

Aus der Anatomischen Anstalt  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Komm. Vorstand: Prof. Dr. med. Laurenz J. Wurzinger

Ermöglicht die Messung  
der trabekulären Mikroarchitektur  
thorakolumbaler Wirbelkörper  
eine Verbesserung der  
Vorhersage der mechanischen Kompetenz?

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

vorgelegt von  
Karoline Pöschl  
aus München  
2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Felix Eckstein
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Wolfgang Plitz Prof. Dr. Hans Martin Schardey
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Eva-Maria Lochmüller
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	20.07.2009

Meinen Eltern  
Christine und Karl Pöschl

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	5
2	Literaturübersicht .....	7
2.1	<b>Klinisch etablierte Verfahren der Osteoporosediagnostik.....</b>	<b>7</b>
2.1.1	Zwei-Energie-Röntgenabsorptiometrie (DXA).....	7
2.1.2	Quantitative Computertomographie (QCT) .....	8
2.2	<b>Strukturanalyse des trabekulären Knochens mittels <math>\mu</math>CT.....</b>	<b>10</b>
2.3	<b>Dichte- und Strukturmessung in Hinblick auf mechanische Festigkeit.....</b>	<b>12</b>
3	Fragestellung .....	17
4	Material und Methode .....	18
4.1	<b>Untersuchungsgut und Probenentnahme.....</b>	<b>18</b>
4.2	<b>QCT Analyse der Dreiersegmente (T11-L1).....</b>	<b>20</b>
4.3	<b>Mechanische Testung der Dreiersegmente .....</b>	<b>21</b>
4.4	<b><math>\mu</math>CT-Untersuchung der Proben .....</b>	<b>22</b>
4.5	<b>Statistische Auswertung.....</b>	<b>23</b>
5	Ergebnisse.....	24
5.1	<b>Osteodensitometrische Werte (QCT) .....</b>	<b>24</b>
5.2	<b>Korrelationen der mittels QCT und <math>\mu</math>CT ermittelten Parameter mit Versagenslast und Versagensspannung .....</b>	<b>25</b>
5.3	<b>Multiple Regressionsanalyse .....</b>	<b>25</b>
6	Diskussion .....	28
6.1	<b>Methodikdiskussion .....</b>	<b>28</b>
6.2	<b>Ergebnisdiskussion.....</b>	<b>31</b>
6.3	<b>Gesamtkontext.....</b>	<b>33</b>
7	Schlussfolgerung .....	34
8	Zusammenfassung .....	35
9	Literaturverzeichnis.....	36
10	Danksagung .....	45
11	Lebenslauf .....	46

# 1 Einleitung

Als eine der häufigsten Volkskrankheiten in den Industrienationen hat die Osteoporose aus medizinischer wie auch aus volkswirtschaftlicher Sicht in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Es wird vermutet, dass allein in Deutschland rund 3 Millionen Menschen unter osteoporotisch bedingten Wirbelsäulenfrakturen und deren Folgen leiden (Pollähne und Minne 2001). Hierbei weisen Frauen vermutlich eine 2-3mal höhere Frakturgefährdung auf als Männer (Butz et al. 1994). Der Grossteil der Gesamtkosten der Osteoporose in Deutschland von rund 10 Milliarden Euro wird für die Therapie verwendet, nur circa 10% des Budgets fließen allerdings in Diagnostik und Prävention (Bartl et al. 2003).

Säkulare Trends wie ein reduziertes Mass an Bewegung oder höherer Komfort verstärken noch die durch ein höheres Durchschnittsalter bedingte Zunahme von Frakturen (Glüer und Felsenberg 1995). Man rechnet mit einer Verdreifachung der Frakturinzidenz im Laufe der nächsten 60 Jahre (Schacht und Dambacher 1995). Die Konsequenz für den einzelnen Betroffenen ist meist eine drastische Minderung der Lebensqualität durch Schmerzen, Deformitäten und Einschränkung der Bewegungsfähigkeit (Leidig-Bruckner et al. 1997).

Es handelt sich bei der Osteoporose definitionsgemäss um „eine Skeletterkrankung mit einer Verminderung der Knochenmasse und einer Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes mit entsprechend reduzierter Festigkeit und erhöhter Frakturneigung“ (NIH Consensus Konferenz 2000). Klinische Frakturen treten vor allem am proximalen Femur (Cooper et al. 1992), dem distalen Radius (Augat et al. 1998) und am thorakolumbalen Übergang der Wirbelsäule (Härmä et al. 1986, de Smet et al. 1988, Cockerill et al. 2000) auf. Meist entstehen sie in Alltagssituationen wie beim Heben von Lasten oder Treppensteigen (Härmä et al. 1986, Melton et al. 1999).

Die Diagnose und Beurteilung des Frakturrisikos erfolgt im klinischen Alltag durch die Bestimmung des Knochenmineralgehalts (Bone Mineral Content=BMC) oder der Knochenmineraldichte (Bone Mineral Density=BMD). Hierfür haben sich osteodensitometrische Verfahren wie die Zwei-Energie-Röntgenabsorptiometrie (DXA) oder die quantitative Computertomographie (QCT) etabliert. Allerdings

überschneiden sich die Messwerte Gesunder und osteoporotisch Erkrankter in beträchtlichem Masse (Chevalier et al. 1992, Link et al. 1998, van der Meulen et al. 2001). Diese nur geringe Schnittmenge resultiert vermutlich zum einen aus unterschiedlichen Belastungssituationen, die zu Frakturen führen, zum anderen daraus, dass die Festigkeit des Knochens nicht nur von Mineralgehalt, sondern vermutlich auch durch andere Faktoren, wie die Materialeigenschaften und die Struktur bzw. Architektur der Trabekel, bestimmt wird. In einigen Studien konnte die Identifikation von Personen mit und ohne Wirbelkörperfrakturen verbessert werden, indem die trabekuläre Mikrostruktur zur Abschätzung miteinbezogen wurde: hierbei konnten sowohl durch vertebrale trabekuläre Parameter (Link et al. 2004, Ito et al. 2005) als auch durch Strukturwerte anderer Skelettlokalisationen Verbesserungen gegenüber einer isolierten Messung der Knochenmasse oder -dichte erzielt werden (Link et al. 2004, Patel et al. 2005).

Mit der Mikrocomputertomographie ( $\mu$ CT) ist es möglich, den trabekulären Knochen auf direkte, nicht-destruktive Art bei hoher Auflösung morphometrisch zu analysieren (Hildebrand et al. 1999, Eckstein et al. 2007, Lochmüller et al. 2008a). Mit der  $\mu$ CT können osteoporotisch bedingte Veränderungen der Struktur des trabekulären Knochens erfasst werden (Ito et al. 1998, Kapadia et al. 1998, Ding et Hvid 2000, Legrand et al. 2000, Lochmüller und Link 2004, Eckstein et al. 2007). Verschiedene Studien belegen, dass anhand osteodensitometrischer Messmethoden wie DXA oder QCT eine Abschätzung von 50% bis 65% der Variabilität der Knochenfestigkeit möglich ist (Cheng et al. 1998, Ebbesen et al. 1999, Lochmüller et al. 2002, Eckstein et al. 2004, Lochmüller und Link 2004). Die prädiktive Kapazität der Knochenmineraldichte konnte in einer Studie an Wirbelkörpern von Affen durch die Kombination mit  $\mu$ CT-Parametern allerdings von 67% auf 88% verbessert werden (Müller et al. 2004). Es ist jedoch noch nicht geklärt, inwieweit die Messung der Mikrostruktur menschlicher Wirbelkörper zur Vorhersage der mechanischen Festigkeit typischer Prädilektionsstellen für osteoporotische Frakturen, wie den thorakolumbalen Übergang, beitragen kann.

## **2 Literaturübersicht**

### ***2.1 Klinisch etablierte Verfahren der Osteoporosedagnostik***

#### **2.1.1 Zwei-Energie-Röntgenabsorptiometrie (DXA)**

Die Zwei-Energie-Röntgenabsorptiometrie (DXA) wurde Ende der 80er Jahre als ein neues densitometrisches Verfahren neben radiographischer und Photonenabsorptiometrie eingeführt. Die hierbei emittierte Röntgenstrahlung unterschiedlicher energetischer Level ermöglicht die Unterscheidung von Weichteil- und mineralisiertem Gewebe. Die unterschiedlichen Energieniveaus können entweder durch Spannungswechsel im Röntgentubus oder durch einen nachgeschalteten Filter erzeugt werden (Adams 1997). Im Gegensatz zur QCT sind Messergebnisse von der Grösse des Patienten abhängig, da sie in  $\text{mg}/\text{cm}^2$  Projektionsfläche, nicht jedoch in  $\text{mg}/\text{cm}^3$  angegeben werden (Adams 1997).

Die Bestimmung des vertebrealen Knochenmineralgehalts wird in der Regel im lumbalen Abschnitt der Wirbelsäule vorgenommen. Der posterior-anteriore Strahlengang schliesst neben den Wirbelkörpern mit ihren posterioren Elementen auch extraossäre Verkalkungen, beispielsweise der Aorta oder wirbelsäulennaher Lymphknoten ein, sowie hyperostotische Veränderungen, die bei mehr als 60% der Bevölkerung ab der 7. Lebensdekade auftreten (Adams 1997). Weitere Quellen für falschpositive Dichtewerte stellen Frakturen der Wirbelkörper dar, da es hierbei zu einer Sinterung bzw. Verdichtung der Knochenmasse kommt (Dickenson et al. 1981).

Eine Reduktion dieser Probleme ist durch DXA-Untersuchungen mit lateralem Strahlengang möglich. Da hierbei die posterioren Elemente der Wirbelkörper nicht miteinbezogen werden, wird der Anteil des spongiösen Knochens, dessen Veränderungen den Hauptfaktor für osteoporotische Frakturen darstellen, an der gemessenen Gesamtmasse erhöht (Guglielmi 1997). Die Überlagerung der lumbalen Wirbelkörper durch Rippenbögen oder das Os ilium erschwert jedoch die Beurteilung des oberen bzw. unteren Abschnittes der thorakolumbalen Wirbelsäule, und die Präzision (Reproduzierbarkeit) der Messung ist geringer (Genant 1996).

### 2.1.2 Quantitative Computertomographie (QCT)

Die CT-basierte Knochendichtemessung ermöglicht im Gegensatz zur Zwei-Energie-Röntgenabsorptiometrie (DXA) die getrennte Betrachtung des trabekulären und kortikalen Kompartiments (Engelke 2002) und eine volumetrische dreidimensionale Darstellung der Knochenmineraldichte in  $\text{g/cm}^3$ . Die Aufnahmen erfolgen im klinischen Alltag meist im lumbalen Bereich der Wirbelsäule (Mundy 1999). Da der Stoffwechselumsatz in der Wirbelkörperspongiosa ca. 8mal höher ist als in der Kortikalis (Reinbold et al. 1988), können altersbedingte Erkrankungen wie die Osteoporose hier vergleichsweise schneller erfasst werden. Die Knochenfestigkeit wird aber auch durch die Knochenmineraldichte und Dicke des kortikalen Mantels bestimmt; die Auflösung konventioneller CT-Geräte ( $\approx 360\text{--}400\ \mu\text{m}$ ) ermöglicht jedoch nicht die separate Betrachtung dieser beiden Parameter (Engelke 2002), d.h. es ist nicht möglich, die Änderung der kortikalen Mineraldichte eindeutig auf eine Dichteänderung oder eine Dimensionsänderung oder eine Mischung beider Effekte zurückzuführen (Prevrhal et al. 1999).

Bei der Ein-Energie-Methode (seQCT) erfolgen die Scans mit einer festgelegten Röhrenspannung, so dass die Schwächung der Röntgenstrahlung den einzigen messbaren Parameter darstellt. Der variable Weichgewebsanteil sowie der altersbedingt zunehmende Fettgehalt der Knochenmasse können bei dieser Methode zu einer Fehleinschätzung des Mineralgehaltes führen (Kalender 1988). Da die Dichte des Fettgewebes geringer ist als die Weichgewebsdichte, kann eine Abweichung der Messwerte um rund  $12\ \text{HU}^1$  pro 10% Gewichtsanteil auftreten (Genant 1983). Einer anderen Veröffentlichung zufolge kann der Fettfehler eine Unterschätzung des Mineralgehaltes von bis zu 15% und mehr hervorrufen (Jergas et al. 1992). Eine weitere Fehlerquelle, die Strahlaufhärtung, resultiert aus den unterschiedlichen Absorptionsraten von Strahlung unterschiedlicher Energieniveaus. Daher wird ein möglichst geringer Abstand des Messobjekts zum Phantom empfohlen (Engelke 2002).

---

<sup>1</sup> Hounsfield Units: HU des Wassers beträgt 0; HU der Luft -1000 (Guglielmi et al. 1997)



Bei der Zwei-Energie-Computertomographie (deQCT) werden Fett- und Aufhärtungsfehler durch Akquisitionen mit unterschiedlichen Röhrenspannungen reduziert. Die Umschaltung erfolgt von Puls zu Puls. Gewebe mit unterschiedlichen Ordnungszahlen werden getrennt dargestellt (Kalender 1988). Die vergleichsweise schlechtere Reproduzierbarkeit dieser Methode (der Variationskoeffizient wird mit 3-6% angegeben (Baedeker 1995)) sowie die Tatsache, dass die Fehlerquellen der seQCT durch andere Massnahmen weitgehend reduziert werden konnten, hat zur Folge, dass das Zwei-Energie-Verfahren heute jedoch nur noch selten Verwendung findet (Engelke 2002). Die Reproduzierbarkeit der seQCT wird mit 1-3% angegeben (Baedeker 1995).

Des Weiteren verbessern Automatisierungsschritte bei der Auswertung die Reproduzierbarkeit der Messwerte. Durch automatische Festlegung der Region of interest (ROI) können sowohl der dorsale Venenplexus als auch sklerotische Veränderungen ausgeschlossen werden (Guglielmi et al. 1997). Weitere Standardisierungsmassnahmen stellen die computergestützte Segmentierung der Endplatten anhand der Übersichtsaufnahme, das Festlegen der mittleren vertebralen Schicht sowie die Segmentierung nach Rekonstruktion dar. Insgesamt wird die QCT als der DXA ebenbürtig aber nicht überlegen angesehen (Glüer 1997, Guglielmi et al. 1997).

## **2.2 Strukturanalyse des trabekulären Knochens mittels $\mu$ CT**

Mit Hilfe der  $\mu$ CT ist es möglich, trabekuläre Strukturen darzustellen, ohne die Proben wie bei der Histomorphometrie zu zerstören. Da der Fokus einer „normalen“ Röntgenröhre zu gross ist, dient bei der  $\mu$ CT ein Synchrotronstrahler oder eine Mikrofokusröntgenröhre als Quelle. Im Gegensatz zum Ganzkörperperitomographen ist die Strahlungsquelle befestigt und scannt ein rotierendes Objekt.

Die ersten Scans mittels einer Microfocusröhre brachten eine Auflösung von 50 $\mu$ m (Feldkamp et al. 1989). Mit einer Synchrotronstrahlungsquelle wurde eine Auflösung von 2 $\mu$ m erzielt (Bonse und Busch 1996). Letztendlich ist die Bildqualität durch die Auflösung des Detektors begrenzt; daher können bei kleinen Proben, die möglichst nah an der Strahlungsquelle positioniert werden, die besten Ergebnisse erzielt werden (Feldkamp et al. 1989). Da infolge der Fokusverkleinerung die Strahlungsintensität reduziert wird, ergeben sich trotz kleiner Proben lange Messzeiten (Engelke 1999). Um die erhaltenen Daten adäquat umsetzen zu können, muss ein Schwellenwert festgelegt werden, der den Übergang Knochen- Luft/Mark möglichst eindeutig darstellt. Es existieren Empfehlungen, für jeden Punkt des dreidimensionalen Netzes den Schwellenwert unter Beachtung der lokalen Gegebenheiten individuell festzulegen (Feldkamp et al. 1989). Es wurden jedoch in einer Vergleichsstudie zwischen  $\mu$ CT und Histomorphometrie durchwegs signifikant hohe Korrelationen der Strukturparameter unter Verwendung eines einzigen Schwellenwertes erzielt, allerdings bei einer hohen Auflösung von 14  $\mu$ m (Müller et al. 1998). Die wenigen bisher existierenden Studien zur Reproduzierbarkeit des Verfahrens belegen eine hohe Präzision für die Mikrocomputertomographie (Balto et al. 2000, Nägele et al. 2004).

Die Parameter in der Mikrocomputertomographie wurden aufgrund der Annahme entwickelt, dass die mechanischen Eigenschaften der trabekulären Struktur nicht nur von der Materialdichte, sondern von der spezifischen Verteilung der Verstrebungen, dem Trabekelnetzwerk, abhängig sind.

Man unterscheidet folgende Parameter:

### **1. BT/TV – Bone Volume Fraction**

Sie ist definiert als das Verhältnis von Knochenvolumen zu Gesamtvolumen. Sie kann nur bestimmt werden, wenn das gesamte zu messende Volumen innerhalb der Probe liegt. Die Einheit ist %.

### **2. SMI – Structure Model Index**

Dieser dimensionslose Index wurde eingeführt, um den Aufbau des Netzwerkes im Hinblick auf den Anteil von platten- oder stabähnlichen Trabekeln beurteilen zu können. Da dem spongiösen Knochen nicht, wie früher angenommen, ein rein plattenähnlicher (Parfitt et al. 1983) oder stabförmiger (Malluche et al. 1982) Aufbau zugrunde liegt, sondern ein fließender, alterungsbedingt instabiler Zustand vorliegt, wurde dieser Index von Hildebrandt und Rüegsegger (1997) entwickelt. Das ideale Plattenmodell wird durch den Wert 0, das ideale Stabmodell durch 3 ausgedrückt. Proben gleicher Knochendichte können unterschiedliche Indexwerte erreichen.

### **3. DA – Geometrical Degree of Anisotropy**

Der Grad der Anisotropie dient zur quantitativen Einschätzung der strukturellen Asymmetrie innerhalb des Trabekelnetzwerkes. Die Höhe des Grades verhält sich direkt proportional zur Ausrichtung der Trabekel. Der DA ist dimensionslos.

### **4. Conn. D. – Connectivity Density**

Feldkamp et al. (1989) definierten die Konnektivität als die maximale Anzahl der Verbindungen innerhalb des Netzwerkes, deren Unterbrechung nicht für eine Teilung des Gesamtnetzwerkes sorgt. Die Connectivity density wird mit  $1/\text{mm}^3$  angegeben.

### **5. Tb. N. – Trabecular Number**

Sie ist definiert als die Umkehrfunktion der mittleren Distanz zwischen den Achsen der Trabekel (Hildebrand et al. 1999). Die Einheit ist  $1/\text{cm}$ .

## **6. Tb. Th. – Mean Trabecular Thickness**

Die lokale Dicke des trabekulären Knochens entspricht an einem bestimmten Punkt dem Durchmesser des grösstmöglichen Kreises, der diesen Punkt enthält und innerhalb des Trabekels vollständig enthalten ist. Tb.Th. stellt den Durchschnitt aller berechneten Dicken aller Knochenvoxel dar. Die Einheit ist  $\mu\text{m}$ .

## **7. Tb.Sp. – Mean Trabecular Separation**

Analog zu Tb.Th. wird Tb.Sp. durch Berechnung der nicht-knochenhaltigen Voxel dargestellt.

## **2.3 Dichte- und Strukturmessung in Hinblick auf mechanische Festigkeit**

Seit den 70er Jahren ist der Zusammenhang der Knochenmineraldichte mit der Bruchfestigkeit von Wirbelkörpern Gegenstand vieler Studien. Es wurden verschiedene densitometrische Verfahren sowie unterschiedliche Versuchsaufbauten verwendet und untereinander verglichen.

McBroom et al. (1985) führten vor uniaxialen Kompressionstests an Lendenwirbelkörpern computertomographische Dichtemessungen durch. Es wurde lediglich das trabekuläre Kompartiment (unterteilt in sechs Subregionen) untersucht. Die nach den mechanischen Tests erfolgte direkte Dichtemessung mittels Probenbohrung brachte eine höhere Korrelation mit der Versagenslast ( $r^2= 0,82$ ) als  $\text{BMD}_{\text{QCT}}$  ( $r^2= 0,46$ ). (Tabelle 1)

Cody et al. (1988) untersuchten in der QCT die trabekuläre Knochenmineraldichte in 18 Subregionen. Ein weiterer Scan nach Kompression zeigte, dass 37% der Frakturen im superioren vertebrealen Drittel lokalisiert waren. Die Korrelation von Knochendichte und Bruchfestigkeit betrug  $r^2= 0,44-0,72$  für den thorakolumbalen Abschnitt der Wirbelsäule.

McCubbrey et al. (1995) erzielten an 194 Präparaten ähnliche Korrelationen ( $r^2= 0,19-0,50$ ) bei der Beurteilung von 18 trabekulären Subregionen innerhalb eines Wirbelkörpers. Das trabekuläre Kompartiment wurde hierfür auf drei Ebenen (zwei

endplattennahe, eine mittig) in je sechs zylindrische Gebiete unterteilt. Ein Teil des Untersuchungsgutes wurde statischen Kompressionstests (zyklische Vorlast und einmalige Kompression bis zur Fraktur) unterzogen, der andere wurde in einem Ermüdungstest (einmalige Vorlast, zyklische Belastung entsprechend Alltagssituationen) geprüft. Die regionalen BMD-Werte korrelierten unterschiedlich hoch in den beiden Versuchsanordnungen.

Moro et al. (1995) untersuchten den Zusammenhang DXA- basierter Dichtewerte *ipso et alio loco* an 11 Präparaten. Die Kompressionstests wurden an funktionellen Segmenten von 3 Wirbeln durchgeführt. Die Studie ergab hohe Korrelationen ( $r^2= 0,51-0,88$ ) sowohl am Ort der Messung als auch für andere Bereiche der Wirbelsäule und somit eine hohe Vorhersagekraft von DXA-Messungen. Ähnliche Ergebnisse präsentierte Myers (1996), bei deren Studie die Versagensspannung unter Kompression und anteriorer Flexion untersucht wurde.

Bürklein et al. (2001) erzielten an 119 Präparaten andere Ergebnisse als Moro et al. (1995). Es wurden DXA-Messungen sowohl *in situ* als auch *ex situ* am dritten Lendenwirbelkörper durchgeführt. Der Knochenmineralgehalt wurde mit Versagenslasten des sechsten und zehnten Brustwirbelkörpers und LWK 3 verglichen. Auch hier wurden die mechanischen Tests an funktionellen Dreiersegmenten durchgeführt. Es zeigte sich, dass bei den ortsspezifischen Messungen der *Ex-situ*-Mineralgehalt signifikant höher mit der Versagenslast von LWK 3 korrelierte als die *In-situ*-Werte ( $r^2= 0,72$  vs.  $r^2= 0,53$ ). Für BWK 6 und 10 ergaben sich für die *Ex-situ*-Messungen deutlich niedrigere Korrelationen als für L3 ( $r^2= 0,26-0,50$ ), für die *In-situ*-Messungen waren die Koeffizienten jedoch ähnlich L3 ( $r^2= 0,29-0,55$ ).

Einige Studien stellten die unterschiedlichen densitometrischen Verfahren einander direkt gegenüber: Der Vergleich von DXA- und QCT- Daten brachte bei ortsspezifischen Messungen für beide Verfahren ähnliche Ergebnisse. Ebbesen et al. (1999) erzielten ähnlich hohe Korrelationen für computertomographisch und mittels DXA gewonnene Dichtewerte und Versagensspannung ( $r^2= 0,75$ ). In dieser Studie wurden, wie bei McBroom (1985), die Endplatten vor Kompression entfernt. Die anschließende Aschedichtemessung lieferte die besten Korrelationen ( $r^2= 0,88$ ). Cheng et al. (1997) führten vor den mechanischen Tests an LWK3 sowohl DXA- als

auch QCT- Messungen durch, deren Ergebnisse gleich hoch mit den Versagenslasten korrelierten.

Die Korrelation der computertomographisch bestimmten Knochenmineraldichte [ $\text{mg}/\text{cm}^3$ ] mit der Versagenslast wird durch Multiplikation mit der Querschnittsfläche des Wirbelkörpers signifikant verbessert. Dieser Zusammenhang wurde erstmals von Biggemann et al. (1988) beschrieben, der in seiner Studie hohe Korrelationen zwischen Versagenslast und dem Produkt aus BMD und Querschnittfläche fand ( $r^2= 0,76$ ). Brinckmann et al. (1989) fanden ähnliche Ergebnisse ( $r^2= 0,64$ ) und zogen daraus den Schluss, dass BMD und die Querschnittsfläche (CSA) die Hauptdeterminanten der Versagenslast darstellen.

Konermann et al. (1999) konnten für die mittvertebrale Schicht eine Verbesserung der Korrelation von  $r^2= 0,49$  für die Einzelparameter auf  $r^2= 0,76$  für Parameterkombinationen (Knochendichte x verschiedene Wirbelkörpergrößen) erzielen. Die relativ niedrige Korrelation des BMD von  $r^2= 0,08$  wurde bei Singer et al. (1995) durch Multiplikation mit der Querschnittsfläche ebenfalls signifikant verbessert ( $r^2= 0,69$ ). Der Vergleich der Knochendichte mit verschiedenen Variablen gab auch für Cody et al. (1988) in Kombination mit der Querschnittsfläche die besten Ergebnisse. Im Gegensatz dazu verschlechterte die Multiplikation der Querschnittsfläche die mässige Korrelation von trabekulärer Dichte und Versagenslast in der Studie von Edmonston et al. (1994).

Der Einfluss mikrostruktureller Parameter auf die Vorhersagekraft der Knochendichtewerte wurde bisher nur in wenigen Studien untersucht. Bauer et al. (2004) konnten in einer kleinen Studie an 20 trabekulären Knochenproben eine höhere Korrelation für Strukturparameter als für die Knochenmineraldichte erzielen ( $r^2= 0,85$  vs.  $r^2= 0,49$ ). Die prädiktive Kapazität der Knochendichte konnte durch die Kombination mit den strukturellen Parametern verbessert werden ( $r^2= 0,51 \rightarrow r^2= 0,85$ ). Teo et al. (2006) fanden ähnliche Ergebnisse mit trabekulären Proben von Schweinewirbelkörpern. Es ist jedoch zu beachten, dass diese Ergebnisse auf ganze Knochen nicht direkt übertragen werden können.

Waldt et al. (1999) untersuchten die Korrelation von Strukturparametern, die mittels hochauflösender Computertomographie (HR-CT) gewonnen wurden, mit der Versagenslast ganzer Wirbelkörper. Diese wurden im Verbund eines funktionellen

Zweiersegmentes untersucht. Für einen Teil der Parameter ergaben sich ähnlich hohe bis geringfügig höhere Korrelationen mit der Versagenslast als für die Knochenmineraldichte. Die Kombination von Dichte und Struktur brachte auch hier den höchsten Wert ( $r^2= 0,72$ ).

Die grösste Verbesserung der Vorhersagekraft für den vertebrealen Knochenmineralgehalt durch Strukturparameter konnten Müller et al. (2004) im Rahmen einer Bisphosphonatstudie an 61 Makakenweibchen erzielen. Die Dichtemessungen erfolgten am ersten Lumbalwirbel mittels DXA, die trabekuläre Struktur wurde mit der  $\mu$ CT gemessen. Multiple Regressionsmodelle verbesserten die Korrelation für BMC allein ( $r^2= 0,67$ ) durch die Kombination mit  $\mu$ CT-Strukturparametern ( $r^2= 0,88$ ). Bei der separaten Betrachtung der einzelnen Untergruppen (Ovariectomie ohne Bisphosphonattherapie, Ovariectomie mit Substitution unterschiedlicher Dosierung etc.) fiel auf, dass strukturelle Parameter vor allem für die Subgruppe ohne Substitution, also mit geringer Knochendichte, die Vorhersagekraft erhöhten.

**Tabelle 1: Übersicht über bisherige Untersuchungen über die Vorhersagekraft der verschiedenen Messverfahren bzgl. der Knochenfestigkeit**

Autor	Anzahl	Lok.	Untersuchung	Test	Korrelation
McBroom (1985)	8	L1;L3	QCT direkte Dichtemessung	3er Segment	r <sup>2</sup> =0,46
Biggemann (1988)	32	T10-L5	QCT	2er Segment	VL:r <sup>2</sup> =0,46 VS:r <sup>2</sup> =0,76
Cody (1988)	58	T11-L5	QCT	3er Segment	VL:r <sup>2</sup> =0,21-0,72
Brinckmann (1989)	98	T10-L5	QCT	2er Segment	VL:r <sup>2</sup> =0,38 VS:r <sup>2</sup> =0,64
Edmonston (1994)	58	T2-L2	QCT DXA	3er Segment	VL:r <sup>2</sup> =0,14 VS:r <sup>2</sup> =0,36
Singer (1995)	306	T1-L5	DXA QCT	WK	VL:r <sup>2</sup> =0,74(DXA) VL:r <sup>2</sup> =0,69(QCTxCSA)
McCubbrey (1995)	194	T7-L4	QCT	WK	VL:r <sup>2</sup> =0,19-0,50
Myers (1996)	25	T8-L2	DXA	3er Segment	VL:r <sup>2</sup> =0,50-0,76
Cheng (1997)	62	L3	DXA, QCT	WK	VL:r <sup>2</sup> =0,64 (DXA) VS:r <sup>2</sup> =0,51 (QCT)
Konermann (1999)	102	T11-L5	QCT	3er Segment	VL:r <sup>2</sup> =0,49 VS:r <sup>2</sup> =0,72
Ebbesen (1999)	101	L3	DXA, QCT, pQCT Aschedichte	WK ohne Endplatten	VL:r <sup>2</sup> =0,86(DXA) VS:r <sup>2</sup> =0,75(QCT) VS:r <sup>2</sup> =0,86(pQCT) VS:r <sup>2</sup> =0,88(Ad)
Waldt (1999)	36	thorako- lumbaler Übergang	QCT HR-CT	2er Segment	r <sup>2</sup> =0,58(QCT) r <sup>2</sup> =0,69(HR-CT) r <sup>2</sup> =0,72(QCT+HR-CT)
Bürklein (2001)	119	T6,T10, L3	DXA	3er Segment	VL:r <sup>2</sup> =0,30-72
Lochmüller (2002)	127	T6,T10, L3	DXA, QCT,pQCT	3er Segment	VL:r <sup>2</sup> =0,53-0,61 VS:r <sup>2</sup> =0,45-0,58
Bauer (2004)	20	T8	QCT HR-CT	trab. Proben	r <sup>2</sup> =0,49(QCT) r <sup>2</sup> =0,81(HR-CT) r <sup>2</sup> =0,85(QCT+HR-CT)
Müller (2004)	61	L1	DXA;μCT	ganze WK (Affen)	VL:r <sup>2</sup> =0,67(DXA) VL:r <sup>2</sup> =0,88(DXA+μCT)

DXA: Zwei-Energie-Röntgenabsorptiometrie; QCT: quantitative Computertomographie;  
HR-CT: hochauflösende Computertomographie; μCT: Mikrocomputertomographie;  
Ad: Aschedichte; CSA: Querschnittsfläche; VL: Versagenslast; VS: Versagensspannung



### 3 Fragestellung

In Anbetracht der genannten ungeklärten Zusammenhänge war es das Ziel unserer Studie die folgenden Fragen zu beantworten:

1. Welche Korrelationen ergeben sich für die mit der Mikro-CT ( $\mu$ CT) ermittelten Parameter von Wirbelkörpern mit der vertebrealen Versagenslast bzw. Versagensspannung?
2. Wird die Korrelation der densitometrischen Werte (QCT) des 12.Thorakalwirbels mit der Versagenslast oder -spannung durch Kombination mit mikrostrukturellen Parametern ( $\mu$ CT) des 10. Thorakal- und 2. Lumbalwirbels verbessert?
3. Wenn ja, liefert eine Kombination verschiedener mikrostruktureller Parameter eines Wirbelsäulenabschnittes (T10 oder L2) oder beider Abschnitte (T10 und L2) die stärkere Verbesserung?

## 4 Material und Methode

### 4.1 Untersuchungsgut und Probenentnahme

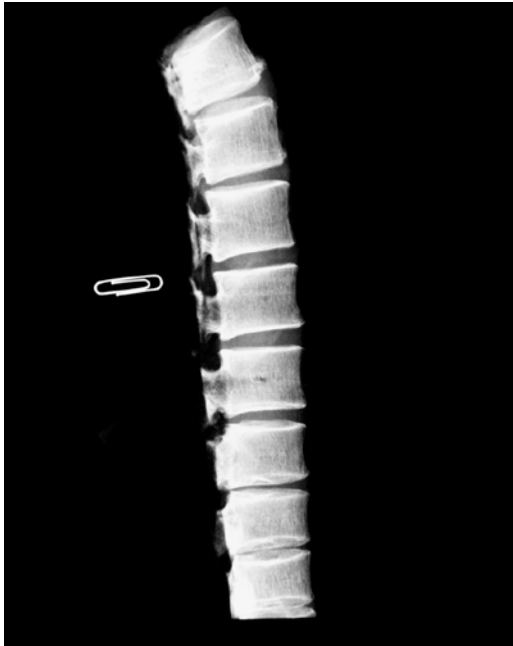
Die vorliegende Studie umfasste 168 in 4%igem Formalin fixierte Präparate aus drei anatomischen Präparierkursen. Da die Präparate aufgrund einer testamentarischen Verfügung der Anatomischen Anstalt überlassen worden waren, ist von einem repräsentativen Querschnitt der älteren Bevölkerung Süddeutschlands auszugehen.

Es wurden histologische Beckenkammuntersuchungen vorgenommen, um andere Knochenerkrankungen als Osteoporose auszuschliessen. Zum Ausschluss von Frakturen wurden Röntgenaufnahmen im anterior-posterioren und lateralen Strahlengang angefertigt und anschliessend durch einen Radiologen (T.L.) nach dem Spinal Fracture Index gemäss Genant et al. (1996) eingeteilt. Ausgeschlossen wurden Wirbelkörper, die einen Frakturgrad  $>1$ , d.h. eine Reduktion der ursprünglichen Höhe um mehr als 25% aufwiesen.

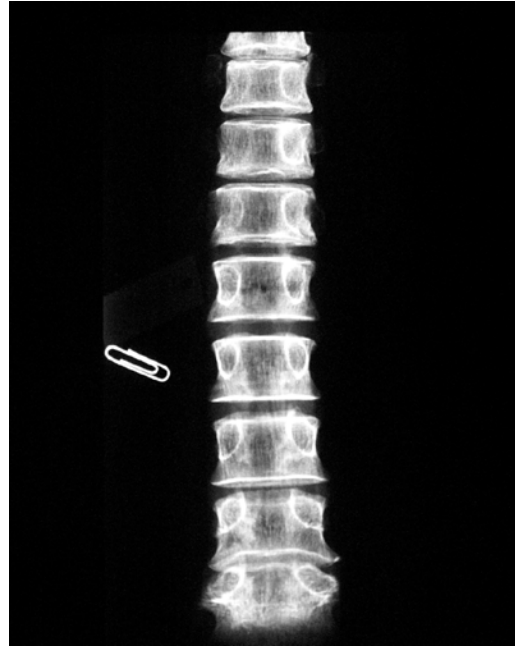
Danach wurden die Wirbelkörper T10 und L2 einzeln sowie das funktionelle Segment T11-L1 zur mechanischen Testung entnommen. Die posterioren Elemente waren im Rahmen des vorangegangenen Präparierkurses entfernt worden, die Bandstrukturen (Lig. longitudinale ant./post.) blieben erhalten, so dass die Dreiersegmente aus den Wirbelkörpern mit intakten Disci intervertebrales und Lig. longitudinalia bestanden.

Sowohl die Bewegungssegmente als auch die einzelnen Wirbelkörper wurden markiert, um die dorsokraniale Ausrichtung während Probenentnahme, Messung und mechanischer Testung zu gewährleisten. Die Herstellung der  $\mu$ CT-Proben aus T10 und L2 erfolgte mit Hilfe eines Diamant-bezahnten Hohlbohrers (Salzmann, München). Um den posterioren venösen Plexus nicht miteinzubeziehen, wurde als Entnahmestelle der Übergang vom anterioren zum medialen Drittel des Wirbelkörpers in der Sagittalebene im Schnittpunkt der dazu lotrecht stehenden Transversalebene gewählt. Es wurden Proben mit einem Durchmesser von 8mm und einer Höhe von ca. 14mm gewonnen.

Sowohl die Proben als auch die Bewegungssegmente wurden bei Raumtemperatur in einer 4%igen Formalinlösung aufbewahrt.



A: laterale Richtung



B: anterior-posteriore Richtung

**Abbildung 1: Röntgenaufnahmen der Wirbelsäulen**

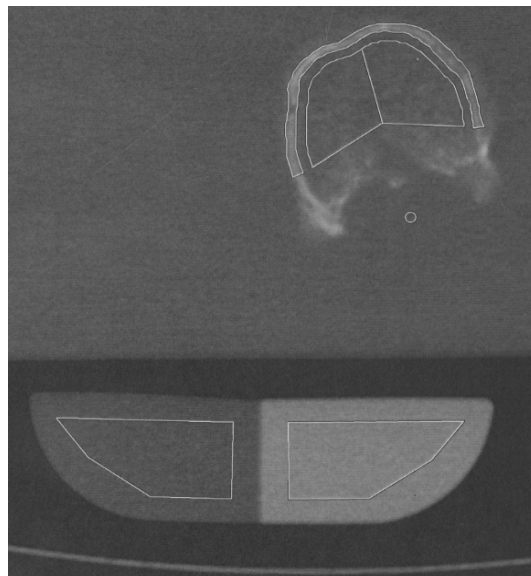
Drei Wirbelsäulen wurden aufgrund maligner Erkrankungen ausgeschlossen. Des Weiteren konnten fünf Präparate des 10. Thorakalwirbels, 11 des 2. Lendenwirbels sowie 18 Bewegungssegmente aufgrund osteoporotischer Frakturen von T12 nicht miteinbezogen werden. Zusätzlich führten schwere Skoliosen oder Osteophyten zu einer Reduktion der Anzahl der verfügbaren Bewegungssegmente auf letztendlich 134.

Da einige der Wirbelkörper, die für die  $\mu$ CT vorgesehen waren, aufgrund technischer Umstände nicht für die Probenentnahme geeignet waren, umfasste das Untersuchungsgut für T10 119 und das für L2 124 Präparate.

## **4.2 QCT Analyse der Dreiersegmente (T11-L1)**

Die Bestimmung der Knochenmineraldichte wurde mittels quantitativer Computertomographie (Somatom Plus 4, Siemens, Erlangen) durchgeführt. Hierfür wurden die Bewegungssegmente mindestens 12 Stunden unter Flüssigkeitsspiegel bei 50 mbar entlüftet, um Artefakte durch Lufteinschlüsse zu vermeiden. Die Scans erfolgten in einem flüssigkeitsgefüllten Container unter der Verwendung des vom Hersteller empfohlenen Phantomkörpers. Zielregion war ein 1cm dicker Abschnitt in der Mitte des 12. Thorakalwirbels. Die Scans erfolgten mit 80kVp und 146 mAs.

Die Herstellersoftware diente zur automatischen Festlegung der zentralen und peripheren ROI und somit zur Bestimmung der trabekulären und kortikalen bzw. subkortikalen Knochenmineraldichte in  $\text{mg}/\text{cm}^3$ . Die Bezeichnung kortikal/subkortikal basiert auf der Tatsache, dass die rund 200-300  $\mu\text{m}$  dicke Kortikalis bei der gegebenen Auflösung nicht isoliert gemessen werden kann (Ritzel et al. 1997). Die Konturen der Wirbelkörper wurden automatisch festgelegt. Um den posterioren Venenplexus sowie die Ansätze der posterioren Elemente aus den Messungen auszuschliessen, wurde zunächst die sagittale Hauptachse festgelegt. Als medianer Grenzpunkt der trabekulären ROI diente der Achsenmittelpunkt zwischen Vorderrand des Wirbelkörpers und errechneter Mitte des Spinalkanals.



**Abbildung 2: QCT-Aufnahme von T12 zur Bestimmung der trabekulären und kortikalen Knochenmineraldichte unter Zuhilfenahme des gerätespezifischen Phantomkörpers.**

Die hinteren Begrenzungslinien verliefen vom Achsmittelpunkt zu achsensymmetrischen Punkten am lateralen Wirbelkörperperrand. Deren Lage war mit Hilfe einer Senkrechten zur Mittelachse, posterior zum oben genannten Mittelpunkt gelegen, bestimmt worden (Abb.2). Als kortikale ROI wurde ein 1,5 mm dicker Ring innerhalb des äusseren Knochenrandes definiert. Eine weitere Linie, 2,75 mm Richtung Wirbelkörpermitte von der kortikalen ROI entfernt, wurde als Grenze der trabekulären ROI festgelegt (Abb.2).

Die Querschnittsfläche (CSA= cross sectional area) in  $\text{cm}^2$  wurde durch manuelle Umfahrung ermittelt, um die Versagenslasten (s.u.) auf die Grösse der Wirbel normieren zu können (Versagensspannung).

### **4.3 Mechanische Testung der Dreiersegmente**

Zur mechanischen Testung des 12. BWK wurden die Bewegungssegmente nach erneuter Entlüftung mittels eines schnellabbindenden Zementes (Neurofix 2002, Kreisel, Mainz) in speziell angefertigten Kunststoffbehältern fixiert. Hierbei wurden T11 und L1 jeweils zu 50% eingebettet. Die Ausrichtung erfolgte anhand einer gedachten vertikalen Achse durch den Testwirbelkörper. Die Segmente wurden kontinuierlich vor Austrocknung geschützt.

Die Prüfung der Versagenslast wurde mittels einer Universalprüfmaschine (Zwick 1445, Ulm, Kraftaufnahme 10 kN) vorgenommen. Hierbei wurde der inferiore Segmentteil auf einer Kugelrollplatte gelagert und somit eine gewisse translatorische Bewegungsfreiheit gewährleistet (Bürklein et al. 2001). Die axiale Krafteinleitung erfolgte mit einer Geschwindigkeit von 5mm/min. Nach einer Vorbelastung von 10N zeichnete ein an die Prüfmaschine angeschlossener Rechner das Kraft-Weg-Diagramm auf. Bei einer Reduktion des Testwirbelkörpers auf 25% der Ausgangshöhe wurde der Test beendet. Als Versagenslast wurde die einem kontinuierlichen Kraftanstieg folgende Belastungsspitze im Diagramm mit einem anschliessenden Kraftabfall um  $>10\%$  definiert.



**Abbildung 3: Einzementiertes Segment T11-L1, zur axialen Kompression in die Universalprüfmaschine eingespannt**

Anschliessend wurden die Daten im \*.dif-Format gespeichert und mit Microsoft Excel weiterverarbeitet. Der Quotient aus Versagenslast und Querschnittsfläche ergab die Versagensspannung in  $\text{N/mm}^2 = \text{MPa}$ .

#### **4.4 $\mu\text{CT}$ -Untersuchung der Proben**

Die strukturellen Parameter der Knochenbiopsien wurden im Rahmen einer anderen Doktorarbeit untersucht und zur Verfügung gestellt (Wüstlin 2007). Die Scans erfolgten mit einem hochauflösenden  $\mu\text{CT}$  ( $\mu\text{CT}$  20, Scanco Medical AG, Bassersdorf, Schweiz). Es wurde eine isotrope Auflösung von  $26\mu\text{m}$  (Hildebrand et al. 1999) gewählt.

Die Auswertung erfolgte mit der Herstellersoftware. Hierfür wurde innerhalb des tatsächlichen Durchmessers von 8mm ein zylindrisches VOI (volume of interest) von 6 mm gewählt, um eventuelle Artefakte an den Schnittflächen auszuschliessen.

#### **4.5 Statistische Auswertung**

Es wurden die geschlechtsspezifischen Unterschiede der mit QCT ermittelten Werte von T12 als Mittelwert mit Standardabweichung errechnet. Die Signifikanz der Differenz zwischen weiblichen und männlichen Probanden wurde mittels eines Student's T-Test untersucht.

Lineare Regressionsanalysen dienten zur Berechnung der Korrelation bzw. des Bestimmungsmaßes  $r^2$  (coefficient of determination) der mikrostrukturellen sowie osteodensitometrischen Parameter mit der Versagenslast (load) beziehungsweise der Versagensspannung (stress).

Um den Einfluss mikrostruktureller Parameter von T10 und L2 auf die Korrelation der QCT-Werte von T12 mit der Versagenslast bzw. der Versagensspannung zu überprüfen, wurden stufenweise, multiple Regressionsmodelle (forward mode) mit dem Programm Statview berechnet.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Osteodensitometrische Werte (QCT)

Tabelle 1 stellt die Übersicht über die jeweiligen Werte für die gesamte untersuchte Population sowie männliche und weibliche Untergruppen dar. Die kortikale Knochenmineraldichte sowie die Versagenslast und Querschnittsfläche waren bei den Männern signifikant höher als bei den Frauen ( $p < 0,0001$ ). Es ergaben sich keine signifikanten Geschlechtsunterschiede für die trabekuläre sowie die rechnerisch ermittelte Gesamtknochendichte in der CT oder für die Versagensspannung. Die grösste Differenz ergab sich beim Vergleich der Versagenslasten. Sie war bei den Frauen um 26% niedriger ( $p < 0,0001$ ).

**Tabelle 2: Knochenmineraldichte und Knochenfestigkeit des 12. Thorakalwirbels.**

<b>T12</b>	Männer (n=72)	Frauen (n=62)	Gesamt (n=134)	syst. Diff. [%] ♀ vs. ♂
Alter	78,1±10,0	80,3±9,3	79,1±9,7	+3% (n.s.)
Trab. Dichte [mg/cm <sup>3</sup> ]	78,3±35,0	74,2±42,5	76,4±38,6	-5% (n.s.)
Kort. Dichte [mg/cm <sup>3</sup> ]	271±78	226±58	250±73	-17% (p=0,0003)
Integr.Dichte [mg/cm <sup>3</sup> ]	112±40	104±43	109±41	-8% (n.s.)
QSF [cm <sup>2</sup> ]	11,8±1,8	9,9±1,3	10,9±1,8	-16% (p<0,0001)
Versagenslast (load [N])	3018±1176	2237±841	2657±1103	-26% (p<0,0001)
Versagens- spannung (stress [Mpa])	2,59±1,02	2,30±0,92	2,46±0,98	-11% (n.s.)

T12:12. Brustwirbelkörper; Trab. Dichte: trabekuläre Knochendichte; Kort. Dichte: Kortikale Knochendichte; Integr. Dichte: errechnete Gesamtdichte; QSF: Querschnittsfläche; n.s.: nicht statistisch signifikant



## **5.2 Korrelationen der mittels QCT und $\mu$ CT ermittelten Parameter mit Versagenslast und Versagensspannung**

Sowohl für die Versagenslast als auch für die Versagensspannung ergab sich die höchste Korrelation mit der kortikalen Knochenmineraldichte ( $r^2=0,53$  bzw.  $r^2=0,48$ ;  $p<0,0001$ , Tabellen 3 & 4). Die zweithöchste Korrelation liess sich in beiden Fällen für die errechnete integrale Knochenmineraldichte (kortikal und trabekulär) nachweisen. Die trabekuläre Dichte zeigte die niedrigste Korrelation für die QCT-ermittelten Werte. Für die mikrostrukturellen Parameter des 10. Thorakalwirbels ergaben sich signifikante Korrelationen für die Parameter BV/TV, SMI, Tb.Th, Tb.N. und ConnDens sowohl für die Versagenslast als auch für die Versagensspannung (Tabellen 3 & 4). Die Korrelationen mit der Versagensspannung waren etwas höher als für die Versagenslast. Insgesamt waren die Werte jedoch deutlich niedriger als für den Knochenmineralgehalt von T12. Die Parameter des 2. Lumbalwirbels korrelierten niedriger mit den Versagenswerten als diejenigen des 10. Thorakalwirbels. Hier ergaben sich signifikante Werte für BV/TV, SMI und Tb.Th (Tabelle 4).

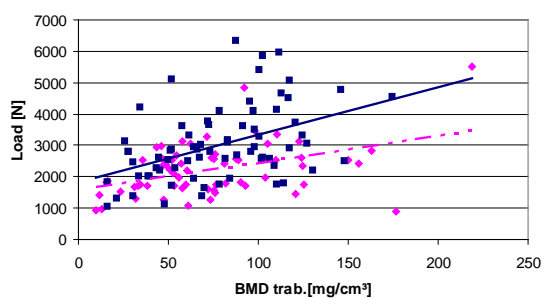
## **5.3 Multiple Regressionsanalyse**

Die stufenweisen Analysen ergaben, dass bei einer Kombination der QCT-Werte mit mikrostrukturellen Parametern des 10. Thorakalwirbels eine geringfügig bessere Korrelation als für die kortikale Dichte alleine durch die Einbeziehung von BV/TV erzielt werden konnte ( $r^2= 0,49$ ). Bei der kombinierten Analyse mit Parametern des 2. Lumbalwirbels trug jedoch keiner der  $\mu$ CT-Werte zur Verbesserung der Vorhersage bei. Eine Kombination der kortikalen und trabekulären Knochenmineraldichte ergab hier die höchste Korrelation mit  $r^2=0,49$ . Auch durch eine gemeinsame Analyse mit mikrostrukturellen Parametern von T10 und L2 konnte die Vorhersagekraft gegenüber der Computertomographie nicht signifikant verbessert werden.

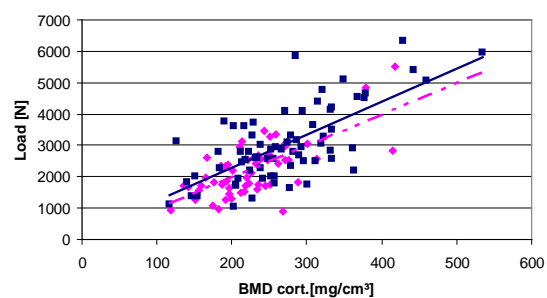
**Tabelle 3: Korrelation  $r^2$  der Versagenslast mit Knochendichte (QCT) und Mikrostruktur ( $\mu$ CT)**

<b>Versagenslast</b>	T10 (n=119)	L2 (n=124)	T12 (n=134)
Trab. Dichte	-	-	0,18 (p<0,0001)
Kort. Dichte	-	-	0,53 (p<0,0001)
Integr. Dichte	-	-	0,28 (p<0,0001)
BV/TV	0,15 (p<0,0001)	0,04 (p=0,0307)	-
SMI	0,07 (p=0,0048)	0,06 (p=0,0068)	-
Tb.Th.	0,04 (p=0,0312)	0,03 (p=0,0514)	-
Tb.Sp.	0,0001 (n.s.)	0,0064 (n.s.)	-
Tb.N.	0,04 (p=0,0257)	0,0009 (n.s.)	-
DA	0,02 (n.s.)	0,02 (n.s.)	-
Conn.Dens.	0,05 (p=0,0160)	0,0004 (n.s.)	-

T10: 10. Brustwirbelkörper; T12: 12. Brustwirbelkörper; L2: 2.Lendenwirbelkörper; BV/TV= bone volume fraction; SMI= structure model index; DA= degree of anisotropy; Tb.Th.= trabecular thickness; Tb.N.= Trabecular Number; Tb.Sp.= Trabecular Separation; Conn.Dens = Connectivity Density



**Abb. 4: Korrelation der trabekulären Dichte mit der Versagenslast (load)**

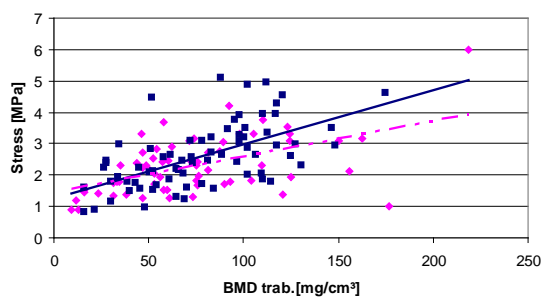


**Abb. 5: Korrelation der kortikalen Dichte mit der Versagenslast (load)**

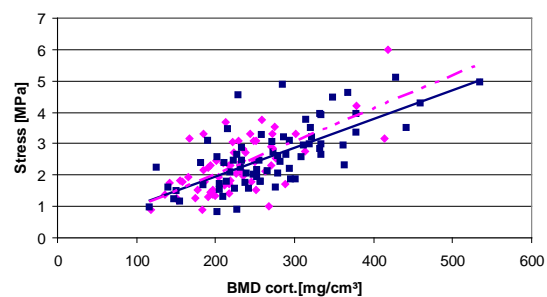
**Tabelle 4: Korrelation  $r^2$  der Versagensspannung mit Knochendichte (QCT) und Mikrostruktur ( $\mu$ CT)**

<b>Versagensspannung</b>	<b>T10 (n=119)</b>	<b>L2 (n=124)</b>	<b>T12 (n=134)</b>
Trab. Dichte.	-	-	0,31 (p<0,0001)
Cort. Dichte	-	-	0,48 (p<0,0001)
Integr Dichte	-	-	0,44 (p<0,0001)
BV/TV	0,24 (p<0,0001)	0,06 (p=0,0058)	-
SMI	0,07 (p=0,0043)	0,06 (p=0,0048)	-
Tb.Th.	0,07 (p=0,0047)	0,07 (p=0,0041)	-
Tb.Sp.	0,0049 (n.s.)	0,01 (n.s.)	-
Tb.N.	0,08 (p=0,0014)	0,0025 (n.s.)	-
DA	0,02 (n.s.)	0,01 (n.s.)	-
Conn.Dens.	0,09 (p=0,0009)	0,0009 (n.s.)	-

T10: 10. Brustwirbelkörper; T12: 12. Brustwirbelkörper; L2: 2.Lendenwirbelkörper; BV/TV = bone volume fraction; SMI = structure model index; DA=degree of anisotropy; Tb.Th.= trabecular thickness; Tb.N.= Trabecular Number; Tb.Sp.= Trabecular Separation; Conn.Dens= Connectivity Density



**Abb.6: Korrelation der trabekulären Dichte mit der Versagensspannung (stress)**



**Abb.7: Korrelation der kortikalen Dichte mit der Versagensspannung (stress)**

## **6 Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit wurden die Korrelationen densitometrischer (T12) und mikrostruktureller Parameter unterschiedlicher Wirbelsäulenabschnitte (T10, L2) mit der Versagenslast bzw. Versagensspannung des 12. Thorakalwirbels untersucht. Es wurden die Korrelationen der Parameter im Einzelnen sowie in Kombination überprüft. Hierbei ergaben sich für einzelne  $\mu$ CT- Parameter des 10. Thorakalwirbels etwas höhere Korrelationen als für die des 2. Lumbalwirbels. Die Korrelationen der trabekulären Mikrostrukturen beider Wirbel waren jedoch niedriger als die der mittels QCT gemessenen Knochenmineraldichte des 12. Thorakalwirbels. Nur BV/TV von T10 konnte durch Kombination mit der kortikalen Knochenmineraldichte von T12 die Vorhersage der Knochenfestigkeit geringfügig verbessern.

### **6.1 Methodikdiskussion**

Das Untersuchungsgut umfasste 168 Präparate aus anatomischen Präparierkursen der LMU München. Die Patienten hatten mehrere Jahre vor ihrem Ableben entschieden, ihren Körper der Anatomischen Anstalt zu überlassen. Daher ist ein repräsentativer Querschnitt der älteren Bevölkerung Süddeutschlands anzunehmen. Knochenerkrankungen mit Ausnahme der Osteopenie und Osteoporose und Frakturen der Wirbelsäule dienten als Ausschlusskriterien. Zu diesem Zweck wurden Röntgenbilder sowohl des thorakalen als auch lumbalen Abschnittes im anterioposterioren und lateralen Strahlengang angefertigt. Wirbelkörper, die gemäss des Spinal Fracture Index (Genant 1996) einen Frakturgrad  $>1$  aufwiesen, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die Beurteilung wurde von einem erfahrenen Radiologen (T. M. Link, Dept. of Radiology, University of California, San Francisco, CA, USA) durchgeführt. Frakturen von Wirbelkörpern anderer Wirbelsäulenabschnitte führten nicht zum Ausschluss aus der Studie. Somit standen 119 Exemplare von T10, 124 von L2 für  $\mu$ CT- Untersuchungen und 134 von T12 im Verbund eines funktionellen Dreiersegments zur mechanischen Testung zur Verfügung.

Sowohl die Segmente als auch die Biopsien für die  $\mu$ CT- Scans wurden in einer 4%igen Formalinlösung aufbewahrt. Über den Einfluss der Fixation auf die Knochenfestigkeit liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. Calabrisi et al. (1951) und McElhaney et al. (1964) beobachteten eine Reduktion der Versagenslast durch Formalin. Demgegenüber stehen mehrere Studien, die einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Knochenfestigkeit nachwiesen (Greenberg et al. 1968, Edmonston et al. 1994). Edmonston et al. (1994) stellten beim Vergleich von frischen und formalinfixierten Wirbelkörpern einen linearen Anstieg des Verhältnisses von Knochendichtemessung zu Bruchlast fest, die Korrelationen änderten sich nicht. Eine mögliche Limitation der vorhandenen Studie stellt der Einfluss der Fixation der Bandscheiben dar. Da bei dem gewählten Versuchsaufbau mit Dreiersegmenten die Kraftweiterleitung über die Zwischenwirbelscheiben geschieht, kann eine Veränderung ihrer mechanischen Eigenschaften die Ergebnisse beeinflussen. Eckstein et al. (2004) wiesen jedoch an fixierten Präparaten eine hohe Korrelation des Versagens von Dreiersegmenten und Einzelwirbeln ohne Bandscheiben und Endplatten nach. Da die Korrelationen nicht von systemischen Einflussfaktoren betroffen sind und sehr hohe interindividuelle Unterschiede der Knochenfestigkeit beobachtet wurden, glauben wir, dass die Formalinfixation keinen wesentlichen Einfluss auf die hier untersuchten Zusammenhänge hatte.

Die hier gewählte Knochendichtebestimmung mittels QCT ermöglicht, im Gegensatz zur DXA mit Projektionsaufnahmen und daraus resultierenden Integralwerten, eine differenzierte Beurteilung des kortikalen und trabekulären Kompartiments. Somit können osteoporotische Veränderungen, die sich aufgrund des höheren Stoffwechselumsatzes zuerst im spongiösen Knochen manifestieren, früh erfasst werden (Satoris et al. 1996, Waldt et al. 1999, Borah et al. 2000). Laut Montag et al. (1989) können Messungen an komprimierten Wirbelkörpern durch versehentliches Einbeziehen der Deckplatten zu falschen Ergebnissen führen. Daher wählten wir für die Knochendichtebestimmung eine zentral gelegene Schicht der Wirbelkörper. Die Unterscheidung zwischen Kortikalis und Spongiosa erfolgte über einen automatisierten Thresholding Algorithmus, ausserdem wurden bei der Festlegung der ROI die posterioren Anteile des Wirbelkörpers (Venenplexus) ausgeschlossen. Die relative Erhöhung des Fettanteils in den Markräumen führt mit

zunehmendem Alter der Patienten zu sogenannten Fettfehler (Kalender 1988). Um Artefakte zu vermeiden und um der In-vivo-Situation möglichst nah zu kommen, wurden die Proben und Segmente vor der QCT entlüftet und danach kontinuierlich in Flüssigkeit aufbewahrt.

Der in dieser Studie gewählte Versuchsaufbau mit funktionellen Dreiersegmenten birgt Vor- und Nachteile. Er stellt eine gute Annäherung an die In-vivo-Situation, d.h. die axiale Belastung des zu testenden Wirbelkörpers und die Kraftübertragung über die benachbarten Bandscheiben und Wirbelkörper, dar. Dafür wurden die angrenzenden Wirbelkörper einzementiert. Eventuelle Krümmungen des Segmentes wurden durch die bewegliche Lagerung während der axialen Krafteinleitung mittels einer Kugelrollplatte ausgeglichen. Konermann et al. (1999) wiesen jedoch auf schlechtere Reproduzierbarkeit sowie grössere Variabilität für diesen Versuchsaufbau hin.

Die trabekulären Proben wurden in der Micro-CT mit einer Auflösung von 26  $\mu\text{m}$  gescannt, entsprechend einer Studie von Hildebrandt et al. (1999). Die Parameter sind zwar stark von der Auflösung abhängig, verändern sich jedoch bis zu einer Auflösung von 175  $\mu\text{m}$  linear (Müller et al, 1996). Daher ist bei der gewählten Auflösung von aussagekräftigen Ergebnissen auszugehen. Der gewählte mittlere Scanmodus und die Scandauer von 100 ms resultierten aus einem Kompromiss zwischen Qualität und Scanzeit, da sonst ein Vielfaches der Scanzeit ( hier 4 Stunden pro Probe) nötig gewesen wäre (Nägele et al. 2004).

## **6.2 Ergebnisdiskussion**

Die Korrelation von trabekulärer und kortikaler Knochendichte zu Versagenslast und Versagensspannung von Wirbelkörpern und deren Testung in funktionellen Segmenten war Gegenstand mehrerer Studien. Lochmüller et al. (2002) fanden sowohl für die Versagenslast als auch für die Versagensspannung höhere Korrelationen mit der kortikalen als mit der trabekulären Dichte. Eckstein et al. (2004) konnten in einer Studie an Dreiersegmenten, planparallelen Scheiben, trabekulären Proben und kortikalen Ringen von thorakolumbalen Wirbeln ähnliche Ergebnisse erzielen. Hierbei ergab sich die höchste Korrelation für die Knochenmineraldichte des subkortikalen Rings ( $r^2= 0,61$ ) und der funktionellen Segmente, die Knochenmineraldichte der trabekulären Proben zeigte die niedrigste Korrelation ( $r^2= 0,38$ ). Auch in unserer Studie erwies sich die kortikale Knochenmineraldichte als bester Prädiktor für die mechanische Festigkeit. Die Frage nach dem Beitrag des Kortex zur Stabilität des Wirbelkörpers im Alter wird kontrovers diskutiert. Während McBroom et al. (1985) dem Kortex nur einen 10%igen Anteil an der Kraftweiterleitung zusprachen, beschrieben Rockoff et al. (1969) für den kortikalen Mantel sogar einen Anteil von bis zu 75% bei der axialen Kraftweiterleitung. Sie erzielten damit ähnliche Ergebnisse wie Mosekilde et al. (1986) und Yoganandan et al. (1988). Bei einem osteoporotisch bedingten Abbau des trabekulären Knochens wird an anderer Stelle ebenfalls eine zunehmende Bedeutung des Kortex für die Knochenfestigkeit diskutiert (Andresen et al. 1998). Eine neuere Studie belegte mittels mikrostruktureller Finite-Element-Modelle einen rund 50%igen Anteil des Kortex an der Kraftweiterleitung (Homminga et al. 2001).

Es ist anzunehmen, dass die moderaten Korrelationen der mikrostrukturellen Parameter mit Versagenslasten unterschiedlicher Wirbelkörperabschnitte auf einem heterogenen Aufbau der Wirbelsäule basieren. Lochmüller et al. (2002) fanden ebenso wie Eckstein et al. (2004) eine geringere Vorhersagekraft osteodensitometrischer Parameter für die Versagenslast örtlich weiter entfernter Wirbelkörper als *ipso loco*. Auch die Versagenslasten unterschiedlicher Wirbelsäulenabschnitte korrelierten nur mässig miteinander (Lochmüller et al. 2002). Diese Ergebnisse bestätigen die Aussage von Sandor et al. (1999), dass sowohl der Knochenmineralgehalt als auch der Abbau

des Knochens an verschiedenen Lokalisationen des Skeletts unterschiedlich stark ausgeprägt sind. Eine Studie von Amling et al. (1996) ergab aufgrund histomorphometrischer Untersuchungen, dass der Aufbau benachbarter Wirbelkörper ein beträchtliches Mass an Heterogenität aufweist. Da die Untersuchung der mikrostrukturellen Parameter in unserem Falle nur an Biopsien möglich war, konnten keine mikrocomputertomographischen Scans des 12. Thorakalwirbels vor der mechanischen Testung durchgeführt werden. Somit war eine Überprüfung der prädiktiven Kapazität der Mikrostruktur des Testwirbels nicht möglich.

Es finden sich nicht nur bei der Betrachtung der ganzen Wirbelsäule lokoregionäre Unterschiede. Auch einzelne Wirbelkörper weisen Heterogenitäten in Aufbau und Umbau auf. Cody et al. (1988) unterteilten in ihrer Studie das trabekuläre Kompartiment der Testwirbelkörper in 18 Subregionen. Es konnte gezeigt werden, dass diese Subregionen eine unterschiedliche prädiktive Kapazität für die mechanische Festigkeit aufwiesen. Altersbedingte Veränderungen der Spongiosa finden vor allem nahe der Endplatten statt (Thomsen et al. 2002). Untersuchungen dieses Bereiches ergaben, dass dieser im Alltag hohen Belastungen ausgesetzt ist (Waldt et al. 1999). Bei der vertikalen Kraftübertragung über Bandscheiben und Endplatten führt die erhöhte Belastung des subchondralen trabekulären Knochens zu einer Erhöhung des Stoffwechsels in diesem Bereich. Da diese Region weder in unseren QCT-Messungen von T12 noch in den  $\mu$ CT-Messungen von T10 und L2 enthalten war, können wir nicht ausschliessen, dass diese Veränderungen mit unseren Messmethoden nicht erfasst wurden.

Im Gegensatz zu unserer Studie konnten Müller et al. (2004) die Vorhersagekraft für die Bruchlast der Wirbelkörper durch Einbeziehung struktureller Parameter entscheidend verbessern. Da hierbei Wirbelkörper von Affen untersucht wurden, die deutlich kleiner waren als menschliche, war ein  $\mu$ CT-Scan der Wirbelkörper im Ganzen möglich. Dies ermöglichte die Erfassung der gesamten Wirbelkörperarchitektur. Dadurch konnten Untersuchung und Test am selben Objekt vollzogen und der Einfluss von Heterogenitäten innerhalb der Wirbelsäule umgangen werden. Ein weiterer Unterschied unserer Studie ist das relativ hohe Alter der Spender. Man kann davon ausgehen, dass Müller et al. (2004) mit den Untersuchungen von Affen mit unterschiedlichen herbeigeführten hormonellen Veränderungen eine



grössere Bandbreite an mikrostrukturellen Veränderungen erfassen konnte, die für die höheren Korrelationen mikrostruktureller Parameter verantwortlich sein dürften.

### **6.3 Gesamtkontext**

Die vorliegenden Untersuchungen wurden im Rahmen einer grösser angelegten Osteoporosestudie mit dem Thema „Skelettale Mikrostruktur und mechanische Kompetenz beim alternden Menschen“ durchgeführt. Es wurden Messungen mit verschiedenen computertomographischen und magnetresonanztomographischen Methoden an unterschiedlichen Skelettlokalisationen vorgenommen, um deren Aussagekraft bezüglich des Frakturstatus von Wirbelkörpern einzuschätzen (Link et al. 2004). Ausserdem wurden mechanische Tests an trabekulären Knochenproben durchgeführt, um Korrelationen vorher gemessener mikrostruktureller Parameter mit verschiedenen mechanischen Eigenschaften zu überprüfen (Matsuura et al. 2008). Die trabekuläre Struktur des menschlichen Skelettsystems wurde im Hinblick auf geschlechtsspezifische, altersbedingte Unterschiede (Eckstein et al. 2007, Lochmüller et al. 2008a) und ihren Stellenwert für die prädiktive Kapazität im Hinblick auf die mechanische Festigkeit des Knochens ipso et alio loco untersucht (Lochmüller et al. 2008b, c).

## 7 Schlussfolgerung

Von den in unserer Studie gemessenen Parametern für den 12. thorakalen Wirbelkörper ergaben sich für die kortikale Knochenmineraldichte die höchsten Korrelationen mit der Versagenslast und Versagensspannung des gleichen Wirbelkörpers. Die trabekuläre Knochenmineraldichte des Testwirbels wies eine niedrigere Korrelation auf. Wir vermuten daher, dass bei stärkerem Knochenabbau im Alter die mechanische Festigkeit der Wirbelkörper in zunehmendem Masse durch den Kortex bestimmt wird.

Die Vorhersagekraft für die mechanische Kompetenz von T12 konnte durch den Parameter BV/TV von T10 geringfügig verbessert werden. Die mikrostrukturellen Parameter von L2 sowie die Kombination der Werte von T10 und L2 trugen jedoch nicht zur Verbesserung der Korrelation der osteodensitometrischen Werte und Versagenslast und –spannung bei. Wir gehen daher davon aus, dass der Beitrag mikrostruktureller Parameter unter den in unserer Studie gewählten Bedingungen eine geringere Bedeutung für die Prognose der Festigkeit von ganzen Wirbelkörpern hat als weithin angenommen wird.

## 8 Zusammenfassung

Die Inzidenz osteoporotischer Frakturen der thorakolumbalen Wirbelsäule steigt mit zunehmendem Alter stark an. Der Knochenmineralgehalt ist ein wichtiger Faktor für die mechanische Kompetenz von Wirbelkörpern. Ziel der vorliegenden Studie war es zu testen, ob die Vorhersagekraft der Knochenmineraldichte, die mittels quantitativer Computertomographie bestimmt worden war, durch Kombination mit mikrostrukturellen Parametern für die mechanische Festigkeit der Wirbelkörper verbessert werden kann.

Es wurde die Knochenmineraldichte von 134 funktionellen Wirbelsegmenten (T11-L1) mittels quantitativer Computertomographie erfasst. Anschliessend wurden mit einer Materialprüfmaschine (Zwick 1445) axiale Kompressionstests zur Bestimmung der Knochenfestigkeit durchgeführt. Zur Beurteilung der Vorhersagekraft mikrostruktureller Parameter standen  $\mu$ CT-Scans von 119 Biopsien des 10. Thorakalwirbels und 124 Biopsien des 2. Lumbalwirbels zur Verfügung.

Von den mikrostrukturellen Parametern korrelierten BV/TV, SMI, Tb.Th, Tb.N. und ConnDens des 10. Thorakalwirbels signifikant mit der Versagenslast bzw. Versagensspannung des 12. Thorakalwirbels. Hierbei ergaben sich geringfügig höhere Korrelationen mit der Versagensspannung ( $r^2 = 0,7-0,24$ ) als mit der Versagenslast ( $r^2 = 0,04-0,15$ ). Für die mikrostrukturellen Parameter des 2. Lumbalwirbels ergaben sich niedrigere Korrelationen. Signifikante Werte wurden für BV/TV, SMI und Tb.Th. erzielt ( $r^2 = 0,06-0,07$ ). Bei der Kombination der mikrostrukturellen Parameter mit der quantitativ bestimmten Knochenmineraldichte konnte lediglich BV/TV des 10. Thorakalwirbels die Vorhersagekraft für die Versagenslast bzw. -spannung geringfügig verbessern. Die mikrostrukturellen Parameter des 2. Lumbalwirbels oder die Kombination der thorakalen und lumbalen mikrostrukturellen Parameter miteinander brachte keine Verbesserung der prädiktiven Kapazität der quantitativ bestimmten Knochenmineraldichte des 12. Thorakalwirbels.

Wir schliessen aus diesem Befund, dass der Beitrag mikrostruktureller Parameter zur Prognose der Festigkeit von Wirbelkörpern unter den in unserer Studie gewählten Bedingungen von geringerer Bedeutung ist als weithin angenommen.

## 9 Literaturverzeichnis

- (1) Adams JE 1997 Single and dual energy X-ray absorptiometry. *Eur Radiol* 7:20-31
- (2) Amling M, Herden S, Poesl M, Hahn M, Ritzel H, Delling G 1996 Heterogeneity of the skeleton: Comparison of the trabecular microarchitecture of the spine, the iliac crest, the femur and the calcaneus. *J Bone Miner Res* 11:36-45
- (3) Andresen R, Werner HJ, Schober HC 1998 Contribution of the cortical shell of vertebrae to mechanical behaviour of the lumbar vertebrae with implications for predicting fracture risk. *Br J Radiol* 71:759-765
- (4) Augat P, Fuerst T, Genant HK 1998 Quantitative bone mineral assessment at the forearm: a review. *Osteoporos Int* 8:299-310
- (5) Baedeker S 1995 Bewertung und Qualitätssicherung von Knochendichtemessgeräten. Dissertationsschrift
- (6) Balto K, Müller R, Carrington DC, Dobeck J, Stashenko P 2000 Quantification of periapical bone destruction in mice by micro-computed tomography. *J Dent Res* 70:35-40
- (7) Bartl R, Bartl C, Mutschler W 2003 Diagnostik und Therapie der Osteoporose. *Unfallchirurg* 106:526-541
- (8) Bauer J, Issever AS, Fischbeck M, Burghardt A, Eckstein F, Rummeny EJ, Majumdar S, Link TM 2004 Mehrschicht-CT zur Strukturanalyse des trabekulären Knochens- Vergleich mit Mikro-CT und biomechanischer Festigkeit. *Fortschr Röntgenstr* 176:709-718
- (9) Biggemann M, Hilweg D, Brinckmann P 1988 Prediction of the compressive strength of vertebral bodies of the lumbar spine by quantitative computed tomography. *Skeletal Radiol* 17:264-269
- (10) Bonse U, Busch F 1996 X-ray computed microtomography (microCT) using synchrotron radiation (SR). *Prog BioPhys Mol Biol* 65:133-139
- (11) Borah B, Dufresne T, Cockman M, Gross G, Sod E, Myers W, Combs K, Higgins R, Pierce S, Stevens M 2000 Evaluation of changes in trabecular bone

- architecture and mechanical properties of minipig vertebrae by three-dimensional magnetic resonance microimaging and finite-element modeling. *J Bone Miner Res* 15:1786-1797
- (12) Brinckmann P, Biggemann M, Hillweg D 1989 Prediction of the compressive strength of human lumbar vertebrae. *Spine* 14:606-610
- (13) Bürklein D, Lochmüller EM, Kuhn V, Grimm J, Barkmann R, Müller R, Eckstein F 2001 Correlation of thoracic and lumbar vertebral failure loads with in situ vs. ex situ dual energy X-ray absorptiometry. *J Biomech* 35:579-587
- (14) Butz S, Wuster C, Scheidt- Nave C, Gotz M, Ziegler R 1994 Forearm BMD as measured by peripheral quantitative computed tomography (pQCT) in a German reference population. *Osteoporos Int* 4(4):179-184
- (15) Calabrisi P, Smith FC 1951 The effects of embalming on the compressive strength of a few specimens of compact bone. Naval Medical Research Institute: Project NM 001056.02
- (16) Cheng XG, Lowet G, Boonen S, Nicholson PH, Van Der PG, Dequeker J 1998 Prediction of vertebral and femoral strength in vitro by bone mineral density measured at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 13:1439-1443
- (17) Cheng XG, Nicholson PHF, Boonen S, Lowet G, Brys P, Aerssens J, van der Perre G, Dequeker J 1997 Prediction of vertebral strength in vitro by spinal bone densitometry and calcaneal ultrasound *J Bone Miner Res* 12(10):1721-1728
- (18) Chevalier F, Laval-Jeantet AM, Laval-Jeantet M, Bergot C 1992 CT image analysis of the vertebral trabecular network in vivo. *Calcif Tissue Int* 51(1):8-13
- (19) Cockerill W, Ismail AA, Cooper C, Matthis C, Raspe H, Silman AJ, O'Neil TW 2000 Does location of vertebral deformity within the spine influence back pain and disability? European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) Group. *Ann Rheum Dis* 59:368-371
- (20) Cody DD, Goldstein SA, Flynn MJ, Brown EB 1988 Correlations between vertebral regional bone mineral density (rBMD) and whole bone fracture load. *Spine* 16:146-154
- (21) Cooper C, Campion G, Melton LJ III 1992 Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 2:285-289

- (22) de Smet AA, Robinson RG, Johnson BE, Lukert BP 1988 Spinal compression fractures in osteoporotic women: patterns and relationship to hyperkyphosis. *Radiology* 166:497-500
- (23) Dickenson RP, Hutton WC, Stott JRR 1981 The mechanical properties of bone in osteoporosis. *Journal of Bone and Joint Surgery* 63-B(2):233-238
- (24) Ding M, Hvid I 2000 Quantification of age-related changes in the structure model type and trabecular thickness of human tibial cancellous bone. *Bone* 26:291-295
- (25) Ebbesen EN, Thomsen JS, Beck-Nielsen H, Nepper-Rasmussen HJ, Mosekilde L 1999a Lumbar vertebral body compressive strength evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry, quantitative computed tomography, and ashing. *Bone* 25:713-724
- (26) Eckstein F, Fischbeck M, Kuhn V, Link TM, Priemel M, Lochmüller EM 2004 Determinants and heterogeneity of mechanical competence throughout the thoracolumbar spine of elderly women and men. *Bone* 35:364-374
- (27) Eckstein F, Matsuura M, Kuhn V, Priemel M, Müller R, Link TM, Lochmüller EM 2007 Sex differences of human trabecular bone microstructure in aging are site-dependent. *J Bone Miner Res* 22:817-824
- (28) Edmonston SJ, Singer KP, Day RE, Bredahl PD, Price RI 1994 In vitro relationships between vertebral body density, size, and compressive strength in the elderly thoracolumbar spine. *Clin Biomech* 9:180-186
- (29) Engelke K 2002 Quantitative Computertomographie. *J. Miner. Stoffwechs.* 4:22-31
- (30) Engelke K, Karolczak M, Lutz A, Seibert U, Schaller S, Kalender W 1999 Mikro-CT. Technologie und Applikationen zur Erfassung von Knochenarchitektur. *Radiologe* 39:203-212
- (31) Feldkamp LA, Goldstein SA, Parfitt AM, Jesion G, Kleerekoper M 1989 The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography. *J Bone Miner Res* 4:3-11
- (32) Genant HK, Cann CE 1983 Clinical Impact of quantitative computed tomography for vertebral mineral assessment. In: *Diagnostic Radiology*;

- Twenty sixth annual postgraduate course, pp. 445-458; Ed: Gooding CA, Nerkeley, University of California Printing Office
- (33) Genant HK, Engelke K, Fürst T, Glüer CC, Grampp S, Harris ST, Jergas M, Lang T, Lu Y, Majumdar S, Mathur A, Takada M 1996 Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 11(6):707-730
  - (34) Genant HK, Jergas M 2003 Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research. *Osteoporos Int* 14 Suppl 3:43-55
  - (35) Glüer CC 1997 Knochendensitometrie heute. *Arthritis und Rheuma* 4: 215,223
  - (36) Glüer CC, Felsenberg D 1995 Kosten und Nutzen unterschiedlicher Strategien zur Diagnose von Osteoporose. *Radiologe* 36(4):315-326
  - (37) Greenberg SW, Gonzalez D, Gurdjian ES, Thomas LM 1968 Changes in physical properties of bone among the in vivo, freshly dead, and embalmed condition. New York: Society of Automotive Engineering Inc:271-279
  - (38) Guglielmi G, Schneider P, Lang TF, Giannatempo GM, Cammisa M, Genant HK 1997 Quantitative computed tomography at the axial and peripheral skeleton. *Eur Radiol* 7 (Suppl 2):32-42
  - (39) Härmä M, Heliovaara M, Aromaa A, Knekt P 1986 Thoracic spine compression fractures in Finland. *Clin Orthop*:188-194
  - (40) Hildebrand T, Laib A, Müller R, Dequeker J, Rüdiger P 1999 Direct three-dimensional morphometric analysis of human cancellous bone: microstructural data from spine, femur, iliac crest, and calcaneus. *J Bone Miner Res* 14:1167-1174
  - (41) Hildebrand T, Rüdiger P 1997 Quantification of bone microarchitecture with the structure model index. *Comp Meth Biomech Biomed Eng* 1:15-23
  - (42) Homminga J, Weinans H, Gowin W, Felsenberg D, Huiskes R 2001 Osteoporosis changes the amount of vertebral trabecular bone at risk of fracture but not the vertebral load distribution. *Spine* 26:1555-1561
  - (43) Ito M, Ikeda K, Nishiguchi M, Shindo H, Uetani M, Hosoi T, Orimo H 2005 Multi-detector row CT imaging of vertebral microstructure for evaluation of fracture risk. *J Bone Miner Res* 20:1828-1836

- (44) Ito M, Nakamura T, Matsumoto T, Tsurusaki K, Hayashi K 1998 Analysis of trabecular microarchitecture of human iliac bone using microcomputed tomography in patients with hip arthrosis with or without vertebral fracture. *Bone* 23:163-169
- (45) Jergas M, Glüer CC, Grampp S, Köster O 1992 Radiologische Diagnostik der Osteoporose- aktuelle Methoden und Perspektiven. *Akt Radiol* 2: 220-229
- (46) Kalender WA 1988 Neue Entwicklungen in der Knochendichtemessung mit quantitativer Computertomographie (QCT). *Radiologe* 28:173-178
- (47) Kapadia RD, Stroup GB, Badger AM, Koller B, Levin JM, Coatney RW, Dodds RA, Liang X, Lark MW, Gowen M 1998 Applications of micro-CT and MR microscopy to study pre-clinical models of osteoporosis and osteoarthritis. *Technol Health Care* 6:361-372
- (48) Konermann W, Stubbe F, Link T, Meier N 1999 Axiale Kompressionsfestigkeit thoraklumbaler Wirbelkörper- eine experimentelle biomechanische Studie [Axial compressive strength of thoraco-lumbar vertebrae-an experimental biomechanical study]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 137:223-231
- (49) Legrand E, Chappard D, Pascaretti C, Duquenne M, Krebs S, Rohmer V, Basle MF, Audran M 2000 Trabecular bone microarchitecture, bone mineral density, and vertebral fractures in male osteoporosis. *J Bone Miner Res* 15:13-19
- (50) Leidig-Bruckner G, Minne HW, Schlaich C, Wagner G, Scheidt-Nave C, Bruckner T, Gebest HJ, Ziegler R 1997 Clinical grading of spinal osteoporosis: quality of life components and spinal deformity in women with chronic low back pain and women with vertebral osteoporosis. *J Bone Miner Res* 12:663-675
- (51) Link TM, Bauer J, Kollstedt A, Stumpf I, Hudelmaier M, Settles M, Majumdar S, Lochmüller EM, Eckstein F 2004 Trabecular bone structure of the distal radius, the calcaneus, and the spine: Which site predicts fracture status of the spine best? *Invest Radiol* 39(8):487-497
- (52) Link TM, Lin JC, Newitt D, Meier N, Waldt S, Majumdar S 1998 Computergestützte Strukturanalyse des trabekulären Knochens in der Osteoporosedagnostik. *Radiologe* 38(10):853-859



- (53) Lochmüller EM, Bürklein D, Kuhn V, Glaser C, Müller R, Glüer CC, Eckstein F 2002 Mechanical strength of the thoracolumbar spine in the elderly: prediction from in-situ dual-energy X-ray absorptiometry, quantitative computed tomography (QCT), upper and lower limb peripheral QCT, and quantitative ultrasound. *Bone* 31(1):77-84
- (54) Lochmüller EM, Link TM 2004 Verfahren der quantitativen Knochenmessung in der Vorhersage des individuellen Frakturrisikos- Übersicht und neue Befunde. *Geburtsh Frauenheilk* 64:359-374
- (55) Lochmüller EM, Matsuura M, Bauer J, Hitl W, Link TM, Müller R, Eckstein F 2008a Site specific deterioration of trabecular bone architecture in men and women with advancing age. *J Bone Miner Res* 23:1964-73
- (56) Lochmüller EM, Pöschl K, Würstlin L, Matsuura M, Müller R, Link TM, Eckstein F 2008b Does thoracic or lumbar spine bone architecture predict vertebral failure strength more accurately than density? *Osteoporosis International*; 19(4):537-545
- (57) Lochmüller EM, Kristin J, Matsuura M, Kuhn V, Hudelmaier M, Link TM, Eckstein F 2008c Measurement of trabecular bone microstructure does not improve prediction of mechanical failure loads at the distal radius compared with bone mass alone. *Calcif Tissue Int.* 83:293-9
- (58) Malluche HH, Meyer W, Sherman D, Massry SG 1982 Quantitative bone histology in 84 normal American subjects. Micromorphometric analysis and evaluation of variance in iliac bone. *Calcif Tissue Int* 34:449-455
- (59) Matsuura M, Eckstein F, Lochmüller EM, Zysset Ph 2008 The role of fabric in the quasi-static compressive mechanical properties of human trabecular bone from various anatomical locations. *Biomechan Model Mechanobiol* 7:27-42
- (60) McBroom RJ, Hayes WC, Edwards WT, Goldberg RP, White AA III 1985 Prediction of vertebral body compressive fracture using quantitative computed tomography. *J Bone Joint Surg Am* 67:1206-1214
- (61) McCubbrey DA, Cody DD, Peterson EL, Kuhn JL, Flynn MJ, Goldstein SA 1995 Static and fatigue failure properties of thoracic and lumbar vertebral bodies and their relation to regional density. *J Biomech* 28(8):891-899

- (62) McElhaney J, Fogle J, Byars E, Weaver G 1964 Effect of embalming on the mechanical properties of beef bone. *J Appl Physiol* 19:1234-1236
- (63) Melton LJ, III, Crowson CS, O'Fallon WM 1999 Fracture incidence in Olmsted County, Minnesota: Comparison of urban with rural rates and changes in urban rates over time. *Osteoporosis Int* 9:29-37
- (64) Montag M, Roos N, Peters PE 1989 Wirbelkörperläsionen als Störfaktor bei der quantitativen Computertomographie der Lendenwirbelsäule. *Fortschr Röntgenstr* 151, 3: 317-321
- (65) Moro M, Hecker AT, Bouxsein ML, Myers ER 1995 Failure load of thoracic vertebrae correlates with lumbar bone mineral density measured by DXA. *Calcif Tissue Int* 56:206-209
- (66) Mosekilde L, Mosekilde L 1986 Normal vertebral body size and compressive strength: relations to age and to vertebral and iliac trabecular bone compressive strength. *Bone* 7:207-212
- (67) Müller R, Hannan M, Smith SY, Bauss F 2004 Intermittent ibandronate preserves bone quality and bone strength in the lumbar spine after 16 months of treatment in the ovariectomized cynomolgus monkey. *J Bone Miner Res* 19:1787-1796
- (68) Müller R, Koller B, Hildebrand T, Laib A, Gianolini S, Ruegsegger P 1996 Resolution dependency of microstructural properties of cancellous bone based on three-dimensional mu-tomography. *Technol Health Care* 4:113-119
- (69) Müller R, van Campenhout H, van Damme B, van der Perre G, Dequeker J, Hildebrandt T, Rügsegger P 1998 Morphometric analysis of human bone biopsies: a quantitative structural comparison of histological sections and micro-computed tomography. *Bone* 23:59-66
- (70) Mundy GR 1999 Bone remodeling. In: Favus MJ (ed). *Primer of the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Fourth ed. Lippencott Williams&Wilkins, Philadelphia
- (71) Myers ER, Yang KA, Moro M, Silva MJ, Hayes WC 1996 Lumbar bone mineral density predicts thoracolumbar failure load in compression and flexion. *Orthopaedic Research Society, 42nd Annual Meeting*

- (72) Nägele E 2004 Mikrocomputertomographische Analyse des menschlichen Femurs. Dissertation LMU München
- (73) Nägele E, Kuhn V, Vogt H, Link TM, Müller R, Lochmüller EM, Eckstein F 2004 Technical considerations for microstructural analysis of human trabecular bone from specimens excised at various skeletal sites. *Calcif Tissue Int* 75:15-22
- (74) National Institutes of Health 2000 Osteoporosis Prevention diagnosis, and therapy. NIH Consensus Statement 17:1-45
- (75) Parfitt AM, Mathews CA, Villanueva AR, Kleerekoper M, Frame B, Rao DS 1983 Relationships between surface, volume, and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis. *J Clin Invest* 72:1396-1409
- (76) Patel PV, Prevrhal S, Bauer JS, Phan C, Eckstein F, Lochmüller EM, Majumdar S, Link TM 2005 Trabecular bone structure obtained from multislice spiral computed tomography of the calcaneus predicts osteoporotic vertebral deformities. *J Comput Assist Tomogr* 29:246-253
- (77) Pollähne W, Minne HW 2001 Epidemiologie, Diagnostik und klinisches Bild der Osteoporose. *Bundesgesundheitsbl.- Gesundheitsforsch.- Gesundheitsschutz* 44:32-36
- (78) Prevrhal S, Engelke K, Kalender WA 1999 Accuracy limits for the determination of cortical width and density: the influence of object size and CT imaging parameters. *Phy Med Bio* 44: 751-764
- (79) Reinbold WD, Genant HK, Dinkel E 1988 Vergleichende Knochendichtemessungen bei gesunden Frauen und Frauen mit Osteoporose. *Radiologe* 28: 153-160
- (80) Ritzel H, Amling M, Posl M, Hahn M, Delling G 1997 The thickness of human vertebral cortical bone and its changes in aging and osteoporosis: a histomorphometric analysis of the complete spinal column from thirty-seven autopsy specimens. *J Bone Miner Res* 12:89-95
- (81) Rockoff SD, Sweet E, Bleustein J 1969 The relative contribution of trabecular and cortical bone to the strength of human lumbar vertebrae. *Calcif Tissue Res* 3(2):163-175

- (82) Sandor T, Felsenberg D, Brown E 1999 Comments on the hypotheses underlying fracture risk assessment in osteoporosis as proposed by the World Health Organisation. *Calcif Tissue Int* 64(3):267-270
- (83) Satoris D 1996 Osteoporosis. In: Resnick D NG, editor. *Diagnosis of bone and joint disorders*. Philadelphia: Saunders
- (84) Schacht E, Dambacher MA 1995 Neue Erkenntnisse zur Ätiologie und Pathogenese von Osteoporosen. *Mod Osteoporosetherapie*:1-9
- (85) Singer K, Edmonston S, Day R, Breidahl P, Price R 1995 Prediction of thoracic and lumbar vertebral body compressive strength: correlations with bone mineral density and vertebral region. *Bone* 17(2):167-174
- (86) Teo JC, Si-Hoe KM, Keh JE, Teoh SH 2006 Relationship between CT intensity, microarchitecture and mechanical properties of porcine vertebral cancellous bone. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 21:235-244
- (87) Thomsen JS, Ebbesen EN, Mosekilde L 2002 Zone-dependent changes in human vertebral trabecular bone:clinical implications. *Bone* 30(5):664-669
- (88) van der Meulen MC, Jepsen KJ, Mikic B 2001 Understanding bone strength: size isn't everything. *Bone* 29(2):101-104
- (89) Waldt S, Meier N, Renger B, Lenzen H, Fiebich M, Rummeny EJ, Link TM 1999 Strukturanalyse hochauflösender Computertomogramme als ergänzendes Verfahren in der Osteoporosediagnostik: In-vitro- Untersuchungen an Wirbelsäulensegmenten. *Fortschr Röntgenstr* 171:136-142
- (90) Würstlin L 2007 Mikrocomputertomographische Analyse der trabekulären Architektur der thorakolumbalen Wirbelsäule. *Dissertation LMU München*
- (91) Yoganandan N, Maiman DJ, Pintar F, Ray G, Myklebust JB, Sances A Jr, Larson SJ 1988 Microtrauma in the lumbar spine: a cause of low back pain. *Neurosurgery* 23(2):162-168

## 10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Felix Eckstein und Frau Dr. med. Eva-Maria Lochmüller für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die freundliche, kompetente Unterstützung.

Ebenso möchte ich Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Reinhard Putz für die Ermöglichung der Arbeit an der Anatomischen Anstalt danken.

Ein Dankeschön gilt Frau M. Sc. Maiko Matsuura und Herrn Dipl.-Ing. Volker Kuhn für die anfänglichen Einweisungen sowie die selbstverständliche Hilfe, wenn sie benötigt wurde.

Allen Mitarbeitern der Anatomischen Anstalt München ein Dankeschön für die entgegengebrachte Hilfsbereitschaft.

Ein sehr herzliches Dankeschön gilt meiner Mitstreiterin Dr. Lilian Würstlin, es war eine Freude zusammen zu arbeiten.

Ich möchte vielmals meinen Eltern Christine und Karl für die unermüdliche Unterstützung und Ermöglichung meines Lebensweges danken, sowie meinem Bruder Alexander für jede technische Hilfestellung.

Und vielen herzlichen Dank an meinen Freund Sascha, der mir mit viel Geduld und Unterstützung geholfen hat, diese Arbeit zu vollenden.

## 11 Lebenslauf

27.12.1978	Geboren in München als Tochter von Christine und Karl Pöschl
1985-1989	Besuch der Grundschule Mainburg
1989-1998	Besuch des Gabelsberger Gymnasium Mainburg
1998-2000	Zahntechnikerlehre in Wolnzach
2000-2005	Studium der Zahnheilkunde an der Ludwig-Maximilians-Universität München
2005-2007	Vorbereitungsassistentin in einer niedergelassenen Zahnarztpraxis in München
Seit 2007	Ausübung des zahnärztlichen Berufes in München