Präzision (Reproduzierbarkeit) stellen. Die Ergebnisse des Mikro-CTs wurden weitgehend mit der traditionellen Histomorphometrie verglichen, welche bis dahin als Goldstandard galt.

In ihrer Studie zur Validität des Mikro-CTs verglichen Kuhn et al. (1990) Mikro-CT-Bilder von 6 mm großen Knochenwürfeln und optische Bilder von korrespondierenden histologischen Schnitten. Sie fanden an menschlichen trabekulären Knochenproben unterschiedlicher Lokalisationen (proximale Tibia, proximaler Humerus; LWK 1, LWK2, proximales und distales Femur, distaler Radius und Beckenkamm) Korrelationen zwischen $r=0,85$ (Tb.Th.) und $r=0,91$ (BV/TV) sowie Unterschiede zwischen 3,2% (BV/TV) und 10,5% (Tb.Th). Die Arbeitsgruppe um Rügsegger (Müller et al., 1998) beurteilte in einem Teil der Biomed-I-Studie die trabekuläre Knochenstruktur von Beckenkammbiopsien durch die konventionelle Histomorphometrie und durch Mikro-CT. 63 Proben von Frauen und Männern wurden post mortem entnommen und beiden Verfahren unterzogen. Die Ergebnisse wiesen hohe Korrelationen ($p<0,0001$) für BV/TV ($r=0,93$), BS/TV ($r=0,91$), Tb.Th. (0,84) und Tb.Sp. (0,91) auf. Die Mittelwertunterschiede zwischen der Histologie und den Mikro-CT-Messungen erreichten Werte von 2,5% (BV/TV) bis 6,1% (Tb.Th).

Auch bei der Analyse pathologischer Knochenbefunde konnten signifikante Korrelationen zwischen der Histomorphometrie und der Mikro-CT nachgewiesen werden.

Die Validität des Mikro-CTs wurde von Uchiyama et al. (1997) an Proben des Os ilium von 15 Patienten mit unterschiedlichen metabolischen Knochenerkrankungen bestimmt. Die Ergebnisse wurden mit konventionellen histomorphometrischen Werten verglichen. Die Korrelationskoeffizienten wiesen Werte von $r=0,76$ (Tb.N; $p<0,005$) bis $r=0,95$ (BV/TV, $p<0,0001$) auf. Ito et al. (1998) fand Korrelationen zwischen der Mikro-CT und der Histomorphometrie von bis zu $r=0,86$ (Tb.N) in Beckenkammbiopsien von Patienten mit Osteoarthritis.

Balto et al. (2000) untersuchte das hochauflösende Mikro-CT im Vergleich mit der Histologie an Mandibulae von Mäusen. Die Ergebnisse wiesen eine hohe Korrelation zwischen Mikro-CT und Histologie $r=0,995$ ($p<0,0001$), mit einer mittleren Differenz von 3,7% (0,7%-6,9%) zwischen den beiden Methoden auf. Der Standardmessfehler des Mikro-CT betrug 3,4% (2,1%-6,4%) für den Durchschnitt aller Parameter, der Standardmessfehler der Histologie 4,9% (3,5%-6,5%). Die Autoren zeigten, dass die Mikro-CT eine nicht-invasive Methode ist, die vergleichbare Messwerte wie die Histologie erbringt.

Nägele et al. (2004) testeten den Effekt der Repositionierung und der systematischen Verschiebung der Interessensregion innerhalb von Knochenproben auf die quantitative Analyse der trabekulären Mikrostruktur. Diese wurden bei 28 Proben aus verschiedenen Stellen des menschlichen Skeletts (Schenkelhals, Trochanter major, LWK 2 und distaler Radius) mittels Mikro-CT beurteilt. Die Proben wurden aus 200 Mikro-CT-Messungen ausgewählt, um eine große Breite an bone volume fraction (BV/TV) abzudecken. Die Ergebnisse wiesen eine hohe Reproduzierbarkeit auf (CV% = 0,64% bis 1,29% für BV/TV an unterschiedlichen Lokalisationen). Am distalen Radius zeigte sich eine Präzision von CV=0,26% (SMI), 1,29% (BV/TV) bis 3,75% (Tb.Th.).

Eckstein et al. (2007) wiesen mittels Mikro-CT an 165 Präparaten älterer Personen signifikante Geschlechtsunterschiede der trabekulären Mikrostruktur an gewissen skelettalen Lokalisationen auf. Bei Männern konnte am distalen Radius und am Schenkelhals eine eher plattenähnliche Struktur, dickere Trabekel, einen kleineren Trabekelabstand, eine höhere Trabekelzahl, eine höhere Konnektivität, und ein höherer Grad der Anisotropie im Vergleich zu den Werten der Frauen ($p<0,05$) festgestellt werden. Am Beckenkamm, Kalkaneus und den Wirbelkörpern konnten hingegen keine Geschlechtsunterschiede beobachtet werden. Das Ausmaß der Geschlechtsunterschiede der trabekulären Struktur fällt mit der beobachteten unterschiedlichen Frakturinzidenz epidemiologischer Studien zusammen.

2.3.3. Studien zum Thema Frakturrisiko und trabekuläre Mikrostruktur

Da BMD-Messungen beträchtliche Überlappungen zwischen Patienten mit Frakturen und deren Kontrollgruppe zeigen (Melton et al., 1989), wird angenommen, dass der BMD alleine das Frakturrisiko nicht ausreichend erklärt, die Knochenqualität hingegen eine Schlüsselrolle in der biomechanischen Kompetenz des Knochens spielen könnte (Legrand et al., 2000)

Kleerekoper et al. (1985) und Ito et al. (1998) verglichen Parameter der 3-dimensionalen Mikrostruktur des iliakalen trabekulären Knochens zwischen Patienten mit vertebrale osteoporosebedingten Kompressionsfrakturen und Kontrollpatienten ohne Fraktur. Ito et al. (1998) nutzten das Mikro-CT und Kleerekoper et al. (1985) leiteten indirekte Schätzungen der dreidimensionalen Parameter an Messungen der histologischen Schnitte ab. Patienten mit Fraktur zeigten signifikant niedrigere Mittelwerte ($1,03 \pm 0,15$ vs. $1,26 \pm 0,26$; $P < 0,005$) für die mittlere trabekuläre Plattendichte, Tb.N. und Conn.D. (Kleerekoper, 1985) sowie für BV/TV und Tb.N. (Ito et al., 1998), einen signifikant höheren Mittelwert für die Tb.Th (Kleerekoper et al., 1985) sowie Tb.Sp. (Ito et al., 1998). Bei Ito et al. (1998) unterschieden sich dagegen Tb.Th.-Werte der beiden Gruppen nicht signifikant. Die dreidimensionale Analyse zeigte, dass die Werte der BS/BV zwischen den beiden Frakturen unterscheiden kann (Ito et al., 1998). Die Ergebnisse zeigten, dass ein Zusammenhang der Parameter der dreidimensionalen strukturverbundenen Knochenoberflächendichte sowie des BV/TV mit osteoporotischen Frakturen besteht (Ito et al., 1998).

Legrand et al. (2000) stellten fest, dass sich nach Angleichung des Alters, des Body mass index und des BMD keine signifikanten Unterschiede zwischen Gruppen mit und ohne vertebrale Frakturen der histomorphometrisch untersuchten Beckenkammbiopsien für BV/TV oder Tb.Th. fanden. Im Gegensatz dazu waren die Mittelwerte des ICI (Interconnectivity Index) und des Tb.Sp. signifikant höher, sowie die des Tb.N. niedriger bei Patienten mit mindestens einer vertebrale Fraktur. Logistische Regressionsanalysen zeigten, dass BMD, BV/TV und alle architektonischen Parameter signifikante Prädiktoren von multiplen (mindestens drei Brüche) vertebrale Frakturen waren. Die Odds ratio für eine Standardabweichung reichte von 2,2 für das Star Volumen bis 3,7 für ICI. Die Odds ratio der BMD der Wirbelsäule betrug ebenfalls 2,2.

Ciarelli et al. (2000) konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (mit/ohne femorale Fraktur) in femoralen Knochenproben für BV/TV bei Tb.N und Conn. D mittels Mikro-CT finden. Unterschiede der beiden Gruppen zeigte jedoch der

DA (geometrischer Grad der Anisotropie). Die Frakturgruppe hatte eine signifikant stärker anisotrop orientierte Struktur als die Kontrollen, auch nach Anpassung des BV/TV. Dies wurde auf eine relative Abnahme der quer zur primären Krafteinwirkung liegenden Trabekel zurückgeführt.

2.3.4. Mechanische Festigkeit des trabekulären Knochens

Die mechanische Festigkeit des trabekulären Knochens ist primär abhängig von der apparenten Knochendichte (Rice, 1988; Hodkinson und Currey, 1992). Die Autoren zeigten, dass allein durch deren Bestimmung mechanische Parameter von Knochenproben in einem weiten Dichtebereich gut abgeschätzt werden können. Jedoch wurde beobachtet, dass darüber hinaus die Architektur des trabekulären Knochens eng mit den mechanischen Eigenschaften in Verbindung steht (Meyer, 1967; Wolff, 1870, 1892) und ihrerseits maßgeblich von den Kräften beeinflusst wird, die auf den Knochen wirken (Koch 1917). Diese Theorie (sog. Wolffsches Gesetz) impliziert, dass die Architektur des trabekulären Knochens Ausdruck seiner mechanischen Beanspruchung ist. Folglich kann die Bestimmung der mechanischen Festigkeit des Knochens verbessert werden, wenn auch mikrostrukturelle Parameter mit einbezogen werden (Parfitt, 1992; Goldstein et al., 1993; Snyder et al. 1993). Goulet et al. (1994) beobachteten an menschlichen trabekulären Knochenproben verschiedener metaphysärer Lokalisationen eine hohe Korrelation ($r=0,91$) zwischen BV/TV und der Versagenslast. Bei einer Kombination von BV/TV mit DA wurden noch höhere Korrelationen mit der Versagenslast gefunden ($r=0,95$).

Im Hinblick auf die mechanischen Eigenschaften und die Elastizität des Knochens untersuchten Ulrich et al. (1999) den Vorhersagewert unterschiedlicher 3D-Strukturparameter aus verschiedenen Skelettregionen. Dabei erfolgte sowohl die Ermittlung als auch die Computersimulation zur Bestimmung mechanischer Eigenschaften dieser Parameter (Finite-Elemente Modellierung) auf Basis von Mikro-CT Analysen. An spongiosen Proben der lumbalen Wirbelsäule, des Femurkopfes, des Kalkaneus und des Beckenkamms wurden die Korrelationen der mikrostrukturellen Parameter (BV/TV, Tb.Th, Tb.Sp., Tb.N., und DA) mit den mechanischen Parametern (Young's moduli, Poisson's ratios und Shear moduli) ermittelt. Die Korrelationen lagen deutlich höher, wenn zusätzlich zu BV/TV ein weiterer mikrostruktureller Parameter miteinbezogen wurde. Am Femurkopf konnten die Korrelationskoeffizienten von $r=0,73$ (BV/TV; Young's modulus) bis auf $0,91$ (BV/TV, DA und Young's modulus) erhöht werden. Der höchste Wert für r lag bei $0,96$ (BV/TV, DA, Tb.Sp. und Young's modulus).

Matsuura et al. (2007) bestätigten diesen Zusammenhang der mechanischen Festigkeit des Knochens und der mikrostrukturellen Parametern an über 600 Knochenproben unterschiedlicher skelettaler Lokalisation. Die Ergebnisse legten nahe, dass die Beurteilung der mechanischen Eigenschaften durch die zusätzliche Verwendung des Mikro-CT verbessert werden könnte.

Die Ergebnisse der bisherigen Studien weisen darauf hin, dass die Bestimmung der mechanischen Festigkeit des trabekulären Knochens mittels Mikro-CT und unter Umständen auch die Diagnose der Osteoporose verbessert werden könnte durch zusätzlich zur BMD quantifizierte mikrostrukturelle Parameter.

2.4. Mechanische Versagenstests am distalen Radius

Biomechanische Tests ermöglichen die objektive Bestimmung von Bruch- bzw. Versagenslasten am distalen Radius, die direkt mit den densitometrischen Ergebnissen verglichen werden können. Auf diese Weise können Vor- und Nachteile einzelner Methoden direkt beurteilt werden. Es ist jedoch nicht möglich aus den experimentell ermittelten Versagenslasten direkt auf das Frakturrisiko zurückzuschließen, da sich die (z.B. bei einem Sturz) einwirkenden Kräfte zwischen Individuen unterschiedlicher Körpergrößen und Körpergewichte unterscheiden (Hayes et al., 1997 ; Myers und Wilson, 1997 ; Duan et al., 2001; Robinovitch et al., 1991).

Folgende biomechanische Tests wurden bisher am distalen Radius durchgeführt (Abb.2):

- A: 3-Punkt Biegetest des Radiuschaftes.
- B: Axiale Kompression eines plan-parallelen Querschnittes der distalen Metaphyse, welcher perpendicular zur Längsachse des Knochens gewonnen wird.
- C: Sturzsimulation auf ausgestreckter Hand.

Eine Vielzahl biomechanischer Tests des Radius wurde durchgeführt und die jeweiligen Korrelationen zu den entsprechenden Ergebnissen der Densitometrie bestimmt. Die Tabellen 2, 3 und 4 geben einen Überblick über Studien des 3-Punkt Biegetestes, der axialen Kompression und der Sturzsimulation einschließlich der Korrelationen mit verschiedenen Knochendichtemessungstechniken.

Im allgemeinen Vergleich der verschiedenen mechanischen Tests zeigten sich in den aufgeführten Studien die höchsten Korrelationskoeffizienten zwischen Densitometrie

und Versagenslast beim 3-Punkt Biegetest und der axialen Kompression (siehe Tabelle 2, 3). Die Sturzsimulation auf ausgestreckter Hand zeigte hingegen deutlich niedrigere Korrelationen (siehe Tabelle 4). Im 3-Punkt Biegetest und in der axialen Kompression liegen kontrolliertere mechanische Bedingungen als in der Sturzsimulation vor, welches eine Erklärung dafür geben könnte. Dieses Ergebnis bestätigten Eckstein et al. (2002) in einem direkter Vergleich der drei Methoden. Folgende Korrelationskoeffizienten wurden bestimmt: DXA (BMC) und 3-Punkt Biegetest ($r=0,89$), DXA (BMC) und axialer Kompressionstest ($r=0,82$), DXA (BMC) und Sturzsimulation ($r=0,73$). Im Drei-Punkt-Biegetest bricht der Knochen beinahe immer an der Seite der applizierten Kraft, wohingegen sowohl in der Sturzsimulation als auch klinisch eine große Bandbreite verschiedener Frakturtypen gegeben ist (Lochmüller et al., 2002; Lill et al., 2003).

Darüber hinaus untersuchten Eckstein et al. (2004) die Korrelation zwischen verschiedenen mechanischen Testungen an den Radii der gleichen Probanden. Diese ergaben eine Korrelation von $r=0,79$ zwischen der axialen Kompression und dem 3-Punkt Biegetest, $r=0,78$ zwischen axialer Kompression und Sturzsimulation und $r=0,68$ zwischen der axialen Kompression und dem 3-Punkt Biegetest (Größenunterschied der Korrelation in diesem Fall nicht signifikant). In einigen Studien (Eckstein et al., 2000; Njeh et al., 2000; Wu et al., 2000; Pistoia et al., 2001) wurden densitometrische Messungen unter In-situ-Bedingungen durchgeführt in allen anderen an explantierten Knochen (Tabellen 2-4). Ein Vergleich zwischen verschiedenen ortsspezifischen densitometrischen Verfahren wies unterschiedliche Ergebnisse und keine eindeutige Präferenz für eine dieser Methoden auf (Spadaro et al., 1994; Augat et al., 1998; Gordon et al., 1998; Njeh et al., 2000; Wu et al., 2000).

Bedingt durch die Heterogenität des Skelettes, stellte sich heraus, dass die Knochendichtemessung mit DXA am Radius selbst eine höhere Korrelation mit den radialen Versagenslasten besitzt als die DXA-Messungen an anderen Körperstellen (z.B. Femur, Wirbelsäule) (Eckstein et al., 2002). Die Kombination ortsspezifischer (Radius) und nichtortsspezifischer (Femur, Columna vertebralis) DXA Parameter zeigte eine Verbesserung der Vorhersage der Versagenslast bzw. des Frakturrisikos im 3-Punkt Biegetest, jedoch nicht in der axialen Kompression oder der Sturzsimulation (Eckstein et al. 2002).

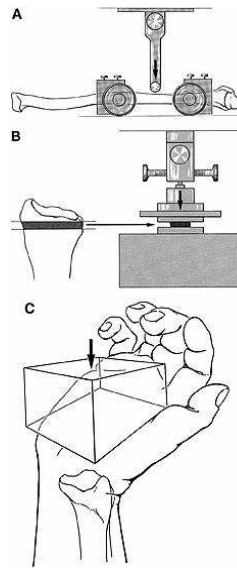


Abbildung 2: Biomechanische Tests am distalen Radius (aus Lochmüller E.M., Lill C.A., Kuhn V., Schneider E., Eckstein F. Radius bone strength in bending, compression and falling and its correlation with clinical densitometry at multiple sites. *J. Bone Miner. Res.* 17(9): 1629-1638, 2002; gezeichnet von Russ H, Anatomische Anstalt München)

2.4.1. Drei-Punkt Biegetests :

Wilhelm et al. (1999) bestimmten eine hohe Abhängigkeit zwischen den geometrischen, kortikalen Messparametern des pQCT und der Versagenslast beim 3-Punkt Biegetest. Für die gesamte Querschnittsfläche ergab sich $r^2=0,79$ ($p<0,01$) und für die kortikale Fläche $r^2=0,94$ ($p<0,001$). Eckstein et al. (2002) führten am linken Radius DXA-Messungen und mechanische Tests durch. Sie folgerten, dass das Versagen des Knochens beim Sturz eher durch die mechanische Festigkeit gegenüber axialer Kompression als gegenüber der 3-Punkt Biegung bestimmt wird. Lochmüller et al. (2002) untersuchten am selben Kollektiv die Korrelationen des DXA, pQCT, QCT und QUS und den radialen Bruchlasten unter 3-Punkt Biegung, axialer Kompression und Sturzsimulation. Alle nicht-seitenspezifischen Messungen zeigten signifikant niedrigere Korrelationskoeffizienten als die ortsspezifische DXA und pQCT. Der QUS des Kalkaneus tendierte zu niedrigeren Korrelationskoeffizienten als andere ortsspezifische und nicht ortsspezifische Analysen von 3-Punkt-Biegetests, wies jedoch äquivalente Ergebnisse wie DXA in der Sturzsimulation auf. Hudelmaier et al. (2004) stellen keine signifikante Verbesserung der Vorhersage der Versagenslast im Drei-Punkt-Biegetests durch QUS Parameter im Vergleich zu DXA alleine fest. Durch pQCT hingegen waren jedoch geringfügige zusätzliche Informationen zu gewinnen.

Tabelle 2: 3-Punkt Biegetest und Knochendichtemessung des distalen Radius

Autor	Krafteinleitungs geschwindigkeit	Probanden	Densitometrie	Variable	Korrelation, r
Wilhelm et al. (1999)	0.08 mm/s	12	pQCT Rad	Tot A Crt A I _{pol} R _{pol} SSI _{pol}	0.89 0.97 0.93 0.96 0.99
Eckstein et al. (2002)	6.5 mm/s	100	DXA Rad DXA Rad DXA Tot B DXA Tot B DXA Neck DXA Neck DXA Troch DXA Troch DXA Fem DXA Fem DXA SP ap DXA SP ap	BMC BMD BMC BMC BMD BMC BMD BMC BMD BMC BMD BMC BMD BMC Combi DXA	0.88 0.89 0.76 0.74 0.69 0.61 0.62 0.61 0.68 0.62 0.59 0.54 0.91
Lochmüller et al. (2002)	6.5 mm/s	119	DXA Rad DXA Rad DXA Ulna DXA Ulna DXA R+U DXA R+U PQCT 4%	BMC BMD BMC BMD BMC BMD Tot Cnt Trab Cnt	0.89 0.88 0.87 0.86 0.89 0.89 0.75 0.53
Hudelmaier et al. (2004)	5 mm/min	70	DXA PQCT QUS	BMC Crt. Cnt. Crt. area Crt. Th. SOS	0,96 0,79 0,96 0,93 0,64

Abkürzungen: Ap, anterior-posterior; Cnt, Knochenmineralgehalt durch pQCT; Combi, combination verschiedener Variablen in einem Multi Regressionsmodell; Crt, cortical; I_{pol}, polarer Trägheitsmoment; R_{pol}, section modulus; Rad, Radius; R+U, Radius und Ulna; SOS, speed of sound ; SP, spine; SSI, stress strain index; Th., thickness ; Trab, trabecular; Tot, total; Tot B, total body; Troch, Trochanter; Neck, Hals

2.4.2. Axiale Kompression:

Horsman und Currey (1983) bestimmten den BMC durch Photonenabsorptiometrie (PA) und die kortikale Breite (CW) durch radiographische Morphometrie. Allgemein erlaubte der BMC präzisere Schätzungen der mechanischen Eigenschaften in axialer Kompression als die CW.

Louis et al. (1995) bestimmten mittels pQCT die kortikale Dicke, die kortikale BMD und den kortikalen BMC und führten im Anschluss axiale Kompressionstests durch. Da sich die höchste Korrelation zwischen der maximalen Versagenslast und der BMC ($r^2 = 0.87$) zeigte, folgerten sie, dass der kortikale BMC mittels pQCT für eine Vorhersage der Bruchlast im axialen Kompressionstest am besten geeignet ist.

Gordon et al. (1998) fertigten zur Beurteilung der Vorhersagekraft der mechanischen Festigkeit Magnetresonanztomographiebilder (MRT) und pQCT Bilder an. Der BMD wurde durch DXA und pQCT bestimmt. Widgerowitz (2000) untersuchte die trabekuläre Struktur mittels Computerberechnung auf Basis von digitalisierten Röntgenaufnahmen. Beide Studien zeigten eine geringfügige, jedoch nicht signifikante Verbesserung der Vorhersage der Versagenslast durch Röntgenaufnahmen, pQCT und MRT gegenüber dem BMD des DXA. Widgerowitz (2000) erhielt darüber hinaus höhere Korrelationen zwischen Versagenslast und pQCT als zwischen Versagenslast und der durch CT ermittelten Querschnittsfläche. Troy et al. (2007) zeigten jedoch, dass eine „nicht-axiale“, und physiologisch daher eher relevante Belastung bereits bei geringerer Krafteinwirkung (1448 N) zu einem Versagen des distalen Radius führt als axiale Kompression (2752N). Änderungen des BMD von $\pm 2\%$ und $\pm 4\%$ abweichend vom Grundmodell beeinträchtigten nichtlinear in beiden Serien die vorhergesagte Knochenfestigkeit (-8,4% bis 4,6% bei Veränderung des BMD von $\pm 2\%$).

Tabelle 3: Axiale Kompression und Knochendichtemessung des distalen Radius

Autor	Krafteinleitungs- geschwindigkeit	Probanden	Densitometrie	Variable	Korrelation, r
Horsman und Currey (1983)	0.8 mm/s	17	SPA Rad	BMC	0.83
Louis et al. (1995)	Keine Angabe	33	pQCT	Crt Cnt	0.87
Gordon et al. (1998)	0.5 mm/s	9	DXA Rad pQCT	BMD Trab D	0.76 0.73

Widgerowitz et al. (2000)	7 mm/s	29	DXA Rad	BMD	0.87
			Ra Rad	Trab Struc	0,91
Eckstein et al. (2002)	0.8 mm/s	105	DXA Rad DXA	BMC	0.82
			Rad	BMD	0.76
			DXA Tot B	BMC	0.67
			DXA Tot B	BMD	0.65
			DXA SP ap	BMC	0.53
			DXA SP ap	BMD	0.45
Lochmüller et al. (2002)	0.8 mm/s	124	DXA Rad	BMC	0.84
			DXA Rad	BMD	0.78
			DXA Ulna	BMC	0.80
			DXA Ulna	BMD	0.79
			DXA R+U	BMC	0.83
			DXA R+U	BMD	0.80
			pQCT	Tot Cnt	0.75
				Trab Cnt	0.53
Lochmüller et al. (2002)	0.8 mm/s	124	DXA Rad	BMC	0.62
			DXA Rad	BMD	0.65
			DXA Ulna	BMC	0.57
			DXA Ulna	BMD	0.66
			DXA R+U	BMC	0.60
			DXA R+U	BMD	0.67
			pQCT	Tot Cnt	0.61
				Trab Cnt	0.55

Abkürzungen, die nicht unter Tabelle 4 erläutert sind: Ra, radiographic absorptiometry; SPA, Singelphotonenabsorptiometrie

2.4.3. Sturzsimulation:

Bei Vergleich der verschiedenen Studien der Sturzsimulation zeigen sich Unterschiede im Versuchsaufbau. Augat et al. (1996), Wu et al. (2000) und Müller et al.(2003) fixierten den isolierten Radius am proximalen und distalen Ende, welches einem Biegungstest nahe kommt. Augat et al. (1998) und Njeh et al. (2000) hingegen befestigten die Karpalknochen und leiteten die Kraft durch das intakte Handgelenk ein. In den anderen Studien wurde der gesamte intakte Unterarm mit Weichteilmantel getestet und die Kraft auf die Hand appliziert (Myers et al., 1991; Myers et al., 1993; Spadaro et al., 1994; Eckstein et al., 2002; Lochmüller et al., 2002; Pistoia et al., 2002). Des weiteren unterschieden sich die genannten Studien in der Krafteinleitungsgeschwindigkeit. Diese reichten von 0,4 bis 100mm/s. Bei Betrachtung der Studien lässt sich kein ersichtlicher Zusammenhang

zwischen der Krafteinleitungsgeschwindigkeit der Tests und der Größe der Korrelation zwischen der Knochendichtemessung und der Festigkeit des Knochens erkennen. Ähnliches zeigte Courtney et al. (1995), die diesen Zusammenhang am proximalen Femur systematisch für Geschwindigkeiten von 2 mm/s und 100 mm/s untersuchten. Sie fanden lediglich einen Anstieg der Versagenslast des Femur von ungefähr 20% bei höheren Geschwindigkeiten.

Myers et al. (1991) stellten fest, dass in Studien mit SPA der BMC zur Vorhersage des Frakturrisikos geeigneter ist als der BMD. Berechnete Geometrie-basierte Parameter aus der SPA bzw. DXA wiesen tendenziell noch höhere Korrelationen mit der Versagenslast auf als der BMC. Augat et al. (1996, 1998) und Müller et al. (2003) bestätigten dies im Bezug auf DXA- und pQCT-Messungen. Darüber hinaus zeigten Müller et al. (2003), dass die Zugabe von Werten der Knochengeometrie die Möglichkeit der Hervorsage der Festigkeit des Knochens verbessert, wobei die Kombination mehrerer Variablen noch besser zu sein scheint als einzelne Parameter. In den Studien von Augat et al. (1996 und 1998) ergaben sich dabei in der Regel höhere Korrelationen für kortikale Messwerte am Schaft, auch wenn der Radius in der distalen Metaphyse frakturierte. Lochmüller et al. (2002) und Müller et al. (2003) hingegen beschrieben ähnliche Korrelationen für beide Lokalisationen. Im leichten Gegensatz zu den Ergebnissen von Müller et al. (2003) steht die Studie von Hudelmaier et al. (2004), die nur eine grenzwertige, jedoch keine signifikante Verbesserung der Vorhersagekraft der mechanischen Festigkeit anhand von kortikalen Geometrie-Parametern aus der pQCT fanden. Dies steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Formica et al. (1998), die keine verbesserte Unterscheidung zwischen Personen mit und ohne Fraktur vorfanden als mittels DXA. Hudelmaier et al. (2005) zeigten, dass die MRT-Parameter (Magnetresonanztomographie) Informationen unabhängig vom BMD zur Vorhersage der radialen Versagenslast liefern. BV/TV war jedoch in der Studie von Hudelmaier (2005) der einzige Parameter, der zusätzliche Informationen über die BMD hinaus liefert.

In den Analysen von Myers et al. (1993) zeigte sich ein relativ großer Unterschied in der Korrelation der Geometrie-basierten Messgrößen und des BMC mit der Versagenslast. Dies kann auf eine außergewöhnlich niedrige Korrelation des BMC zurückgeführt werden und konnte weder von Spadaro et al. (1994) noch von Augat et al. (1998), Wu et al. (2000) oder Njeh et al. (2000) bestätigt werden. Die Versagenslasten der beiden Studien von Myers et al. (1991 und 1993) zeigten deutliche Unterschiede mit einem

Mittelwert von $1780N \pm 650N$ (1991) und $3390N \pm 1030N$ (1993). Ursächlich dafür könnten die niedrigen Fallzahlen der beiden Studien sein.

Wu et al. (2000) verglichen SOS-Werte (SOS=Speed of Sound) von QUS-Messungen der Phalangen mit BMD-Werten von pQCT- und DXA-Messungen. Es ließ sich ein signifikanter Beitrag der QUS Ergebnisse zur Abschätzung der Versagenslast in Kombination mit der BMD nachweisen. Sie fanden eine gleichwertige Korrelation zur radialen Versagenslast im Vergleich zur ortsspezifischen (radialen) DXA und pQCT. Njeh et al. (2000) schlussfolgerten ebenfalls, dass die Ultraschallmessung eine durchaus konkurrenzfähige Methode gegenüber der pQCT oder der DXA sei, ermittelten jedoch eine niedrigere Korrelation. Beide Autoren konnten einen signifikanten additiven Beitrag des QUS zur ortsspezifischen DXA aufzeigen. Hudelmaier et al. (2004) fand jedoch bei QUS-Messungen des Radius selbst keinen zusätzlichen Informationsgewinn. Einen grenzwertigen Beitrag zur Verbesserung der Vorhersage der Versagenslast durch hochauflösende computertomographische Messungen fanden Bonel et al. (2004) in ihrem Vergleich mit dem durch DXA ermittelten BMC. Pistoia et al. (2002) stellten fest, dass Analysen an mikro-FE Modellen, die auf 3D-pQCT Bildern beruhen, eine signifikant höhere Korrelation mit experimentell ermittelten Versagenslasten aufweisen als DXA-Messungen mit Versagenslasten.

Tabelle 4: Sturzsimulation und Knochendichtemessung des distalen Radius

Autor	Krafteinleitungs geschwindigkeit	Probanden	Densitometrie	Variable	Korrelation, r
Myers et al. (1991)	25 mm/s	12	SPA	BMC	0.79
Myers et al. (1993)	25 mm/s	24	DXA	BMC	0.35
Spadaro et al. (1994)	0.4 mm/s	12	SPA QCT	BMC Crt A	0.92-0.94 0.84-0.89
Augat et al. (1996)	1 mm/s	19	pQCT	CrtA	0.71-0.89
Augat et al. (1998)	75 mm/s	17	DXA pQCT	BMD Crt Cnt	0.70-0.73 0.72-0.86
Wu et al. (2000)	75 mm/s	13	DXA pQCT	BMD CrtA	0.67-0.75 0.61-0.67
Njeh et al. (2000)	75 mm/s	14	DXA pQCT	BMC CrtA	0.78-0.88 0.76-0.82

Eckstein et al. (2002)	3.3 mm/s	85	DXA Rad DXA Rad DXA Tot B DXA Tot B DXA SP ap DXA SP ap	BMC BMD BMC BMD BMC BMD	0.73 0.66 0.56 0.57 0.47 0.46
Lochmüller et al. (2002)	3.3 mm/s	102	DXA Rad DXA Rad DXA Ulna DXA Ulna DXA R+U DXA R+U pQCT	BMC BMD BMC BMD BMC BMD Tot Cnt Trab Cnt	0.70 0.64 0.65 0.66 0.69 0.66 0.67 0.46
Pistoia et al. (2002)	3.3 mm/s	54	DXA Rad	BMC BMD	0.69 0.55
Müller et al. (2003)	100 mm/s	21	DXA Rad PQCT	BMC UD BMD UD BMC 1/3 Tot Cnt Tot/Trap/CrtA	0.87 0.77 0.84 0.89 0.49-0.55
Hudelmaier et al. (2004)	100 mm/min	70	DXA PQCT QUS	BMC Total content SOS	0,76 0,83 0,55
Bonel et al. (2004)	100mm/min	56	DXA CT	BMC-meta BMC-schaft BMD-Meta BMD-schaft Den. Trab. CNT Trab.	0,75 0,78 0,79 0,79 0,62 0,72
Hudelmaier et al. (2005)	100 mm/min	73	DXA hrMRI	BMD BV/TV Tb.N Tb.Th. Tb.Sp. Frac. Dim	0,79 0,73 0,39 0,69 -0,59 0,21

3. Fragestellung

Auf Basis des oben zusammengefassten Standes der Literatur war es Ziel der von hier durchgeführten experimentellen Arbeit, die folgenden Fragen zu klären:

- Welche Korrelation weisen μ -strukturelle Parameter des trabekulären Knochens des distalen Radius mit dem mechanischen Versagen des distalen Radius im Vergleich zu DXA auf ?
- Können μ -strukturelle Parameter in einem multiplen Regressionsmodell die Vorhersage mechanischer Versagenslasten des distalen Radius über die Messung der Knochenmasse mit DXA hinaus verbessern ?

4. Material und Methoden

4.1. Probanden/ Untersuchungsmaterial

Die Untersuchungen wurden an 164 formalinfixierten Unterarmen und den kontralateralen Radii von Präparaten durchgeführt, die in den Präparierkursen 2000-2002 der Anatomischen Anstalt der Ludwig-Maximilians-Universität München zur Verfügung standen. Die Spender hatten sich bereits einige Jahre vor ihrem Tod testamentarisch damit einverstanden erklärt, ihre Körper dem Anatomischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität zum Zwecke der Lehre und Forschung zur Verfügung zu stellen.

Von den 164 Unterarmen wurden 22 wegen radiologisch nachgewiesenen oder als fraglich befundenen distalen Radiusfrakturen oder auf Grund der Tatsache, dass osteosynthetisches Material vorhanden war, ausgeschlossen. Weitere 12 Unterarme waren in Folge von Versteifungen nicht zur mechanischen Testung geeignet, da sie nicht in die uniaxiale mechanische Prüfmaschine (Zwick 1445; Ulm; Deutschland) eingepasst werden konnten.

Die endgültige Untersuchungsgruppe umfasste daher 130 Unterarme: 66 männliche (Lebensalter: 52,3 bis 99 Jahre; im Mittel: $79,7 \pm 9,13$) und 64 weibliche (Lebensalter: 58,1 bis 98,2; im Mittel: $81,5 \pm 8,94$). Angaben zu Körpergröße und Körpergewicht sind in Tabelle 5 zusammengestellt. Sie wurden von den Aufnahmeprotokollen der Leichen

übernommen. Die Krankengeschichte der Patienten und die Todesursache waren nicht bekannt.

Tabelle 5: Deskriptive Statistik der anthropometrischen Daten von Alter, Körpergewicht und Körpergröße (Mittelwert und Standardabweichung):

	Männer (n = 66)	Frauen (n = 64)	M. vs. F.
Alter	79,7 ± 9,13	81,5 ± 8,94	+2% n.s.
Größe (cm)	170,6 ± 6,54	159,0 ± 6,53	-7% p<0,001
Gewicht (kg)	61,6 ± 13,62	55,0 ± 14,64	-11% p<0,05

4.2. Präparation und Röntgenuntersuchung der Unterarme

Nach Abschluss der Präparierkurse wurden die rechten/linken Unterarme sorgfältig am distalen Humerus abgetrennt. Die somit gewonnen Präparate umfassten eine mechanisch intakte Hand mit Articulatio radiocarpalis, und ein intaktes Ellenbogengelenk. Die Cutis und das Fettgewebe wurden von den Studenten des Anatomiekurses bereits entfernt, Muskulatur, Sehnen, Bänder, Membrana interossea und Gefäße waren erhalten. Darüber hinaus wurden die kontralateralen Radii ohne Weichteilmantel entnommen. Um Vorfrakturen auszuschließen und osteosynthetisches Material nachweisen zu können, wurden die Unterarme sowie die isolierten Radii der Gegenseite vor der mechanischen Testung in zwei Ebenen (anterior-posterior und lateral) geröntgt. Die Aufnahmen umfassten den gesamten Unterarm einschließlich der Hand und des Ellenbogengelenks. Dazu wurde ein Siemens Polydoros 50S Röntgengerät, eine Filmgröße 35x43cm und eine Belichtungszeit von 3.6 mAs lateral und 3.2 mAs a.p., genutzt. Der Film-Fokus Abstand betrug 1.05 m. Die digitale Entwicklung der Bilder fand mit Kodak Direct View CR800 statt. Die isolierten Radii wurden in der Anatomischen Anstalt mit dem 48356A Faxitron Röntgensystem von HP mit 55kV (Belichtungszeit 2-3 mAs) lateral und a.p. geröntgt. Der verwendete Film war ein Structurix D7WT (Agfa). Der Ausschluss von Vorfrakturen wurde von einem Radiologen (Dr. S. Metz) des Klinikums der Technischen Universität rechts der Isar (München) vorgenommen.

4.3. Densitometrische Messungen mittels DXA

Die Bestimmung des Mineralgehaltes (BMC in g) und der flächenprojizierten Dichte (BMD in g/cm^3) wurde mittels eines peripheren DXA Scanners (pDEXA; Norland/Stratec, Pforzheim, Deutschland) durchgeführt. Der Strahlengang erfolgte in anteriorer-posteriorer Richtung. Es wurde sowohl an der distalen Metaphyse (1 cm Länge; proximal des Articulatio radiocarpalis) als auch am Schaft (1cm Länge; bei ca. 33% der gesamten Knochenlänge) eine ROI (region of interest) analysiert. Angaben zu den technischen Daten des peripheren DXA Scanners sind in Tabelle 6 zusammengestellt. Die Abbildung 3 zeigt das verwendete pDEXA-Gerät.

Tabelle 6: Technische Daten des DXA- Gerätes (pDEXA, Norland/Stratec)

Scan Lokalisation:	linker und rechter Unterarm
Scan Zeit:	Ca.5 Minuten
Röntgenquelle:	Zinn gefiltert, 60 kV
Röntgenenergien:	28 keV und 48 keV
Dimensionen:	20.5" x 17" x 16.7" hoch
Belichtung:	< 0.2 mRems
Gewicht:	59 lbs (27 kg)
Auflösung:	1 mm x 1 mm
Bildfeld:	150 x 125 mm



Abbildung 3: DXA-Gerät (pDEXA, Norland/Stratec) für Messungen des Unterarmes

Die DXA- Messung der Unterarme wurde folgendermaßen durchgeführt:

- Durchführung eines QA/QC-Scans mittels eines Kalibrierungsphantoms und eines distalen Radius/Ulna Modells zur Kalibrierung und Qualitätskontrolle des Gerätes vor Beginn der eigentlichen Messungen (täglich).
- Platzierung des Unterarmes auf dem Messtisch unter Berücksichtigung der Startlinie möglichst zwischen dem Articulatio radiocarpalis und dem Articulatio mediocarpalis.
- Fixierung der (oft versteiften) Hand durch vorhandene Gurte, um optimalen Kontakt zwischen Radius/Ulna und dem Messtisch zu erreichen.
- Auswahl von Scan New Patient auf Desktop unter Hauptmenü und Eingabe von Sortiernummer, Geschlecht, Geburtsdatum, Größe, Gewicht, Seite des Armes (rechts oder links) und Länge des Radius der Person/ Probe.
- Starten des Vorscans zur Überprüfung der richtigen Messposition.
- Bei falscher Messposition, Korrektur der Lage und erneuter Vorscan.
- Bei zufriedenstellender Position Starten des Hauptscan.
- Automatische Setzung der Horizontal- und Vertikallinien zur Separation von Radius und Ulna.
- Automatische Setzung der meisten Messregionen (Distaler Radius + Ulna, Proximaler Radius + Ulna und Proximaler Radius alleine). Bestätigung per Mausklick.
- Selbstständige Eintragung der ROI (Region Of Interest) für distalen Radius allein.
- Automatischer Ausdruck der Ergebnisse.

Die Gesamtmessungszeit betrug ca. 10 Minuten.

Der BMC und die BMD in der distalen Region wurden einmal für den Radius und die Ulna gemeinsam und einmal für den Radius alleine bestimmt. Ebenso wurden der BMC und die BMD in der proximalen Region für Radius und Ulna gemeinsam sowie für den Radius allein gemessen. Des Weiteren wurden T-Scores und Z-Scores bestimmt. Die Abbildung 4 zeigt beispielhaft eine Ergebnisdarstellung einer DXA- Messung von Radius und Ulna mit gemessenen Interessenregionen.

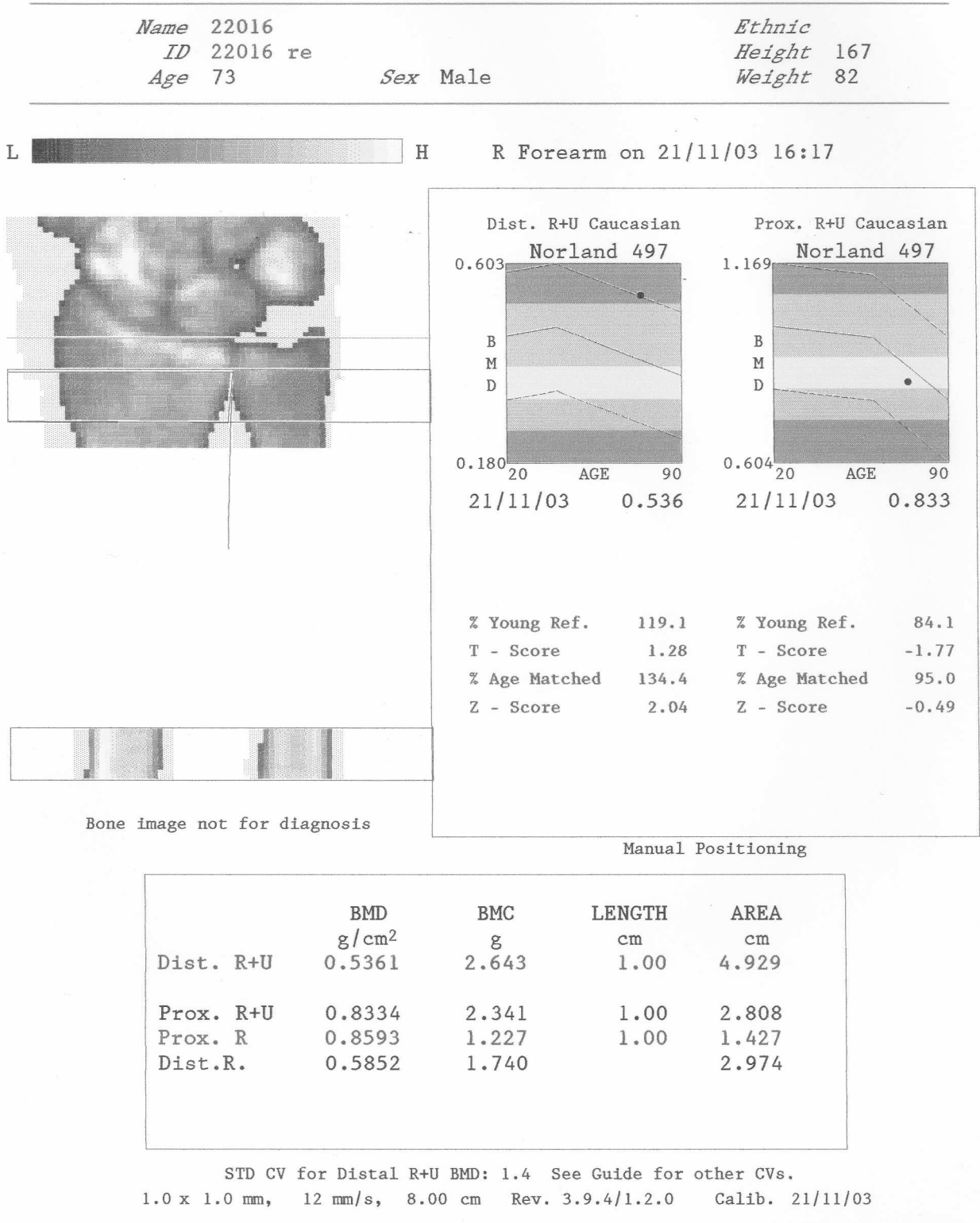


Abbildung 4: Ergebnisdarstellung einer DXA-Messung von Radius und Ulna mit gemessenen Interessenregionen (pDEXA, Norland/ Stratec, Pforzheim, Deutschland).

Bei Anwendung der WHO Definition der Osteoporose (s.o.) zeigten sich in den DXA-Messungen der distalen Radii, dass 43 Präparate (33%) keinerlei Anzeichen einer Veränderung im Sinne einer Osteoporose aufwiesen (T-score > -1.0; 16 Frauen und 27 Männer), dass 49 (37%) osteopenisch waren (T-Score: -1.0 bis -2.5; 22 Frauen und 27 Männer) und 38 (29%) osteoporotisch (T-Score < -2.5; 26 Frauen und 12 Männer) (Tabelle 7).

Tabelle 7: Verteilung der Männer und Frauen bezogen auf Osteopenie /Osteoporose

	Gesamt (n = 130)	Männer (n = 66)	Frauen (n = 64)
Normal	43	27	16
Osteopenie	49	27	22
Osteoporose	38	12	26

4.4. Mikrostrukturanalyse mittels Mikrocomputertomographie

An den densitometrisch mit der DXA untersuchten Unterarmen konnten keine Mikro- CT Proben gewonnen werden, da die Präparate mechanisch getestet werden sollten. Aus diesem Grund wurden die isolierten kontralateralen Radii für die Untersuchungen herangezogen.

An den distalen Radii, im Bereich 2 mm proximal des Gelenkspaltes (Lochmüller et al., 2002; Naegele et al., 2004), wurde je eine 14 mm dicke Scheibe senkrecht zur Längsachse gewonnen (Exakt Trennschleifensystem, Otto Hermann, Norderstedt, Deutschland). Anschließend wurden aus deren Zentren mit Hilfe eines Diamanthohlbohrers (Fa. Salzmann, München, Deutschland) zylindrische Proben mit 8 mm Durchmesser entnommen (Naegele et al., 2004). Die in gepufferten Formalinlösung aufbewahrten Proben wurden anschließend mit einem hochauflösenden Mikro-CT-System (μ CT 20; Abbildung 5) der Firma Scanco Medical (Bassersdorf, Schweiz) im Bereich der zentralen 6 mm, gescannt (Naegele et al., 2004). Ähnlich einer vorangegangenen Studie am menschlichen trabekulären Knochen (Hildebrand et al., 1999) wurde die dabei verwendete räumliche isotrope Auflösung auf $26\mu\text{m}$ festgelegt. Die Integrationszeit der Scans sowie die Zeit, welche der Detektor der eintreffenden Röntgenstrahlung pro Projektion ausgesetzt ist, betrug 100ms. Es wurde mit der Einstellung multislice „Medium Scan Mode“ gearbeitet, was bedeutet, dass pro Schicht 600 Projektionen über einen Winkel von 216 Grad angefertigt werden.

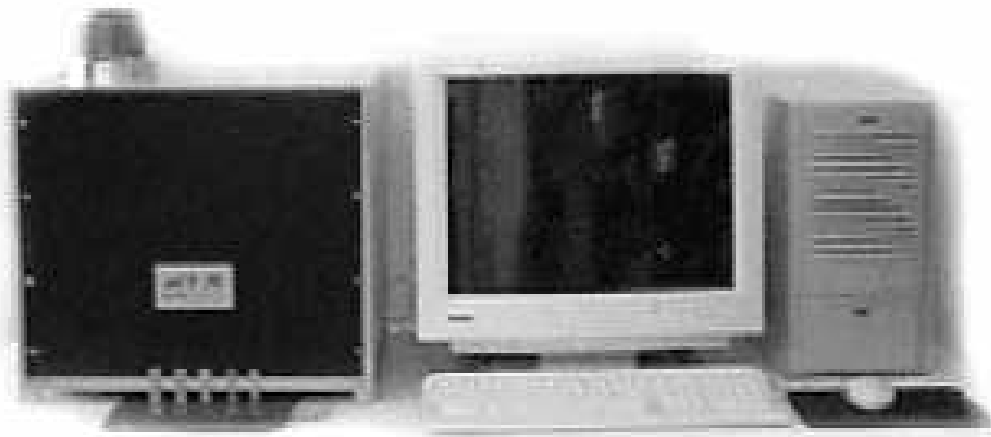


Abbildung 5: Mikro-CT-System (μ CT 20) der Firma Scanco Medical

Der Scanvorgang wurde folgendermaßen durchgeführt:

- Platzierung der zylindrischen 14mm x 8mm großen Probe auf eine dafür vorgesehene Halterung, auf einem in axialer Richtung verschiebbaren Drehtisch innerhalb des Scanners.
- Festlegung des Scanbereiches mittels „Scout View“ am Desktop.
- Anfahren der ersten Schicht durch den Scanner.
- Nach jeder Projektion Drehung der Probe um $0,3^\circ$ (gesamt: 600 Projektionen, 216 Grad) durch das Gerät.
- Nach Beendigung der Projektionen, Verschiebung der Probe um Schichtdicke $26\mu\text{m}$ in axialer Richtung.
- Wiederholung der 600 Projektionen in neuer Lage bis zur Beendigung, mit Hilfe der Bestimmung der letzten Schicht per Scout View.

Insgesamt wurden jeweils 232 Schichten à $26\mu\text{m}$ im Zentrum der Knochenprobe (Durchmesser 8 mm; Höhe: 6 mm) gescannt. An einem definierten VOI (Volume of Interest) von 6 mm Durchmesser und 6 mm Länge, das sich im gescannten Bereich befand, wurde daraufhin die Analyse der 3D-Mikrostrukturellen Parameter durchgeführt. Die Parameter zur Rauschunterdrückung und die Einstellung des Schwellenwertes wurden

folgendermaßen gewählt: Sigma: 0,8; Support: 1,0; Schwellenwert (Threshold): 22% der maximalen Grauwerte. Abbildung 6 zeigt exemplarisch Rekonstruktionen von Proben unterschiedlicher Knochendichte.



Abbildung 6: Rekonstruktion von Proben des distalen Radius unterschiedlicher Knochendichte

Anschließend wurden unter Verwendung der Software des Herstellers folgende Parameter untersucht:

- „Bone Volume Fraction“ (BV/TV) in %
- „Connectivity-Density“ (Conn. D) in $1/\text{mm}^3$
- Geometrischer Grad der Anisotropie (DA), dimensionslos
- „Structure Model Index“ (SMI), dimensionslos
- „Mean Trabecular Thickness“ (Tb.Th) in μm
- „Mean Trabecular Separation“ (Tb.Sp) in μm
- „Trabecular Number“ (Tb.N) in $1/\text{cm}$

4.5. Mechanische Testung durch Sturzsimulation

Zur mechanischen Testung der Bruchfestigkeit der Radii wurde eine uniaxiale Materialprüfmaschine der Firma Zwick (Zwick 1445, Ulm, Deutschland) verwendet. Abbildung 7 stellt die Fallsimulation auf die ausgestreckte Hand mit Rotationsmöglichkeit am kompletten Unterarm dar. Auf Grund der unter Punkt 4.2. erläuterten Umstände konnte ein relativ normaler Belastungstransfer auf den distalen Radius simuliert werden. Die Hand wurde mittels zweier Kabelbinder auf Höhe der Ossa metacarpi und der Ossa carpi in 80% Pronation und 70% Dorsalflexion auf einem für die jeweilige Unterarmseite

entsprechenden Holzkeil fixiert. Das flektierte Ellenbogengelenk war in einem Hohlzylinder aus Metall eingebracht und konnte lediglich bedingt frei gedreht werden.



Abbildung 7: Fallsimulation auf ausgestreckte Hand Rotationsmöglichkeit des Unterarms.

Die Sturzsimulation wurde mit einer Krafteinleitung von 100mm/min über das Ellenbogengelenk durchgeführt. Die maximale Versagens- bzw. Bruchlast (F_{max} in Newton) wurde durch den am Monitor und im späteren Ausdruck erkennbaren plötzlichen Abfall der Anstiegskurve festgelegt. Ein dabei in typischer Weise entstehendes Kraft-Weg Diagramm der Sturzsimulation zeigt Abbildung 8.

Bei einem Kraftabfall von über 30% wurde der Versuch beendet. Die höchste (maximale) Krafteinleitung, bei der ein Bruch erfolgte, wurde als Bruch- bzw. Versagenslast registriert und wurde zur Auswertung herangezogen.

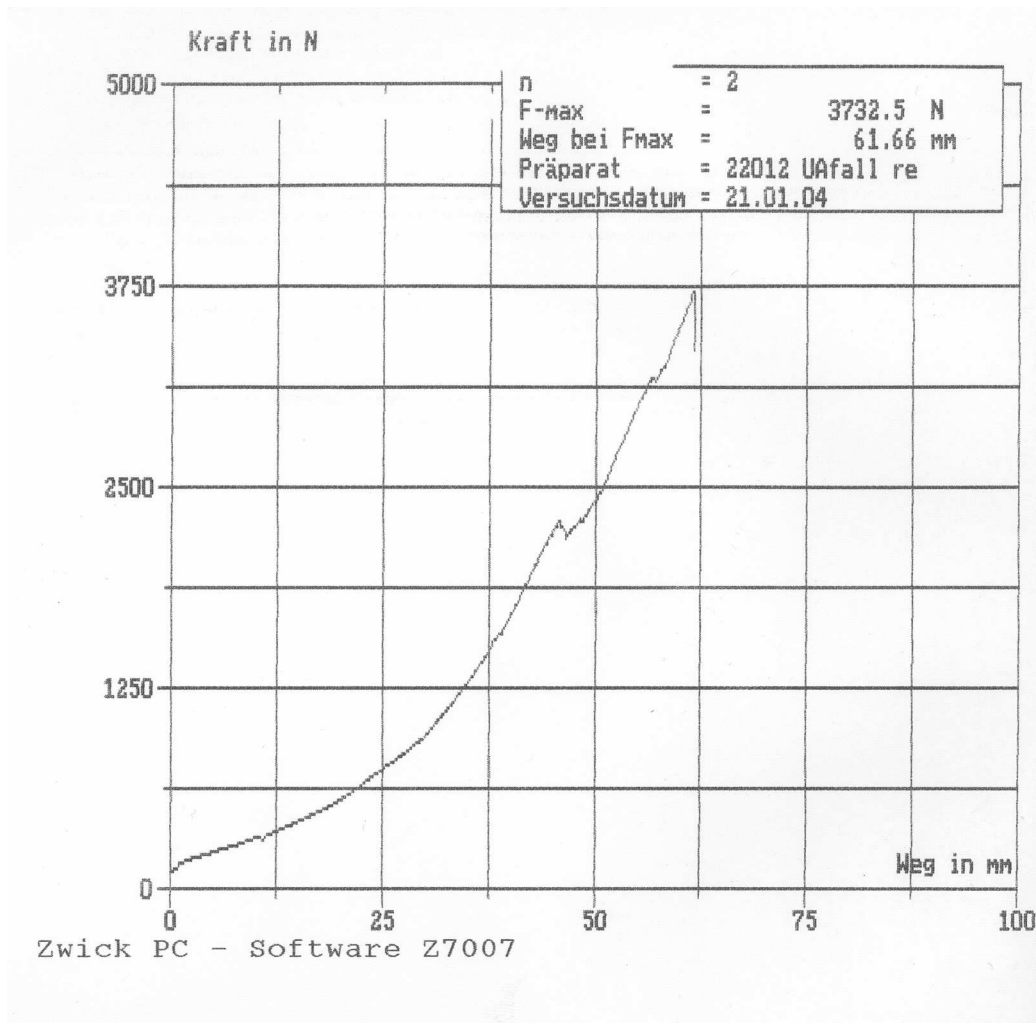


Abbildung 8: Typisches Kraft-Weg Diagramm der Sturzsimulation mit der Materialprüfungsmaschine Zwick

4.6. Frakturklassifikation nach mechanischer Testung

Im Anschluss an die mechanischen Testungen wurde eine Röntgenkontrolle der Unterarme zur Sicherung bzw. Klassifizierung der stattgefundenen Frakturen durchgeführt. Der Apparat, die Belichtungszeit, der Film-Fokus-Abstand und die Entwicklung waren den Bedingungen vor dem mechanischen Test identisch (s.o.). Das Ellenbogengelenk blieb bei dieser Röntgenkontrolle ausgeschlossen. Die Filmgröße betrug 24 cm x 30 cm. Es wurden loco typico Frakturen von anderen Frakturen (Schaft- und proximale Frakturen, Skaphoidfrakturen, teilweise rein ligamentäre Verletzungen ohne radiologisch erkennbare Frakturen) unterschieden. Die Klassifizierung nach AO (A1 bis C3) und Frykman (I- VIII) wurden freundlicherweise wiederum von Dr. S. Metz (Klinikum rechts der Isar/ Abteilung der Radiologie) durchgeführt.

4.7. Datenauswertung und Statistik

Zur statistischen Analyse der Daten wurden die Programme MS Excel 2000 (Microsoft Corp., Redmont, WA) und Statview 4.5 (Abacus Concepts, Berkley, California, USA) verwendet. Unterschiede zwischen Männern und Frauen wurden mittels eines ungepaarten Student's t-Test ermittelt.

Die aus den Sturzsimulationen erhaltenen maximalen Versagenslasten (F_{\max} in N) wurde mit den Strukturparametern des Mikro-CT (BV/TV in %; Conn.-Dens. in $1/\text{mm}^3$; DA; Tb.N in $1/\text{cm}$; Tb.Th in μm ; SMI) und den durch DXA-Messungen erhaltenen BMC und BMD-Werten über den Pearson-Korrelationskoeffizient für lineare Abhängigkeit miteinander in Beziehung gesetzt. Diese Analyse wurde sowohl mit dem vollständigen Präparatensatz ($n=130$), als auch mit einer eingrenzten Untergruppe, die sich nur auf die sicher frakturierten Unterarme ($n=109$) bezieht als auch mit einem weiter eingeschränkten Kollektiv, welches nur Loco typico Frakturen des distalen Radius ($n=79$) umfasst, durchgeführt.

Zur Beantwortung der Fragestellung, ob die Strukturparameter des trabekulären Knochen (Mikro-CT) zusätzliche signifikante Informationen über die Vorhersage der strukturellen Festigkeit des distalen Radius im Vergleich zur Knochenmasse (BMC oder BMD) ergeben, wurden schrittweise multiple Regressionsanalysen (forward mode) verwendet. Dabei stellte die maximale Versagenslast die abhängige und die Strukturparameter des Mikro-CT und die BMC/BMD-Werte des DXA die unabhängigen Variablen dar. Die Analyse bezog sich auch in diesem Fall sowohl auf das gesamte Untersuchungsmaterial ($n=130$) als auch auf die Gruppe der radiologisch erkennbaren Frakturen ($n=109$) und auf die Loco typico Frakturen ($n=79$).

5. Ergebnisse

5.1. Ergebnisse der densitometrischen Daten und mikrocomputertomographischen Messung

Sowohl der distale BMD wie auch der proximale BMD zeigten bei den Männern (distal: $0.36\text{g/cm}^2 \pm 0.09\text{g/cm}^2$; proximal: $0.75\text{g/cm}^2 \pm 0.15\text{g/cm}^2$) höhere Werte als bei den Frauen (distal: $0.24\text{g/cm}^2 \pm 0.07\text{g/cm}^2$; proximal: $0.54\text{g/cm}^2 \pm 0.12\text{g/cm}^2$). Der Unterschied zwischen Männern und Frauen betrug beim distalen BMD -32.8% , $p < 0,001$ und beim proximalen BMD -28.3% , $p < 0,001$ (siehe Tabelle 8, Abbildung 9)

Tabelle 8 : Deskriptive Statistik der densitometrischen Daten (Mittelwert und Standardabweichung)

	Männer (n=66)	Frauen (n=64)	F. versus M.
Dist. BMD (g/cm²)	$0,36 \pm 0,09$	$0,24 \pm 0,07$	$-32,8\%$ ***
Prox. BMD (g/cm²)	$0,75 \pm 0,15$	$0,54 \pm 0,12$	$-28,3\%$ ***

*** $p < 0,001$

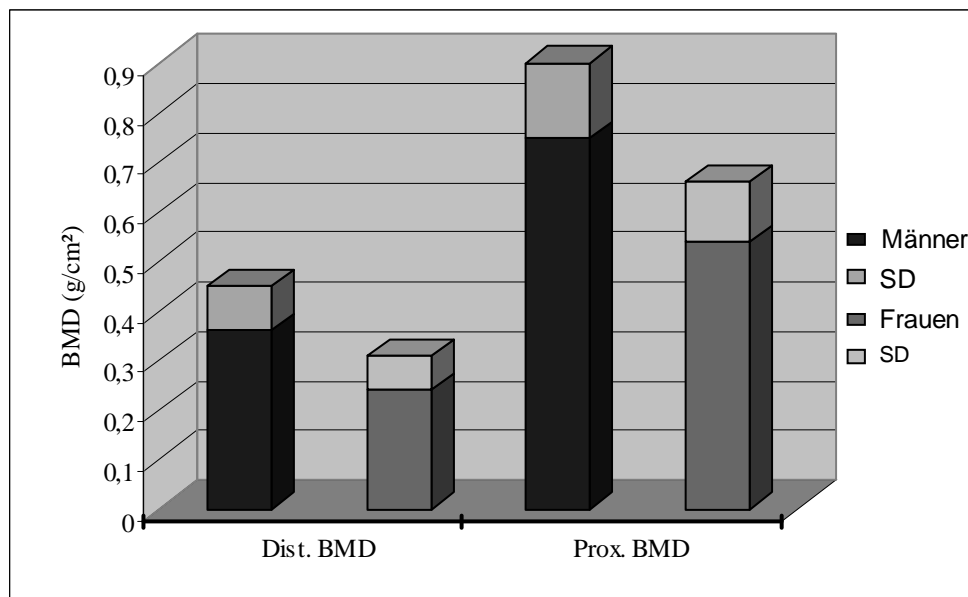


Abbildung 9: Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) des distalen und proximalen BMD aller Männer und Frauen im Vergleich

Die Männer zeigten für fast alle Mikro-CT Parameter Werte, die sich von den Frauen signifikant unterschieden. Den deutlichsten Unterschied zwischen den beiden Gruppen wies der SMI mit einem Wert von 31,7%, $p < 0,001$ (Frauen > Männer) auf. Angaben über die Mittelwerte und Standardabweichungen der Mikro-CT Parameter zeigt Tabelle 9. Die Abbildung 10 stellt die Mikro-CT Parameter der Männer und Frauen im Vergleich dar.

Tabelle 9: Deskriptive Statistik der Mikro-CT Parameter (Mittelwert und Standardabweichung)

	Männer (n=66)	Frauen(n=64)	F. versus M.
BV/TV	0,15 ± 0,05	0,11 ± 0,05	-26,7 % ***
Conn-Dens (1/mm³)	2,93 ± 0,80	2,45 ± 1,05	-16,4 % **
SMI	1,67 ± 0,50	2,20 ± 0,63	31,7 % ***
Tb.N* (1/cm)	1,24 ± 0,14	1,17 ± 0,17	-5,70 % *
Tb.Th* (µm)	0,16 ± 0,02	0,15 ± 0,03	-6,20 % *
DA	2,02 ± 0,28	1,89 ± 0,30	-6,40 % *

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

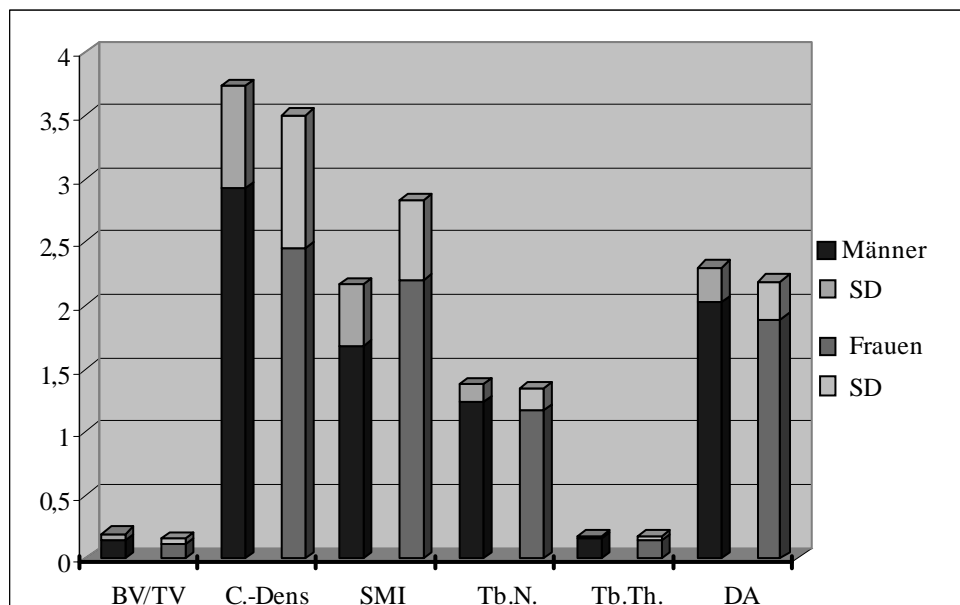


Abbildung 10: Mikro-CT Parameter der Männer und Frauen im Vergleich, Mittelwerte und Standardabweichungen (SD)

5.2. Ergebnisse der mechanischen Versagenslasten

Es wurden Versagenslasten bei der Gruppe der Männer von 398 N bis 4859 N sowie bei den Frauen von 250 N bis 3213 N gemessen. Der Mittelwert der Männer ($2762,61\text{N} \pm 1051,75\text{N}$) war signifikant ($p < 0,001$) höher als derjenige der Frauen ($1582,811\text{N} \pm 761,75\text{N}$). Der Unterschied betrug 42,8% (siehe Tabelle 10, Abbildung 11).

Tabelle 10: Deskriptive Statistik der Versagenslast (Mittelwert und Standardabweichung)

	Männer (n=66)	Frauen (n=64)	F. versus M.
Versagenslast (N)	$2762,61 \pm 1051,75$	$1582,811 \pm 761,75$	-42,7 % *

*** $p < 0,001$

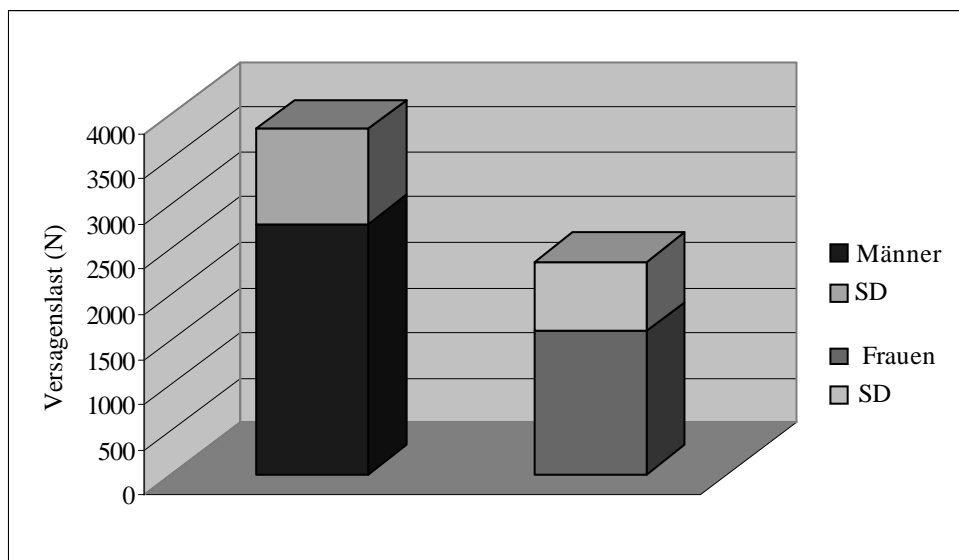


Abbildung 11: Versagenslasten (N) der Männer und Frauen im Vergleich, Mittelwerte und Standardabweichungen

5.3. Ergebnisse der Frakturklassifikation

Von allen Präparaten ($n = 130$) zeigten gemäß der Frykman-Klassifikation 21 kein sicheres radiologisches Zeichen einer Fraktur. Von den restlichen 109 Präparaten zeigten 5 eine Typ I, 16 eine Typ III, 2 eine Typ IV, 16 eine Typ V, 3 eine Typ VI, 19 eine Typ VII und 18 eine Typ VIII Fraktur (Tabelle 11, Abbildung 12). Daraus folgt, dass 79 Unterarme eine Loco-Typico Fraktur aufwiesen, während insgesamt 30 Unterarme an anderen Stellen (Radiusschaft, Radiusköpfchen, Skaphoid, Olekranon, distale Ulna, Epicondylus medialis humeri) brachen.

Tabelle 11: Verteilung der distalen Radiusfrakturen (Loco-Typico-Frakturen) in der Frykman-Klassifikation

Typ:	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Häufigkeit:	5	0	16	2	16	3	20	17
Männer:	2	0	6	1	5	1	11	10
Frauen:	3	0	10	1	11	2	9	7

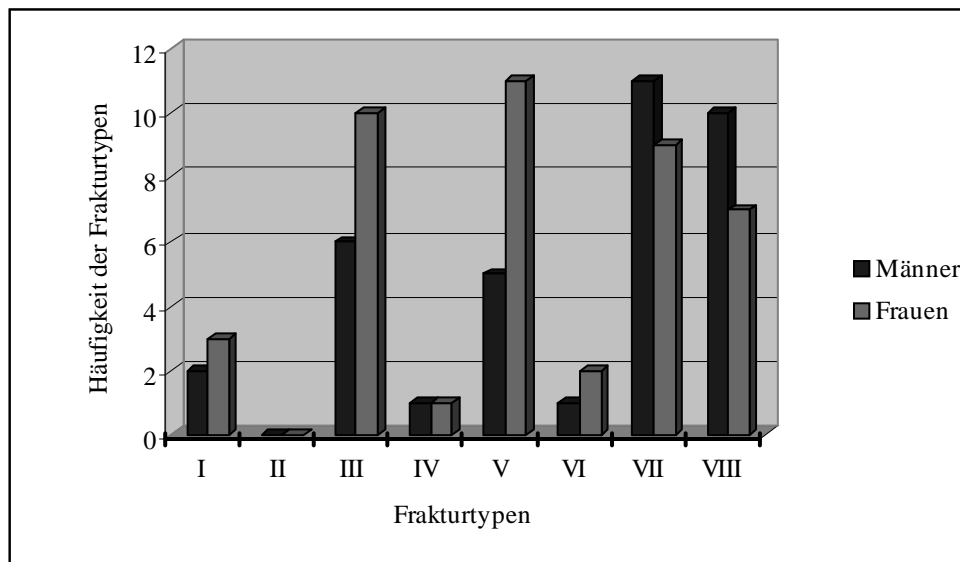


Abbildung 12: Verteilung der distalen Radiusfrakturen in der Frykman-Klassifikation

5.4. Korrelation der densitometrischen und der Mikro-CT Parameter mit den mechanischen Versagenslasten im menschlichen Radius

Bei der Analyse der DXA-Daten des gesamten Untersuchungsgutes (n=130) zeigte der BMD-Wert der ROI des „isolierter“ Radius (ohne Ulna) die höchste Korrelation der DXA-Werte ($r=0,82$) mit den Versagenslasten. In der Untergruppe, die nach der mechanischen Testung eine radiologisch sichtbare Fraktur aufwies (n=109), betrug der Korrelationskoeffizient $r=0,85$. In der Untergruppe, die eine „Loco-Typico-Fraktur“ zeigte (n=79) betrug der Korrelationskoeffizient $r=0,82$. Angaben über die Korrelationskoeffizienten der anderen ROIs sowie der Mikro-CT-Daten sind in Tabelle 12 zusammengestellt. Die Korrelation des distalen BMD-Wertes des isolierten Radius und der mechanischen Versagenslast sind in Abbildung 13 (gesamtes Kollektiv) und 14 (Untergruppe mit Loco-Typico-Fraktur) dargestellt.

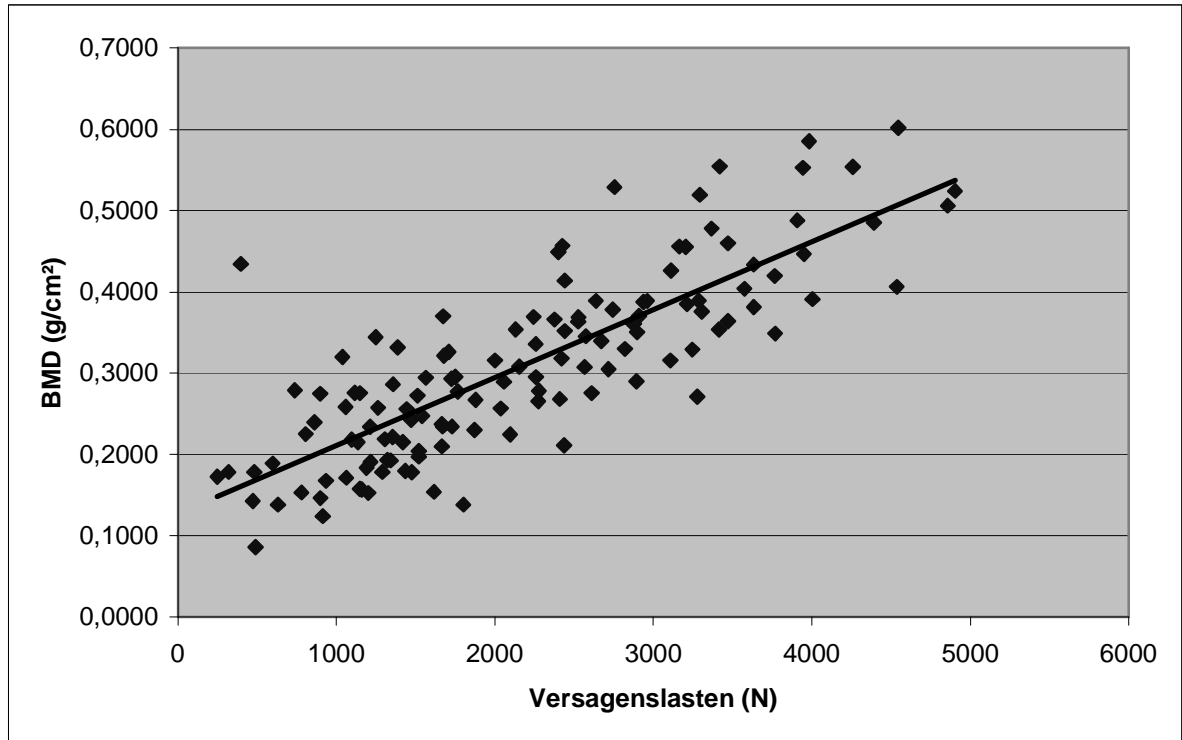


Abbildung 13: Korrelation der distalen BMD-Werte (g/cm^2) des isolierten Radius und der mechanischen Versagenslast (N) im gesamten Kollektiv (n=130).

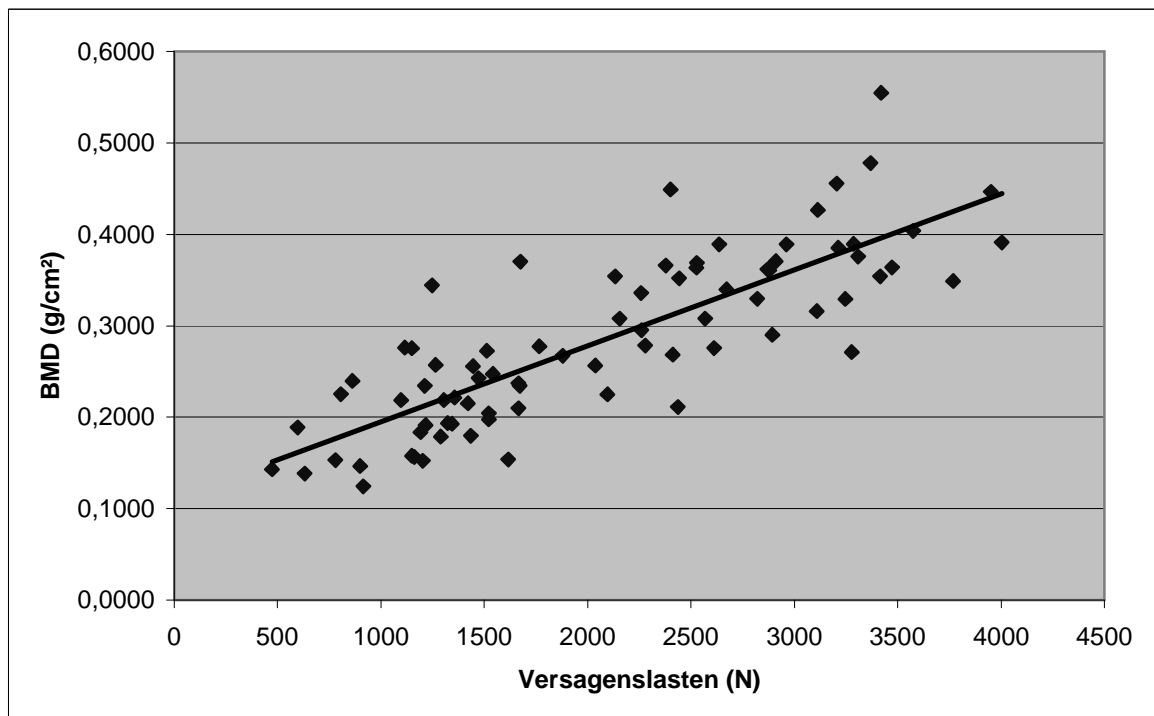


Abbildung 14: Korrelation der distalen BMD-Werte (g/cm^2) des isolierten Radius und der mechanischen Versagenslast (N) in der Untergruppe mit Loco-Typico-Fraktur (n=79).

Tabelle 12: Korrelation der densitometrischen und der Mikro-CT Parameter mit den mechanischen Versagenslasten im menschlichen Unterarm.

	Gesamtes Kollektiv (alle Testungen) n = 130	Untergruppe mit radiologisch identifizierter Fraktur n = 109	Untergruppe mit Loco- Typico-Fraktur n = 79
Densitometrische Daten			
Dist BMD R+U	0,75***	0,77***	0,71***
Dist BMC R+U	0,71***	0,73***	0,64***
Prox BMD R+U	0,72***	0,72***	0,68***
Prox BMC R+U	0,75***	0,75***	0,70***
Dist BMD R	0,82***	0,85***	0,82***
Dist BMC R	0,79***	0,80***	0,74***
Mikro-CT Daten			
BV/ TV (%)	0,49***	0,55***	0,43***
Conn-Dens	0,34***	0,36***	0,24*
TRI-SMI	-0,45***	-0,49***	-0,35**
DT-Tb, N	0,32 ***	0,36***	0,27 *
DT-Tb, Th	0,23 **	0,27**	0,17
TRI-DA	0,32	0,38***	0,30 **

***p ≤0,001 **p<0,01 *p<0,05 kein Stern = nicht signifikant

Bei der Analyse der Mikro-CT Parameter des gesamten Kollektives (n=130) zeigte BV/TV die höchste Korrelation (r=0,49) mit den Versagenslasten. In der Untergruppe, die nach den mechanischen Tests eine radiologisch identifizierte Fraktur aufwies (n=109), betrug der Korrelationskoeffizient r=0,55 und in der Untergruppe mit Loco-Typico-Fraktur (n=79) r=0,43. Die Korrelation der Mikro-CT-Daten und der mechanischen Versagenslast zeigen Abbildung 15 (gesamtes Kollektiv, n=130) und 16 (Loco-Typico-Fraktur, n=79) am Beispiel des BV/TV.

In den multiplen Regressionsanalysen der Mikro-CT Parameter konnte keine signifikante zusätzliche Information zu der mit der DXA möglichen Vorhersage gewonnen werden. Diese Beobachtung galt sowohl für das gesamte Untersuchungsgut (n=130) als auch für die beiden Untergruppen (n=109 und n=79).

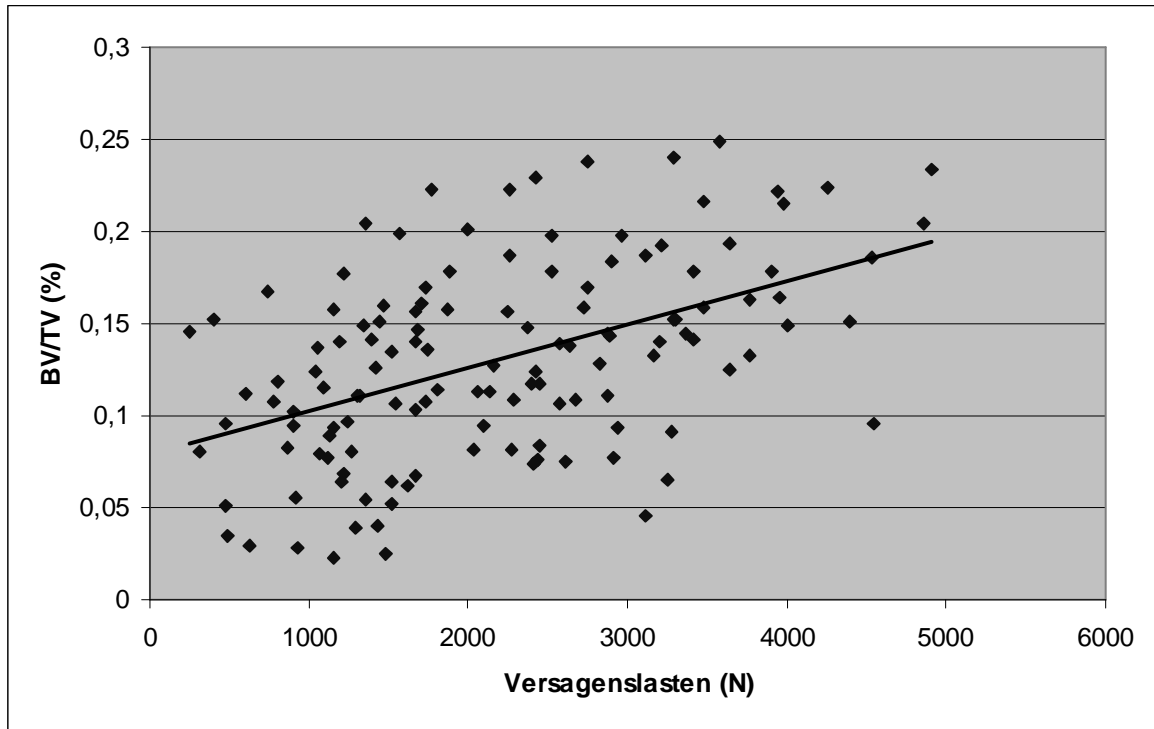


Abbildung 15: Korrelation des BV/TV (%) und der mechanischen Versagenslast im gesamten Kollektiv

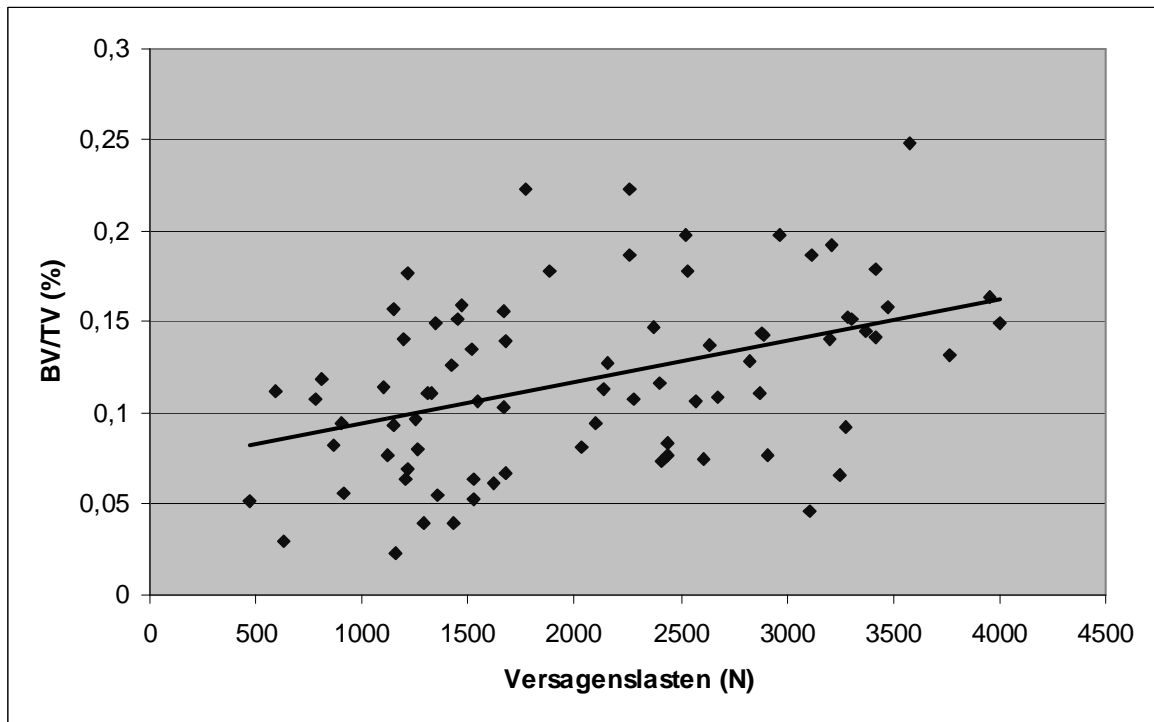


Abbildung 16: Korrelation des BV/TV (%) und der mechanischen Versagenslast in der Untergruppe der Loco-Typico-Frakturen

6. Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es den Beitrag der trabekulären Knochenstruktur zur Gewährleistung der mechanischen Festigkeit zu untersuchen und damit zu analysieren, ob die Messung mikrostruktureller Parameter für die Prädiktion der Versagenslasten am distalen Radius sinnvoll ist.

6.1. Methodikdiskussion

Unser Untersuchungsgut setzte sich aus 164 anatomischen Unterarmpräparaten und kontralateralen Radii aus den Präparierkursen der Jahre 2000-2002 zusammen. Einschlusskriterien waren die testamentarische Verfügung des Leichnams Verstorbener, Ausschlusskriterien radiologisch sichtbare Frakturen des Unterarmes. Von anfangs 164 Unterarmen wurden 22 aufgrund radiologisch nachgewiesenen oder als fraglich befundenen distalen Radiusfrakturen ausgeschlossen. Es mussten noch weitere Präparate ausgeschlossen werden, bei denen die mechanische Testung auf Grund mangelnder Einpassung in die Prüfmaschine nicht möglich war. Aufgrund des hohen Durchschnittsalters von $81,5 \pm 8,94$ Jahren bei Frauen und $79,7 \pm 9,13$ Jahren bei Männern muss angemerkt werden, dass die ermittelten Ergebnisse nur für dieses Alterskollektiv, jedoch nicht zwingend für jüngere Individuen repräsentativ sind. Die Präparate stellen eine repräsentative Stichprobe der älteren süddeutschen Bevölkerung dar. Limitationen unserer Studie sind der Mangel der detaillierten medizinischen Vorgeschichte unserer Präparate.

Die Lagerung der Präparate erfolgte von der Aufnahme in die Anatomische Anstalt bis zur Untersuchung in gepuffertem Formalin. Weder Mockenhaupt et al. (1994) noch Lochmüller et al. (2001) konnten einen signifikanten Einfluss der Formalinfixierung auf die Messungen der Knochendichte mittels DXA oder Computertomographie feststellen. Ein Einfluss von Formalin auf die Steifigkeit und Festigkeit von Femura unter Zug- und Scherbelastung konnte von Mc Elhaney et al. (1964) ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Schmitt et al. (1980) fanden jedoch, von der Formalinkonzentration abhängige Veränderungen der Strahlenabsorption im CT. Greenberg et al. (1996) und Edmonston et al. (1994) stellten durch Formalinfixierung eine 8-10%ige Erhöhung der Versagenslast an der Wirbelsäule fest, jedoch war die Korrelation zwischen Knochenmasse und Bruchlast mit und ohne Fixierung identisch. Aus diesen Gründen ist nicht zu erwarten, dass sich unter Formalinfixierung die mechanischen oder morphologischen Eigenschaften der Knochen um mehr als einen relativ geringen konstanten Faktor verändert hat. Daher erscheint die Verwendung fixierter Präparate für vergleichende Studien adäquat.

Die biomechanischen Testung wurde aufgrund der Objektivität der Daten über die mechanische Festigkeit des Knochens als experimentelles Studiendesign ausgewählt (Hayes et al. 1997). Durch die Sturzsimulation auf die ausgestreckte Hand mit bedingt freier Rotation konnte eine realitätsnahe Testung durchgeführt und ein hoher Prozentsatz von Radiusfrakturen „loco typico“ erzeugt werden. Durch die anatomische Erhaltung des Ellenbogens, des Handgelenkes sowie der Hand, der Membrana interossea und der Bänder, spiegelte unser Verfahren den physiologischen Ablauf eines Sturzes besser wider als eine alleinige Testung des Radius (Müller et al. 2003) oder eine Testung des Unterarmes ohne Ellenbogen. Diese mechanische Testung eignet sich daher zur effizienten Evaluation verschiedener Verfahren, die eine Prädiktion des Frakturrisikos bei Osteoporose zum Ziel haben.

Die DXA-Messungen des distalen Radius wurden unter In-situ-Bedingungen durchgeführt, d.h. einschließlich des umgebenden Weichteilmantels. Dies kommt den Bedingungen am eigentlichen Patienten näher als Messungen des isolierten Radius. Desweiteren ist die Messpräzision von großer Bedeutung für die Bewertung der ermittelten Ergebnisse. Aufgrund der teilweisen Versteifung der Unterarme wurde eine exakte Positionierung auf dem Scanner erschwert. Im klinischen Alltag wird darüber hinaus durch Positionierungshilfen und die aktive Mitarbeit des Patienten die exakte Einstellung erleichtert. Hudelmaier et al. (2004) bestätigte mit dem vorliegenden Gerät durch zweifache Messungen an verschiedenen Tagen eine Präzision des isolierten Radius von 1,5 CV% (BMD - an der Metaphyse) und des gesamten Vorarmes von 3,6 CV% (BMD – an der Metaphyse).

Die Analyse der dreidimensionalen trabekulären Struktur des distalen Radius wurde mit dem μ CT 20 Desktop-Scanner der Firma Scanco Medical durchgeführt. Die Proben bleiben dabei im Gegensatz zur klassischen Histomorphometrie intakt und können somit weiteren z. B. biomechanischen Testungen unterzogen werden. Ein weiterer Vorteil des Mikro-CT ist die direkte Messung der dreidimensionalen Struktur ohne Modelannahmen, die bei der zweidimensionalen Messung der Histomorphometrie angewendet werden müssen (Uchiyama et al., 1997). Kothari et al. (1998) beobachteten eine geringe Abhängigkeit von Tb. Sp und Tb.N. von der räumlichen Auflösung. Im Gegensatz dazu waren DA und Tb. Th im stärkeren Maße von der räumlichen Auflösung abhängig. Müller et al. (1996) fanden eine starke Abhängigkeit der Parameter von der räumlichen Auflösung der Mikro-CT. Allerdings waren alle Veränderungen bis zu einer isotopen Auflösung von 175 μ m linear. Daher konnten bei der von uns verwendeten Auflösung von 26 μ m

aussagekräftige Ergebnisse für Korrelationsanalysen erzielt werden. Um gute Ergebnisse zu erzielen, wird ein hoher Scanmode und eine ausreichende Integrationszeit empfohlen. Wir verwendeten den „Medium Scan Mode“ und eine Integrationszeit von 100ms, um eine exzessive Scandauer (High Mode) zu vermeiden. Dieser Kompromiss zwischen der Dauer des Scans und der erzielten Qualität der Ergebnisse beschrieben Nägele et al. (2004) für das verwendete Gerät. Sie zeigten bei Vergleich verschiedener Kombinationen von Scanmode und Integrationszeiten, dass eine Zeit von 100ms zur Bestimmung von mikrostrukturellen Parametern menschlicher Proben bei diesem Mikro-CT Scanner adäquat ist.

6.2. Ergebnisdiskussion und Interpretation

Dies ist die erste experimentelle Studie, welche die Bedeutung der mit der Mikro-CT gemessenen mikrostrukturellen Parameter an Knochenbiopsien in Kombination mit der DXA in Bezug auf die mechanische Festigkeit des distalen Radius in einer hohen Anzahl von Präparaten untersucht.

Bei der Analyse der DXA-Daten des gesamten Untersuchungsgutes zeigte der BMD-Wert der ROI des „isolierter“ Radius die höchste Korrelation mit den Versagenslasten. Alle weiteren von uns bestimmten DXA-Messwerte wiesen ebenfalls eine signifikante Korrelation mit den Versagenslasten auf. Unsere Ergebnisse bestätigen bisherige Studien, dass DXA-Messungen eine wertvolle diagnostische Methode darstellen. Cummings und Black (1995) zeigten in ihrer Metaanalyse, dass Messungen des BMD am Radius und anderen Lokalisationen signifikant mit dem Risiko von Frakturen assoziiert sind (Wasnich et al., 1985; Hiu et al., 1989; Gardsell et al., 1989). Gardsell et al. (1993) und Nevitt et al. (1994) bestätigten dies in späteren Studien. In der NORA-Studie von Ethel et al. (2001) wurde bestätigt, dass eine durch DXA ermittelte Osteopenie mit einem vierfach höheren Risiko für Frakturen vergesellschaftete ist als ein normaler BMD-Wert. Die distale Radiusfraktur war dabei am häufigsten (6.2%) aufgetreten. Diese Befunde passen gut zu unseren experimentellen Ergebnissen, dass DXA-Werte signifikant mit der Strukturfestigkeit des distalen Radius assoziiert sind.

Die hohe Korrelation zwischen der DXA-Messung und der Versagenslast des distalen Radius in unserer Studie bestätigt, dass die periphere DXA eine für den Patienten geeignete Methode darstellt, im klinischen Alltag den Knochenstatus des distalen Radius zu untersuchen.

Bei den Mikro-CT Parametern des gesamten Kollektives zeigte der BV/TV die höchste Korrelation ($r=0.49$) mit den Versagenslasten. Jedoch zeigte kein Mikro-CT-Parameter eine höhere oder ähnlich hohe Korrelation mit den Versagenslast wie die DXA-Werte. Dies ist zumindest zum Teil darauf zurückzuführen, dass der BMC und die BMD abhängig von der Größe des Knochens sind und auch die Versagenslasten der Knochen mit deren Größe korrelieren. Allerdings lieferten die mikrostrukturellen Parameter auch in multiplen Regressionsmodellen zusammen mit der BMD des distalen Radius keine zusätzliche Information für die Vorhersage der Versagenslast des Radius. Die Erkenntnis, dass auch bei hochauflösender Messung mit Mikro-CT die μ -Struktur zumindest an Proben der hier untersuchten Größe keinen Informationsgewinn über das mechanische Versagen in Kombination mit der Knochenmasse ergibt, steht jedoch im Gegensatz zu den meisten bisherigen Annahmen.

Da die mechanische Festigkeit von trabekulären Knochenproben primär von der apparenten Knochendichte (Rice, 1988; Hodkinson und Currey, 1992) abhängig ist, zeigten die Autoren, dass allein durch ihre Bestimmung mechanische Parameter in einem weiten Dichtebereich gut abgeschätzt werden können. Es wurde beobachtet, dass darüber hinaus die Architektur des trabekulären Knochens mit den mechanischen Eigenschaften von trabekulären Proben in Verbindung steht (Meyer, 1967; Wolff, 1870, 1892; Parfitt, 1992; Goldstein et al., 1993; Snyder et al., 1993; Ulrich et al., 1999; Wachter et al., 2001; Pistoia et al., 2002; Müller et al., 2003; Matsuura et al., 2007). Diese Ergebnisse werden durch unsere Befunde nicht widerlegt, scheinen aber nur auf die mechanischen Eigenschaften von trabekulären Knochenproben zuzutreffen und nicht auf die Strukturfestigkeit von ganzen Knochen.

Unsere Ergebnisse gelten nur für die Region des distalen Radius und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich an anderen skelettalen Lokalisationen andere Verhältnisse ergeben. Eine Einschränkung, die für die vorliegende Studie getroffen werden muss ist, dass a) die Proben relativ klein und daher möglicherweise nicht repräsentativ für die trabekuläre Mikrostruktur im gesamten distalen Radius waren und b), dass diese von der Gegenseite (kontralateraler Arm) stammten. Unseres Wissens gibt es keine vergleichenden Mikro-CT Messungen am linken und rechten Radius, Groll et al (1999) fanden jedoch eine hohe Korrelation der mit pQCT bestimmten Knochendichte an beiden Radii und Eckstein et al. (2004) eine hohe Korrelation der Versagenslasten des linken und rechten Femurs.

Unsere Ergebnisse stehen auch in Übereinstimmung mit Untersuchungen von Pistoia et al. (2001, 2002) mit der hochauflösenden pQCT. Sie fanden bei hochauflösender pQCT-Darstellung des gesamten distalen Radius und Testung mikrostruktureller Parameter ebenfalls keine signifikante Verbesserung der Vorhersage der Versagenslasten des distalen Radius gegenüber der DXA; erst durch Erstellung eines pQCT-basierten Finite-Elemente-Modells konnte die Vorhersage signifikant verbessert werden. Hudelmaier et al. (2005) zeigten, dass mikrostrukturelle Informationen aus der MRT unabhängig vom BMD zur Vorhersage der radialen Versagenslast beitragen. BV/TV war jedoch in der Studie von Hudelmaier (2005) der einzige Parameter, der zusätzliche Informationen über die BMD hinaus liefert und die Verbesserung gegenüber der DXA war nur relativ gering.

Nach unseren Ergebnissen muss davon ausgegangen werden, dass klinisch in der Bestimmung der Knochenfestigkeit eventuell keine so hohe Bedeutung der μ -Struktur besteht wie bisher angenommen. Bisherige Studien über das Frakturrisiko nahmen an, dass der BMD alleine das Frakturrisiko nicht ausreichend erklärt, die Knochenqualität (z.B. verkörpert durch die trabekuläre Mikrostruktur) hingegen eine Schlüsselrolle in der biomechanischen Kompetenz des Knochens spielt (Legrand et al., 2000). Legrand et al. (2000) stellten fest, dass BMD, BV/TV und mikrostrukturelle Parameter signifikante Prädiktoren von multiplen vertebrealen Frakturen sind. Kleerekoper et al. (1985) und Ito et al. (1998) wiesen an histologischen Schnitten und mittels Mikro-CT nach, dass eine signifikante Differenz der Parameter der dreidimensionalen strukturverbundenen Knochenoberflächendichte sowie des BV/TV von Patienten mit osteoporotischen Frakturen der Wirbelsäule besteht. Wir fanden ebenfalls signifikante Korrelationen zwischen den Mikro-CT Parametern und der Versagenslast, jedoch können diese nach unseren Ergebnissen möglicherweise nicht die von Melton et al. (1998) aufgezeigte Überlappungen der BMD-Messungen von Patienten mit und ohne Fraktur verbessern. Ciarelli et al. (2000) konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Fraktur des Femur für BV/TV, Tb.N und Conn. D mittels Mikro-CT finden. Unterschiede der beiden Gruppen zeigte jedoch der DA (geometrischer Grad der Anisometrie). Die Frakturgruppe hatte eine signifikant stärker anisotrop orientierte Struktur als die Kontrollen. Dies wurde auf eine relative Abnahme der quer zur primären Krafteinwirkung liegenden Trabekel zurückgeführt. Auch der DA ergab jedoch in unserer Untersuchung keine Zusatzinformation zu DXA in der Vorhersage der Versagenslast des distalen Radius.

Die sehr hohe Korrelation zwischen der Knochenmasse (DXA) und der Versagenslast, und die Unfähigkeit der mikrostrukturellen Parameter (Mikro-CT) die Vorhersage der Bruchlast zu verbessern, könnte dadurch erklärt werden, dass die räumliche Aufteilung der Knochenmasse eine Optimierung unterliegt. Dies könnte gewährleisten, dass das vorhandene Material auf eine mechanisch sinnvolle (oder sogar optimale) Art und Weise genutzt wird. Diese „Optimierung“ des Verfahrens der mechanischen Nutzung des Knochens wurde historisch als Wolff'sches Gesetz bezeichnet (Huiskes, 2000). Aus diesem Grund könnte die Messung der Knochenmasse allein klinisch ausreichend für die Bestimmung der mechanischen Festigkeit und die Beurteilung des Frakturrisikos sein, trotz der teilweise theoretisch gefundenen Vorteile der Messung der Knochenarchitektur.

6.3. Ausblick

Der hier vorgestellte Vergleich der Korrelation des DXA und des Mikro-CT mit den Versagenslasten am distalen Radius ist Teil einer größer angelegten Osteoporosestudie (Eckstein et al. 2007). Insgesamt wurden sieben verschiedene Lokalisationen mit der Mikro-CT sowie unterschiedlichen computertomographischen und magnetresonanztomographischen Methoden analysiert. Laufende Untersuchungen zeigen, dass anhand der mikrostrukturellen Parameter (aus dem Mikro-CT) an Präparaten mit und ohne Wirbelkörperfrakturen keine bessere Differenzierung angenommen werden kann als auf Basis von klinisch üblichen DXA- und QCT-Messungen (unpublizierte Daten). Darüber hinaus konnte auch bei Versagenstests an der thorakolumbalen Wirbelsäule und des proximalen Femurs keine Zusatzinformation in Bezug auf das Versagen mittels Mikro-CT-Parametern der Wirbelkörper und des Femur gewonnen werden. In der Zukunft sollten weitere Anstrengungen unternommen werden, die Frage nach der besten Möglichkeit zur Vorhersage des individuellen osteoporosebedingten Frakturrisikos für alle skelettalen Lokalisationen zu klären.

6.4. Schlussfolgerung

In Beantwortung der eingangs aufgeworfenen Fragestellung lässt sich folgendes schlussfolgern:

1. Bei den DXA-Daten zeigte der BMD-Wert der ROI des „isolierten“ Radius (ohne Ulna) die höchste Korrelation mit den Versagenslasten. Bei der Analyse der Mikro-CT Parameter zeigte BV/TV die höchste, Tb.Th. die niedrigste Korrelation mit den Versagenslasten des distalen Radius. Die Korrelationskoeffizienten aller DXA-Werte mit den Versagenslasten waren stets signifikant höher als die der Mikro-CT Parameter.
2. In multiplen Regressionsanalysen konnte keine signifikante zusätzliche Information der Mikro-CT Parameter zu der mit der DXA möglichen Vorhersage der Versagenslasten des distalen Radius gewonnen werden. Dies zeigt, dass bei hochauflösender Messung mit der Mikro-CT an trabekulären Biopsien die μ -Struktur keinen Informationsgewinn gegenüber der Knochenmasse ergibt. Eventuell besteht daher klinisch keine so hohe Bedeutung der μ -Struktur in der Vorhersage der Knochenfestigkeit wie bisher angenommen.

7. Zusammenfassung

Die Messung des BMD mit der DXA stellt die weitverbreitetste Methode in der Osteoporosedagnostik zur Abschätzung des Frakturrisikos dar. Zur Einschätzung der mechanischen Festigkeit des distalen Radius sind jedoch verbesserte Methoden notwendig, um zum frühest möglichen Zeitpunkt einen osteoporotisch bedingten Knochenverlust zu erkennen und folgende Frakturen durch eine adäquate Therapie zu verhindern.

Ziel der vorliegenden Studie war daher die Prüfung der Hypothese, dass quantitative Messungen der Knochenmikrostruktur mit der Mikro-CT eine Verbesserung der Vorhersagen der Bruchlasten des distalen Radius, verglichen mit der Bestimmung der Knochenmasse alleine, ergeben.

Das Untersuchungsgut umfasste 130 Unterarme von Präparaten (66 Männer, Alter: $79,7 \pm 9,13$; 64 Frauen, Alter $81,5 \pm 8,94$) aus 3 aufeinanderfolgenden Präparierkursen der Jahre 2000 bis 2002 in der Ludwig-Maximilian-Universität München. Die Unterarme der einen Seite wurden mit der Zweienergie-Röntgen-Absorptiometrie

(pDEXA; Norland/ Stratec,, Pforzheim, Deutschland) sowohl an der distalen Metaphyse (1 cm Länge; proximal des Articulatio radiocarpalis) als auch am Schaft (1 cm Länge; bei ca. 33% der gesamten Knochenlänge) gemessen. Die Mikro-CT Scans der kontralateralen Radii (2 mm proximal des Gelenkspaltes) wurden an einem zylindrischen „Volume Of Interest“ von 6 mm Durchmesser und 6 mm Länge durchgeführt. Im Anschluss wurden die Versagenslasten der Radii in einer Sturzsimulation (in 80% Pronation, 70% Dorsalflexion) mittels einer Materialprüfmaschine (Firma Zwick, Zwick 1445, Ulm) ermittelt.

Bei der Analyse des gesamten Untersuchungsgutes (n=130) zeigt die ROI „Distaler isolierter Radius ohne Ulna“ (bzw. Dist BMD R) die höchste Korrelation ($r=0,82$) mit den mechanischen Versagenslasten. Nach Ausschluss von 21 Radii, die kein radiologisch sichtbares Zeichen einer Fraktur aufwiesen (n=109), ergab sich eine Korrelation von $r=0,85$. Die Untergruppe der „Loco-Typico-Frakturen“ (n=79) wies eine Korrelation von 0,82 auf. Bei der Analyse der Mikro-CT Parameter des gesamten Kollektives zeigte der BV/TV die höchste Korrelation ($r=0,49$) mit den Versagenslasten. Den höchsten Korrelationskoeffizienten ($r=0,55$) aller Mikro-CT Parameter erreichte der BV/TV in der Untergruppe der radiologisch identifizierten Frakturen. In der Untergruppe der Loco-Typico-Frakturen wies der BV/TV einen Korrelationskoeffizienten von $r=0,43$ auf. In multiplen Regressionsanalysen konnte auf Basis der Mikro-CT keine signifikante zusätzliche Information zu der mit der DXA möglichen Vorhersage gewonnen werden.

Die Befunde zeigen, dass auch bei hochauflösender Messung mit Mikro-CT die μ -Struktur des trabekulären Knochens von Biopsien der hier untersuchten Größe keinen Informationsgewinn gegenüber der Knochenmasse in Bezug auf die Strukturfestigkeit des distalen Radius ergibt. Eventuell besteht klinisch daher keine so hohe Bedeutung der Bestimmung der trabekulären μ -Struktur wie bisher angenommen.

8. Abkürzungen

BMC:	Bone Mineral Content, Knochenmineralgehalt, Knochenmasse
BMD:	Bone Mineral Density, Knochendichte
BV/TV:	Bone Volume Fraction
CI:	Cumulative Inzidenz
Conn. D:	Connectivity-Density
DA:	Geometrischer Grad der Anisometrie
Dist.:	Distal
DPA:	Zweienergie-Photonenabsorptiometrie
DT-Tb, N:	Trabecular number, trabekuläre Anzahl
DT-Tb, Th:	Trabecular Thickness, trabekuläre Dicke
DXA:	Dual x-ray absorptiometry, Zweienergie-Röntgen-Absorptiometrie
ICI:	Interconnectivity index
Mikro-CT:	μ -CT, Mikro-Computertomographie
MIL ratio:	Mean Intercept Length
MSCT:	Multislice Computertomographie, Mehrschichtcomputertomographie
n:	Anzahl
N:	Newton
Odds ratio (OR):	Wahrscheinlichkeitsrate
p:	Signifikanz
pQCT:	Periphere Computertomographie
PQCT:	Periphere Quantitative Computertomographie
QCT:	Quantitative Computertomographie
QMR:	Quantitative Magnetresonanztomographie
QUS:	Quantitativer Ultraschall
Prox.:	proximal
r:	Korrelationskoeffizient
r²:	Relation
RR:	relatives Risiko
R+U:	Radius und Ulna
ROC:	receiver-operating characteristic
ROI:	Region of interest, Interessensregionen

SD:	Standardabweichung
SEE:	Standard Estimate of Error
SMI:	Structure Model Index
SPA:	Einenergie-Photonenabsorptiometrie
SSI:	Stress Strain Index, Belastungsindex
SXA:	Einenergie-Röntgenabsorptiometrie
Tb.N:	Trabecular Number
T-Score:	Standardabweichung (Standard Deviation) unterhalb des Mittelwerts der Knochendichte eines gesunden 30-jährigen mit „Peak bone mass“
Tb.Sp:	Trabecular Separation
Tb.Th:	Trabecular Thickness, trabekuläre Dicke
TRI-DA:	Degree of Anisometry, Grad der Anisometrie
TRI-SMI:	Structure Model Index
VOI:	Volume of interest
VS:	Versagenslast
WHO:	World Health Organization

9. Literaturverzeichnis

Adams J. Single and dual energy X-ray absorptiometry. *Eur Radiol*; 7 Suppl 2: 20-31; 1997

Augat P, Iida H, Jiang Y, Diao E, Genant HK. Distal radius fractures: Mechanisms of injury and strength prediction by bone mineral assessment. *J Orthop Res* 16: 629-635; 1998

Augat P, Fuerst T, Genant HK. Quantitative Bone Mineral Assessment at the forearm: A Review. *Osteoporos Int* 8: 229-310; 1998

Augat P, Reeb H, Claes LE. Prediction of fracture load at different skeletal sites by geometric properties of the cortical shell. *J Bone Mineral Res* 11: 1356-1363; 1996

Balto K, Muller R, Carrington DC, Dobeck J, Stashenko P. Quantification of periapical bone destruction in mice by micro-computed tomography. *J Dent Res* 79 (1) : 35-40; 2000

Barr RJ, Adebajo A, Fraser WD, Halsey JP, Kelsey C, Stewart A, Reid DM. Can peripheral DXA measurement be used to predict fractures in elderly women living in the community? *Osteoporosis Int* 10; 2005

Barrett-Connor E, Mueller JE, von Mühlen DG, Laughlin GA, Schneider DL, Sartoris DJ: Low levels of estradiol are associated with vertebral fractures in older men, but not women: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab*; 85: 219–223; 2000

Bauer JS, AS Issever, M Fischbeck, A Burghardt, F Eckstein, EJ Rummeny, S Majumdar, TM Link. Multislice-CT for Structure – Analysis of Trabecular Bone- a Comparison with Mikro-CT and biomechanical strength. *Fortschr Röntgenstr* 176: 709-718; 2004.

Black D, Cummings S, Genant H, Nevitt M, Palermo L, Browner W. Axial and appendicular bone density predict fractures in older woman. *J Bone Min Res* 7: 633-638; 1992

- Bonel HM, Lochmüller EM, Well H, Kuhn V, Hudelmaier M, Reiser M, Eckstein F. Multislice computed tomography of the distal radius metaphysis: relationship of cortical bone structure with gender, age, osteoporotic status, and mechanical competence. *J Clin Densitom*; 7(2): 169-182; 2004
- Boyanov M, Shinkov A, Nestorova R. Bone density measurement: quantitative ultrasound of the calcaneus and distal radius. A comparison with dual X-ray absorptiometry. *Dtsch Med Wochenschr*. 132 (16): 869-73; 2007
- Brear K, Currey JD, Raines S, Smith KJ. Density and temperature effects on some mechanical properties of cancellous bone. *Eng Med*, 17: 163-167; 1988
- Burger H, de Laet CE, Weel AE, Hofman A, Pols HA: Added value of bone mineral density in hip fracture risk scores. *Bone* 25: 369–374; 1999
- Burgess AE, Colborne B, Zoffmann E. Vertebral trabecular bone : comparison of single and dual energy CT measurements with chemical analysis. *J Comput Assist Tomogr* 11: 506-515; 1987
- Caliri A, De Filippis L, Bagnato GL, Bagnato GF. Osteoporotic fractures: mortality and quality of life. *Panminerva Med*. 49(1): 21-27; 2007
- Cann CE, Genant HK. Precise measurement of vertebral mineral content using computed tomographie. *J Comput Assist Tomogr* 4: 493-500; 1980
- Ciarelli TE, Fyhrie DP, Schaffler MB, Goldstein SA. Variations in three-dimensional cancellous bone architecture of the proximal femur in female hip fractures and in controls. *J Bone Miner Res.*,Jan;15(1): 32-40; 2000
- Clowes JA, Eastell R, Peel NF. The discriminative ability of peripheral and axial bone measurements to identify proximal femoral, vertebral, distal forearm and proximal humeral fractures: a case control study. *Osteoporos Int*. Jun 10; 2005

Cuddihy MT, Gabriel S, Crownson CS, O'Fallon WM, Melton III LJ. Forearm Fractures as Predictors of subsequent Osteoporotic Fractures. *Osteopor Int*, 9: 469-475; 1999

Cummings SR, Black D. Bone mass measurements and risk of fracture in caucasian woman: a review of findings from prospective studies. *Amer J of Med* 98 (2A): 2-24; 1995

Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM: Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 332: 767-773; 1995.

Davis J, Ross P, Wasnich R. Evidence for both generalized and regional low bone mass among elderly woman. *J Bone Min Res.* 9: 305-309; 1994

Ding M, Odgaard A, Hvid I.. Accuracy of cancellous bone volume fraction measured by Mikro-CT scanning. *J Biomech*, 32 (3): 323-326; 1999

Duan Y, Seeman E, Turner Ch. The biomechanical basis of vertebral body fragility in men and women. *J Bone Miner Res*; 16: 2276-2283; 2001

Eckstein F, Lochmüller EM, Lill CA, Kuhn V, Schneider E, Delling G, Müller R. Bone strength at clinically relevant sites displays substantial heterogeneity and is best predicted from site-specific bone densitometry. *J Bone Miner Res* 17: 162-171; 2002

Eckstein F, Kuhn V, Lochmüller EM. Strength Prediction of the Distal Radius by Bone Densitometry-Evaluation Using Biomechanical Tests. *Annals of biomedical Engineering*, No.3, 32: 487-503; 2004

Eckstein F, Matsuura M, Kuhn V, Priemel M, Müller R, Link TM, Lochmüller EM. Sex differences of human trabecular bone microstructure in aging are site-dependent. *J Bone Miner Res.* 22(6):817-24; 2007

Edmonston SJ, Singer TP, Day RE, Breidahl PD, Price RI. Formalin fixation effects on the vertebral bone density and failure mechanics: an in vitro study of human and sheep vertebrae. *Clin Biomech* 9: 175-179; 1994

Elliott JC, Dover SD. Three dimensional distribution of mineral in bone at resolution of 15µm determined by x-ray microtomography. *Metab Bone Rehab Res* 5: 219-221; 1984

Engelke K, Karolczak M, Schaller S, Lutz A, Seibert U, Gowin W, Felsenberg D, Kalender WA. A flexible µ-Ct system for the analysis of trabecular bone structure in vitro. *Proceedings of 2nd Joint Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research and the International Bone and Mineral Society, San Francisco, CA.* *Bone* 23 Suppl.: 521; 1998

Engelke K, Karolczak M, Lutz A, Seibert U, Schaller S, Kalender W. Mikro-CT, Technologie und Applikation zur Erfassung von Knochenarchitektur. *Radiologe*; Springer Verlag; 39: 203-212; 1999

Ezziddin S., Osteodensitometrie per DXA, <http://imsdd.med.uni-bonn.de/nuclearmedizin/osteodens1.htm> Stand 3/01; abgerufen am 23.12.05

Feldkamp LA, Goldstein SA, Parfitt AM, Jesion G., Kleerekoper M.. The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography. *J. Bone Miner. Res.* 4: 3-11; 1989

Felsenberg D., W. Gowin. Knochendichtemessung mit Zwei-Spektren-Methoden. *Radiologe* 39: 186-193; 1999

Fischer M., B. Kempers, J. Spitz. Knochendensitometrie - Wertigkeit und Grenzen der Methode, *Der Nuklearmediziner* Nr. 2: 77-82; 1990

Fischer M, Kempers B, *Moderne Osteoporosediagnostik - ein Leitfaden zur Knochendensitometrie*, 8-18; 1992

Formica CA, Nieves JW, Cosman F, Garrett P, Lindsay R. Comparative assessment of bone mineral measurements using dual X-ray absorptiometry and peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int* 8(5): 460-467; 1998

Fox RN, Chan JK, Thamer M, Melton III JL. Medical Expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: Report from the National Osteoporosis Foundation. *Jour of bone mineral research* 12 (1): 24; 1995

Gardsell P, Johnell O, Nilsson BE. Predicting fractures in woman by using forearm bone densitometry. *Calcif Tissue Int* 44: 235-242; 1989

Gardsell P, Johnell O, Nilsson BE, Gullberg B. Predicting various fragility fractures in woman by forearm densitometry: a follow-up study. *Calcif Tissue Int* 52: 348-353; 1993

Gemalmaz A, Discigil G, Sensoy N, Basak O. Identifying osteoporosis in a primary care setting with quantitative ultrasound: relationship to anthropometric and lifestyle factors. *J Bone Miner Metab.* 25(3): 184-192; 2007

Genant HK, Boyd D. Quantitative bone mineral analysis using dual energy computed tomography. *Invest Radiol* 12: 545-551; 1977

Gluer CC, Steiger P, Sevidge R, Elliesen-Kliefoth K, Hayashi C, Genant HK. Comparative assessment of dual-photon absorptiometry and dual-energy radiography. *Radiology* 174: 223-228; 1990

Gluer CC, Blake G, Lu Y, Blunt BA, Jergas M, Genant HK. Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques. *Osteoporosis Int* 5: 262-270; 1995

Goldstein SA, Goulet R, McCubbrey D. Measurement and significance of three-dimensional architecture to the mechanical integrity of trabecular bone. *Calcif Tissue Int* 53 Suppl 1:127-32; discussion 132-133; 1993

Gordon CL, Webber CE, Nicholson PS. Relation between image-based assessment of distal radius trabecular structure and compressive strength. *Can Assoc Radiol J* 49: 390-397; 1998

Graeff W, Engelke K. Microradiography and microtomography. Handbook on Synchrotron Radiation Vol 4, Ebashi S., Koch M., Rubenstein E., North Holland, Amsterdam, 361-405; 1991

Grampp S, Lang P, Jergas M, Gluer CC, Mathur A, Engelke K, Genant HK. Assessment of the skeletal status by peripheral quantitative computed tomography of the forearm: short-term precision in vivo and comparison to dual X-ray absorptiometry. J Bone Miner Res.;10(10): 1566-1576; Oct 1995

Grampp S, CB Henk, H Imhof. Die klinische Anwendung der Densitometrie. Radiologe, 39: 222-227; 1999

Greenberg SW, Gonzalez D, Gurdjian ES, Thomas LM. Changes in physical properties of bone between the invivo, freshly dead and embalmed condition. Soc of automotive Eng Inc New York: 271-279; 1996

Greenfield MA. Current status of physical measurements of the skeleton. Med Phys; 19: 1349-1357; 1992

Greten H, Schettler G, Innere Medizin, Thieme Verlag Stuttgart, 11. Auflage: 552-554; 2002

Groll O, Lochmuller EM, Bachmeier M, Willnecker J, Eckstein F. Precision and intersite correlation of bone densitometry at the radius, tibia and femur with peripheral quantitative CT. Skeletal Radiol Dec;28(12):696-702; 1999.

Häussler B., Gothe H., Göl D., Glaeske G. Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany- the BoneEVA Study. Osteoporos Int 18:77-84; 2007

Hayes WC, Bouxsein ML. Biomechanics of cortical and trabecular bone: Implications for assessment of fracture risk. In: Mow, VC und Hayes, WC, Eds Basic Orthopaedic Biomechanics, 2nd Ed Philadelphia: Lippincott-Raven : 69-111; 1997

Hernandez-Prado B, Lazcano-Ponce E, Cruz-Valdez A, Diaz R, Tamayo, Hernandez-Avila M. Validity of bone mineral density measurement in distal sites as a indicator of total bone mineral density in a group of preadolescent and adolescent women. Arch Med Res. 33: 33-39; 2002

Herold G. und Mitarbeiter, Innere Medizin, Herausgeber Herold G, Köln: 638-640; 2003

Hildebrand T, Laib A, Müller R, Dequeker J, Rüeegsegger P. Direct Three-Dimensional morphometric Analysis of Human Cancellous Bone: Microstructural Data from Spine, Femur, Iliac Crest, and Calcaneus. J of Bone and Mineral Research 14 (7): 1167-1174; 1999

Hildebrand T, Ruegsegger P. A new method for the model independent assessment of thickness in three-dimensional images. J Microsc 185: 67-75; 1997(a)

Hildebrand T, Ruegsegger P. Quantification of bone microarchitecture with the structure model index. Comp Meth Biomech Biomed Eng. 1: 15-23; 1997 (b)

Hodgskinson R, Currey JD. Young`s modulus, density and material properties in cancellous bone over a large density range. J Mater Sci Mater Med 3: 337-381; 1992

Horsman A, Currey JD. Estimation of mechanical properties of the distal radius from bone mineral content and cortical width. Clin Orthop: 298-304; 1983

Huang Chun, Philip DR, Richard D. Wasnich. Short-Term and Long-Term Fracture Prediction by Bone mass Measurements: A Prospective Study. J. Bone Miner Res. 13: 107; 1998.

Hudelmaier M, Kuhn V, Lochmüller EM, Well H, Priemel M, Link TM, Eckstein F. Can geometry-based parameters from pQCT and material parameters from quantitative ultrasound (QUS) improve the prediction of radial bone strength over that by bone mass (DXA)? Osteoporos Int 15: 375-381; 2004.

- Hudelmaier M, Kollstedt A, Lochmüller EM, Kuhn V, Eckstein F, Link TM. Gender differences in trabecular bone architecture of the distal radius assessed with magnetic resonance imaging and implications for mechanical competence. *Osteoporos Int* 3; 2005
- Hui SL, Slemenda CW, Johnston Jr CC. Baseline measurement of bone mass predicts fracture in white woman. *Ann Intern Med* 111: 355-361; 1989
- Huiskes R. If bone is the answer, then what is the question? *J Anat* 197: 145-156; 2000
- Iida-Klein A, Lu SS, Yokoyama K, Dempster DW, Nieves JW, Lindsay R. Precision, accuracy, and reproducibility of dual X-ray absorptiometry measurements in mice in vivo. *J Clin Densitom*, 6: 25-33; 2003
- Ito M, Nakamura T, Matsumoto T, Tsurusaki K, Hayashi K. Analysis of trabecular microarchitecture of human iliac bone using microcomputed tomography in patients with hip arthrosis with or without vertebral fracture. *Bone* 23(2): 163-169; 1998.
- Ito M, Nishida A, Kono J, Kono M, Uetani M, Hayashi K. Which bone densitometry and which skeletal site are clinically useful for monitoring bone mass? *Osteoporos Int* 14(12): 959-964; 2003
- Jensen GF, Christiansen C, Boesen J, Hegeds V, Transbol I. Epidemiology of postmenopausal spinal and long bone fractures: A unifying approach to postmenopausal osteoporosis. *Clin Orthop* 166: 75-81; 1982
- Johnell O. The socioeconomic burden of fractures: today and in the 21st century. *Am J Med* 103: 20-25; 1997
- Kalender WA, Klotz E, Süß C. Vertebral bone mineral analysis: an integrated approach with CT. *Radiology* 164: 419-423; 1987
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, Dawson A, Dere W: Risk of hip fracture derived from relative risks: an analysis applied to the population of Sweden. *Osteoporos Int* 11: 120-127; 2000

Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, Mc Closkey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 35: 375-382; 2004

Keaveny TM, Borchers RE, Gibson LJ, Hayes WC. Trabecular bone modulus and strength can depend on specimen geometry. *J Biomech* 26: 991-1000; 1993

Khosla S, Melton LJ 3rd, Wermers RA. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res* 14: 1700–1707; 1999

Kleerekoper M, Villanueva AR, Stanciu J, Rao DS, Parfitt AM. The role of three-dimensional trabecular microstructure in the pathogenesis of vertebral compression fractures. *Calcif Tissue Int* 37: 594-597; 1985

Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott III TA, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *Jour of bone and mineral research.* 15: 721-739; 2000

Kothari M, Keanveny TM, Lin JC, Newitt DC, Genant HK, Majumdar S.. Impact of spatial resolution on the prediction of trabecular architecture parameters. *Bone* 22: 473-443; 1998

Koch JC. The laws of bone architecture. *Am J Anat* 21: 177-298; 1917

Kroger H, Huopio J, Honkanen R, Tuppurainen M, Puntila E, Alhava E, Saarikoski S Prediction of fracture risk using axial bone mineral density in a perimenopausal population: a prospective study. *Bone mineral research* 10(2): 302-306; 1995

Kuhn JL, Goldstein SA, Feldkamp LA, Goulet RW, Jesion G. Evaluation of a microcomputed system to study trabecular bone structure. *J orthop Res* 8(6): 833-842; 1990

Larcos G, Wahner HW. An evaluation of forearm bone mineral measurement with dual-energy-absorptiometry. *J Nuclea Med* 32: 2101-2106; 1991

Lips P, Cooper C, Agnusdei D, Caulin F, Egger P, Johnell O, Kanis JA, Kellingray S, Leplege A, Liberman UA, McCloskey E, Minne H, Reeve J, Reginster JY, Scholz M, Todd C, de Vernejoul MC, Wiklund I. Quality of life in patients with vertebral fractures: validation of the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis. *Osteoporos Int* 10: 150-160; 1998

Louis O, Boulpaep F, Willnecker J, Van den WP, Osteaux M. Cortical mineral content of the radius assessed by peripheral QCT predicts compressive strength on biomechanical testing. *Bone* 16: 375-379; 1995

Legrand E, Chappard D, Pascaretti C, Duquenne M, Krebs S, Rohmer V, Basle MF, Audran M. Trabecular Bone Microarchitecture, Bone Mineral Density, and Vertebral Fractures in Male Osteoporosis. *J of Bone and Mineral Research*, 15 (1): 13; 2000

Linde F, Hvid I. The effect of constraint on the mechanical behaviour of trabecular bone specimens. *J Biomech* 22: 485-490; 1989

Linde F, Sorensen HC. The effect of different storage methods on the mechanical properties of trabecular bone. *J Biomech* 26: 1249-1252; 1993

Lill CA, Goldhahn J, Albrecht A, Eckstein F, Gatzka C, Schneider E. Impact of bone density on distal radius fracture patterns and comparison between five different fracture classifications. *J Orthop Trauma* 17: 271-278; 2003

Lochmüller EM, Krefting N, Bürklein D, Eckstein F. Effect of Fixation, Soft-Tissues, and Scan Projection on Bone Mineral Measurements with Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA); *Calcif Tissue Int* 68: 140-145; 2001

Lochmüller EM, Jung V, Weusten A, Wehr U, Wolf E, Eckstein F. Precision of high-resolution dual energy X-ray absorptiometry of bone mineral status and body composition in small animal model. *Eur Cell Mater*, 20, 1: 43-51; 2001

Lochmüller EM, Eckstein F, *Biomechanische Tests in der Evaluation osteodensitometrischer Verfahren, Osteologie, Band 11, Heft 3: 154-177; 2002*

Lochmüller EM, Lill CA, Kuhn V, Schneider E, Eckstein F. Radius bone strength in bending, compression, and falling and its correlation with clinical densitometry at multiple sites. *J Bone Miner Res* 17: 1629-1638; 2002

Louis O, Boulpaep F, Willnecker J, Van den Winkel P, Osteaux M. Cortical mineral content of the radius assessed by peripheral quantitative computed tomography predicts compressive strength on biomechanical testing. *Bone* 16: 375-379; 1995

Lodder MC, Lems WF, Ader HJ, Marthinsen AE, van Coeverden SCCM, Lips P, Netelenbos JC, Dijkmans BAC, Roos JC. Reproducibility of bone mineral density measurement in daily practice. *Annals of the Rheumatic Diseases* 63: 285-289; 2004

Maggio D, Mc Closkey EV, Camilli L, Cenci S, Cherubini A, Kanis JA, Senin U. Short-term reproducibility of proximal femur bone mineral density in the elderly. *Calcif Tissue Int* 63: 296-299; 1998

Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 312: 1254-1259; 1996

Matsuura M, Eckstein F, Lochmüller EM, Zysset PK. The role of fabric in the quasi-static compressive mechanical properties of human trabecular bone from various anatomical locations. *Biomech Model Mechanobiol* Jan 19 (Epub ahead of print); 2007

Mc Elhaney J, Fogle J, Byars E, Weaver G. Effect of embalming on the mechanical properties of beef bone. *J Appl Physiol* 119: 1234-1236; 1964

Melone CP Jr.; Articular fractures of the distal radius; *Orthop Clin North Am.* 15(2):217-236; 1984

Melton III, Kan SH, Frye MA, Wahner HW, O'Fallon WM, Riggs BL. Epidemiology of vertebral fractures in women. *Am J Epidemiol*, 129: 1000-1011; 1989

Melton III LJ, Eddy DM, Johnston Jr. CC. Screening for osteoporosis. *Ann Int Med* 112: 516-528; 1990

Melton L, Atkinson E, O' Fallon W, Wahner H, Riggs B. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 8: 1227-1233; 1993

Melton III LJ. How many Women Have Osteoporosis Now?. *J of bone and mineral research*. 1 (2); 1995

Melton LJ III. Epidemiology of fractures. Osteoporosis: Etiology, diagnosis and management. Riggs BL, Melton LJ eds. 2nd ed. Philadelphia; Lippicott-Raven: 225-249; 1995

Melton LJ, Thamer NF, Ray JK, Chesnut CH, Einhorn TA, Johnston CC, Raiz LG, Silverman SL, Siris ES. Fractures attributable to osteoporosis: Report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res*. 12: 16-23; 1997

Melton LJ III, Khosla S, Atkinson EJ. Relationship of bone turnover to bone density and fractures. *J Bone Miner Res* 12: 1083–1091; 1997

Melton LJ III, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL: Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporos Int* 10: 214–221; 1999

Melton III LJ. The Prevalence of Osteoporosis: Gender and Racial Comparison. *Calcif Tissue Int* 69: 179-181; 2001.

Merz WA. Die Streckenmessung an gerichteten Streckenim Mikroskop und ihre Anwendung zur Bestimmung von Oberflächen-Volumen Relationen im Knochengewebe. *Mikroskopie* 22: 132-142; 1967

Merz WA, Schenk RK. Quantitative structural analysis of human cancellous bone. *Acta Anat* 75: 54-66; 1970

Meyer GH. Die Architektur der Spongiosa. *Arch Anat Phys wissensch Med, Reichert und DuBois-Reymonds arch* 34: 615-628; 1867

Miller PD, Siris ES, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, Chen YT, Berger ML, Santora AC, Sherwood LM. Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry: Evidence from national osteoporosis risk assessment. *Journal of bone and mineral research*. 17 (12): 2222; 2002

Mockenhaupt J, Dölken W, Schotten T, Koebke J. Knochensignaländerung in fixierten Handpräparaten unter dem Einfluss von Formaldehyd, Alkohol und Ameisensäure. *Ann Anat* 1994; 177 Suppl: 70 ; 1994

Moisio KC, Podolskaya G, Barnhart B, Berzins A, Summer DR. PQCT provides better prediction of canine femur breaking load than does DXA. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 3(3): 240-245 ; 2003

Müller ME, Webber CE, Bouxsein ML. Predicting the failure load of the distal radius. *Osteop Int* 14: 345-352; 2003

Müller R, Ruegsegger P. Micro-tomographic imaging for the nondestructive evaluation of trabecular bone architecture. *Stud Health Technol Inform* 40: 61-79; 1997

Müller R, van Campenhout H, van Damme B, van der Perre G, Dequeker J, Hildebrand T, Ruegsegger P. Morphometric Analysis of Human Bone Biopsies: A Quantitative Structural Comparison of Histological Sections and Micro-Computed Tomography. *Bone* 23 (1): 59-66; 1998

Myers ER, Sebeny EA, Hecker AT, Corcoran TA, Hipp JA, Greenspan SL, Hayes WC. Correlations between photon absorption properties and failure load of the distal radius in vitro. *Calcif Tissue Int* 49: 292-297; 1991

Myers ER, Hecker AT, Rooks DS, Hipp JA, Hayes WC. Geometric variables from DXA of the radius predict forearm fracture load in vitro. *Calcif Tissue Int* 52: 199-204; 1993

Myers ER, Wilson SE. Biomechanics of osteoporosis and vertebral fracture. *Spine* 22: 25-31; 1997

Nägele E, Kuhn V, Vogt H, Link TM, Müller R, Lochmüller EM, Eckstein F. Technical Considerations for Microstructural Analysis of Human Trabecular Bone from Specimens Excised from Various Skeletal Sites. *Calcif Tissue Int.* 75: 15-22; 2004

Nagy TR, Prince CW, Jing L. Validation of peripheral Dual-Energy X-Ray Absorptiometry for the measurement of Bone Mineral in Intact and Excised Long Bones of Rats. *Journ of bone and miner res.* 16 (9): 1682, 2001

Nevitt M, Johnell O, Black D, Ensrud K, Genant H, Cummings S. Bone mineral density predicts non-spine fractures in very elderly woman. *J Bone Miner Res* 9: 325-331; 1994

No authors listed; Bone density measurement-a systematic review. A report from SBU, the Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. *J Intern Med Suppl.* 739:1-60; 1997

Njeh CF, Wu C, Fan B, Hans D, Fuerst T, He Y, Genant HK. Estimation of wrist fracture load using phalangeal speed sound: An in vitro study. *Ultrasound Med Biol* 26: 1517-1523; 2000

Nuti R, Martini G, Righe G, Frediani B, Turchetti V. Comparison of total body measurements by dual-energy-absorptiometry and dual-photon-absorptiometry. *J Bone Miner Res.:* 6:681-687; 1991

Odgaard A. Three-dimensional methods for quantification of cancellous bone architecture. *Bone* 20: 315-328; 1997

Odgaard A, Linde F. The underestimation of Young`s modulus in compressive testing of cancellous bone specimens. *J Biomech* 24: 691-698; 1991

O` Gradaigh D, Debiram I, Love S, Richards HK, Compston JE. A prospective study of discordance in diagnosis of osteoporosis using spine and proximal femur bone densitometry. *Osteoporos Int* 14: 13-18; 2003

Osteoporosis : Both health organizations and individuals must act now to avoid an independening epidemic. WHO/58, 11.Okt. 1999. Ausdruck: 13.03.2005 www.rki.de

Owen RA., Melton LJ., Johnson KA., Illstrup DM, Riggs BL. Incidence of colles fractures in North American community. Am J Public Health 2: 605-607; 1982

Parfitt AM. Stereologic basis of bone histomorphometry: theory of quantitative microscopy and reconstruction of the third dimension. In: Recker 8ed Bone histomorphometry: techniques and interpretations. CRC, Boca raton. 53-87; 1983

Parfitt AM. Implications of architecture for the pathogenesis and prevention of vertebral fracture. Bone 13: 41-S47; 1992

Patel PV, Prevrhal S, Bauer JS, Phan C, Eckstein F, Lochmuller EM, Majumdar S, Link TM. Trabecular bone structure obtained from multislice spiral computed tomography of the calcaneus predicts osteoporotic vertebral deformities. J Comput Assist Tomogr. 29(2): 246-253; 2005

Pechlaner S. Die Hyperextensionsverletzung des Handgelenkes. Experimentelle Untersuchungen und klinische Aspekte, Universitätsklinik für Unfallchirurgie Innsbruck. Dissertation 1998.

Pistoia W, van Rietbergen B, Kochmüller EM, Lill CA, Eckstein F, Ruegsegger P. Estimation of distal radius failure load with micro-finite element analysis models based on three-dimensional peripheral quantitative computed tomography images. Bone 30(6): 842-848; 2002

Pollähne W, Minne HW. Epidemiologie, Diagnostik und klinisches Bild der Osteoporose. Bundesgesundheitsblatt. Gesundheitsforsch- Gesundheitsschutz 44: 32-36; 2001

Rapuri PB, Gallagher JC, Balhorn KE, Ryschon KL: Smoking and bone metabolism in elderly women. Bone 27: 429–436; 2000

- Rice JC. On the dependency of the elasticity and strength of cancellous bone on apparent density. *J Biomech* 159: 335-342; 1988
- Riggs BL, Melton III JL. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 314: 1676-1686; 1986
- Riggs BL, Melton III JL. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone* 17: 505-511; 1995
- Ringe JD, Dorst AJ. Osteoporose beim Mann-Diagnostik und Therapie. *Ther Umsch* 55: 717-723; 1998
- Ritman EL. Micro-Computed Tomography-Current Status and Developments. *Ann Rev Biomed Eng* 6: 185-208; 2004
- Rizzoli R, Slosman D, Bonjour JP. The role of dual energy x-ray absorptiometry of lumbar spine and proximal femur in the diagnosis and follow-up of osteoporosis. *Am J Med* 98 (Suppl 2A): 33-36; 1995
- Robinovitch SN, Hayes WC, Mc Mahon TA. Prediction of femoral impact forces in falls of the hip. *J Biomech Eng* 113: 366-374; 1991
- Ross P, Genant H, Davis J, Miller P, Wasnich R. Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among non-black, osteoporotic woman. *Osteoporos Int* 3: 120-126; 1993
- Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD: Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 114: 919-923; 1991
- Ryan PJ, Blake GM, Fogelman I. Measurement of the forearm BMD in normal woman by dual-energy-absorptiometry. *Br J Radiol* 65: 127-131; 1992
- Schmitt WG, Hubener KH. Computer tomographic densitometry of formalin-fixed and frozen human tissue. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed.* 133 (5): 531-534; 1980

Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, Hofman A, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, Pols HA. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 34(1): 195-202; 2004

Schumpelik V, Bleese N, Mommsen U. *Kurzlehrbuch Chirurgie*; 6. Auflage; Thieme Verlag; 2003

Seibel MJ. Evaluation des osteoporotischen Frakturrisikos. *Deutsches Ärzteblatt*, Jg.98, Heft 25; 2001

Sievanen H, Oja P, Vuori I. Precision of dual-energy x-ray absorptiometry in determining bone mineral density and content of various skeletal sites. *J Nucl Med*. Jun;33(6):1137-1142; 1992

Sievanen H, Kannus P, Oja P, Vuori I. Precision of dual energy x-ray absorptiometry in the upper extremities. *Bone Miner*. Mar; 20(3):235-243; 1993

Siris E, Miller P, Barrett-Connor E, Faulkner K, Wehren LE, Abbott T, Berger ML, Santora AC, Sherwood L. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal woman. Results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 286 (22): 2815-2822; 2001

Snyder BD, Piazza S, Edwards WT, Hayes WC. Role of trabecular morphology in the etiology of age-related vertebral fractures. *Calcif Tissue Int* 53: 14-22; 1993

Spadaro JA, Werner FW, Brenner RA, Fortino MD, Fay LA, Edwards WT. Cortical and trabecular bone contribute strength to the osteopenic distal radius. *J Orthop Res* 12: 211-218; 1994

Statistisches Bundesamt Deutschland. Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten (einschließlich Sterbe- und Stundenfälle) Fachserie 12 Reihe 6.2.1; 2005

Stepan JJ, Lachman M, Zverina J, Pacovsky V, Baylink DJ: Castrated men exhibit bone loss: effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodeling. *J Clin Endocrinol Metab* 69: 523–527; 1989

Stephen AB, Wallace WA. The management of osteoporosis-review article. *J of bone and joint surgery* 83-B: 316-323; 2001

Stracke H. Osteoporose. S. 17. München: Arcis-Verlag; 2000

Tromp AM, Ooms ME, Popp-Snijders C, Roos JC, Lips P: Predictors of fractures in elderly women. *Osteoporos Int* 11: 134–140; 2000

Troy KL, Grabiner MD. Off-axis loads cause failure of the distal radius at lower magnitudes than axial loads: A finite element analysis. *J Biomech* 40 (8):1670-1675; 2007

Uebelhart D, Duboeuf F, Meunier PJ, Delmas PD. Lateral dual photon absorptiometry: a new technique to measure the bone mineral density at the lumbar spine. *J Bone Miner Res* 5: 525-531; 1990

Uchiyama T, Tanizawa T, Muramatsu H, Endo N, Takahashi HE, Hara T. A morphometric comparison of trabecular structure of human ilium between microcomputed tomography and conventional histomorphometry. *Calcif Tissue Int* 61: 493-498; 1997

Ulrich D, van Rietbergen B, Laib A, Rügsegger P. The Ability of Three-Dimensional Structural Indices to Reflect Mechanical Aspects of Trabecular Bone. *Bone* 25 (1): 55-60; 1999

Wachter NJ, Augat P, Krischak GD, Sarkar MR, Mentzel M, Kinzl L, Claes L. Prediction of strength of cortical bone in vitro by microcomputed tomography. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 16(3):252-256; 2001

Wahner HW, Dunn WL, Brown WL, Morin RL, Riggs BL. Comparison of dual-energy x-ray absorptiometry and dual photon absorptiometry for bone mineral measurements of the lumbar spine. *Mayo Clin Proc* 63: 1075-1084; 1988

- Wasnich RD, Ross PD, Hellbrun LK, Vogler JM. Prediction of postmenopausal fracture risk with use of bone mineral measurements. *Am J Obstet Gynecol* 153: 745-751; 1985
- Waud CE, Lew R, Baran DT. The relationship between ultrasound and densitometric measurements of bone mass at the calcaneus in women. *Calif Tissue Int* 51: 415-418; 1992
- Widgerowitz CA, Paterson CR, Dashti H, Mc Gurty D, Rowley DI. Prediction of bone strength from cancellous structure of the distal radius: Can we improve on DXA? *Osteoporos. Int.* 11: 840-846; 2000
- Wilhelm G, Felsenberg D, Bogusch G, Willnecker J, Thaten J, Gummert P. Biomechanical examinations for validation of the bone strength strain index SSI, calculated by peripheral quantitative computed tomography. *Musculoskeletal Interactions, G Lyritis* 2: 105-110 ; 1999
- Winker KH. Winkelstabile Plattensysteme am distalen Radius: Lösungsmöglichkeiten und Probleme. *Akt Traumatol*; 35: 151-154; 2005
- Wolff J. Über die innere Architektur des Knochen und ihre Bedeutung für die Frage vom Knochenwachstum. *Virchow Arch Pathol Anat Physiol Klein Med* 50: 389-350; 1870
- Wolff J. *Das Gesetz der Transformation der Knochen.* Berlin: Hirschwald 1892
- World Health Organisation Technical Report Series. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. 843: 1-129; 1994
- Wu C, He Y, Fan B, Njeh F, Augat P, Richards J, Genant HK. Prediction of bone strength of distal forearm using radius bone mineral density and phalangeal speed of sound. *Bone* 26: 529-533; 2000
- Yang J, Pham SM, Crebber DL. High-resolution Mikro-CT evaluation of mid-to long-term effects of estrogen deficiency on rat trabecular bone. *Acad Radiol* 10 (10): 1153-1158; 2003

10. Danksagung

Besonderer Dank gebührt Prof. Dr. med. Eckstein, Frau Dr. med. Lochmüller, Frau M. Matsuura und Herrn Dipl. ing. Kuhn, die mich sehr gut betreuten und unterstützten.

Ebenso möchte ich vorallem Herrn Dr. Metz danken, der mir bei allen radiologischen Problemen zur Seite stand.

Bedanken möchte ich mich natürlich auch bei Frau Goldmann, die mich in den Umgang mit dem DXA-Scanner einführte.

Zuletzt danke ich meinen Eltern, die durch Ihre Unterstützung während meines gesamten Studiums die Erstellung dieser Arbeit überhaupt erst ermöglichten.

11. Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Julia Kristin
Geburtstag: 12. April 1979
Geburtsort: München
Eltern: Dr. med. Dieter Kristin (Neurologe/Psychiater)
Dr. med. Helga Kristin (Anästhesistin/Notärztin)
Geschwister: Dr. med. Nadine Kristin (Augenärztin)
Dr. iur. Tanja Kristin (Rechtsanwältin)

Schulische Ausbildung

1985-1989 Grundschule Leitershofen, Augsburg
1989-1990 Volksschule Stadtbergen, Augsburg
1990-1997 Gymnasium bei St. Anna, Augsburg
9/1995-11/1995 Dr E.P. Scarlett-Highschool in Calgary (Kanada)
1997-2000 A.B. von Stettensches Institut, Augsburg

Medizinstudium

4/2001-4/2003 Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität
Giessen
4/2003 **Ärztliche Vorprüfung**
4/2003-2/2006 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität
München
11/2003-5/2007 **Promotion:** Vorhersagekraft der Versagenslast des distalen Radius
mit Mikro-CT und Zwei-Energie-Röntgen-Absorptiometrie;
Anatomischen Anstalt der LMU München, Prof. Dr. med. Felix
Eckstein.
2/2006-1/2007 **Praktisches Jahr:**
1. Tertial: **Hals-Nasen-Ohrenheilkunde** (Klinik und Poliklinik für Hals-
Nasen-Ohrenheilkunde der LMU München)

2. Tertial: • **Unfallchirurgie** (Joan and Sanford I. Weill-Cornell Medical College, Cornell University, New York, USA)
 • **Visceralchirurgie** (Chirurgische Klinik und Poliklinik der LMU München)
3. Tertial: **Kardiologie** (Schweizer Herz- und Gefäßzentrum Bern, Inselspital)
5/2007 Zweiter Abschnitt der **Ärztlichen Prüfung** gemäß ÄAppO
Seit 10/2007 Assistenzärztin an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Heinrich Heine Universität Düsseldorf

Praktika

- 6/2000-9/2000 Auslandspraktikum in der Jugendherberge Revelstoke (Kanada)
10/2000-1/2001 Krankenpflegepraktikum in den Hessing'schen Orthopädischen Kliniken in Augsburg

Famulaturen

- 7/2003-8/2003 **Neurologie** (Zentralklinikum Augsburg)
9/2003 **Gynäkologie und Geburtshilfe** (Kantonsspital Basel - Universitätsfrauenklinik; Schweiz)
8/2004-9/2004 **Orthopädie/Unfallchirurgie** (Saint Luke's Hospital Malta, University of Malta, Guardamangia; Malta)
8/2005 **Hals-Nasen-Ohrenheilkunde** (Klinik und Poliklinik der LMU München)
9/2005 **Sportorthopädie** (Klinikums rechts der Isar der TU München)

Veröffentlichungen / Kongressbeiträge

1. J. Kristin, CS Betz, K. Stelter, A. Berghaus, A. Leunig
 Frontal sinus obliteration - a rare but successful treatment option in patients with endoscopically inaccessible frontal mucoceles.
 Eingereicht bei Rhinology Mai 2007.
2. EM Lochmüller, J. Kristin, M. Matsuura, V. Kuhn, R. Putz, F. Eckstein
 Analysis of trabecular bone microarchitecture does not improve the prediction of structural mechanical strength of the human forearm.
 Jahrestagung der DGfB Biomechanica V, Hamburg (03/2005)