

Aus der Klinik für Allgemeine, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Böcker

**Reproduzierbarkeit und Wertigkeit  
osteodensitometrischer Messverfahren (DXA,  
4-Zeiler CT und 64-Zeiler CT) nach  
biomechanisch induzierter Frakturierung in  
der retrospektiven Vorhersage der  
mechanischen Kompetenz thorakolumbalen  
Wirbelsäulensegmente**

-

**Eine biomechanische ex-situ-Untersuchung**

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

vorgelegt von  
Tomislav Jeličić  
aus  
München

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ekkehard Euler

Mitberichterstatter: PD Dr. Manfred Pfahler

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Dominik Bürklein

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 18.10.2018

**Für meine Eltern**

## **Inhaltsverzeichnis**

	Seite
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2. Literaturübersicht und theoretische Grundlagen</b>	<b>3</b>
2.1 Osteoporose	3
2.2 Quantitative Methoden der Knochendichtemessung (Osteodensitometrie)	8
2.3 Quantitative Computertomographie (QCT)	9
2.4 Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometry (DXA)	12
2.5 Prüfung der Präzision und Genauigkeit osteodensitometrischer Messverfahren	17
2.6 Biomechanische Testung	19
<b>3. Fragestellung</b>	<b>21</b>
<b>4. Material und Methoden</b>	<b>22</b>
4.1 Versuchsaufbau	22
4.2 Untersuchungsgut	23
4.3 Biomechanische Testung	24
4.4 Konventionelles Röntgen	24
4.5 Entlüftung in der Unterdruckkammer	25
4.6 DXA-Messungen	26
4.6.1 Anterior-posteriore DXA-Messung ex-situ	26
4.6.2 Laterale DXA-Messung ex-situ	28
4.6.3 Reproduzierbarkeit und Präzision der DXA-Messtechnik	28
4.7 Knochendichtemessung mittels quantitativer Computertomographie (QCT)	29
4.7.1 CT-4-Zeiler Messungen	29
4.7.2 CT-64-Zeiler Messungen	31
4.7.3 Reproduzierbarkeit und Präzision der QCT-Messtechnik	32
4.8 Statistische Analyse	33
<b>5. Ergebnisse</b>	<b>34</b>
5.1 Validierung der osteodensitometrischen Messmethoden	34
5.2 Ergebnisse der Knochendichtemessungen	37

## Inhaltsverzeichnis

---

5.2.1 DXA-Messungen	37
5.2.2 QCT-Messungen (4-Zeiler und 64-Zeiler-CT)	39
5.3 Vergleich und Korrelation der Knochendichtewerte der einzelnen osteodensitometrischen Messmethoden	41
5.4 Korrelation der Messmethoden mit Versagenslasten und –spannungen	43
5.4.1 Korrelation von DXA und Versagenslasten/-spannungen	43
5.4.2 Korrelation von 4-Zeiler-CT und Versagenslasten/-spannungen	46
5.4.3 Korrelation von 64-Zeiler-CT und Versagenslasten/-spannungen	49
5.5 Signifikanzvergleich	50
5.5.1 Vergleich von DXA und 4-Zeiler-CT	50
5.5.2 Vergleich von DXA und 64-Zeiler-CT	52
5.5.3 Vergleich von 64-Zeiler und 4-Zeiler-CT	54
<b>6. Diskussion</b>	<b>56</b>
6.1 Methodikdiskussion	56
6.1.1 Studiendesign	56
6.1.2 Osteodensitometrische Verfahren	57
6.1.3 Einschätzung Frakturrisiko	57
6.1.4 Formalinfixierung und Aufbewahrung	58
6.2 Ergebnisdiskussion	59
6.2.1 Genauigkeit und Präzision der osteodensitometrischen Verfahren	59
6.2.2 Vergleichbarkeit und Korrelation der aus den osteodensitometrischen Verfahren gewonnenen Parametern	63
6.2.3 Wertigkeit der osteodensitometrischen Verfahren (DXA, QCT) hinsichtlich der retrospektiven Vorhersage eines Frakturrisikos	64
6.3 Schlussfolgerung	69
<b>7. Zusammenfassung</b>	<b>72</b>
<b>8. Literaturverzeichnis</b>	<b>75</b>
<b>9. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>86</b>
<b>10. Tabellenverzeichnis</b>	<b>87</b>
<b>11. Danksagung</b>	<b>88</b>

### **1. Einleitung**

Die Osteoporose wird nach Definition der WHO durch eine verminderte Knochendichte und strukturelle Veränderungen des Knochengewebes charakterisiert, was zu einer erhöhten Knochenbrüchigkeit und dadurch zu einem erhöhten Frakturrisiko führt (Kanis JA 1994). Basierend auf den Daten um die Jahrtausendwende wird in den USA bis zum Jahr 2025 mit einer Zunahme der Population der über 50-jährigen um ca. 60 % gerechnet, d.h. der Wandel zu einer Gesellschaft, die durch veränderte Altersstrukturen gekennzeichnet ist, führt zu einer Bevölkerung mit hohem Risiko für Osteoporose und deren Folgen (Burge et al. 2007). Im Jahr 2010 wurde geschätzt, dass in der EU und den damals 27 Mitgliedsstaaten ca. 28 Millionen Menschen an Osteoporose erkrankt sind (Svedbom et al. 2013). Die National Bone Health Alliance (NBHA) in den USA berichtet in einer aktuellen Studie über eine Prävalenz für Osteoporose von 16 % für Männer und 30 % für Frauen über 50 Jahre (Wright et al. 2017).

Für dasselbe Jahr wurden in der EU ca. 3,5 Millionen Osteoporose-bedingte Frakturen gezählt, 15 % davon im Bereich der Wirbelsäule (Hernlund et al. 2013). Etwa ein Drittel osteoporotisch bedingter Frakturen finden sich im Bereich der Wirbelsäule, am häufigsten im Bereich der Brustwirbelsäule sowie im thorakolumbalen Übergang (Burge et al. 2007). 75 % aller Wirbelkörperfrakturen verlaufen klinisch „still“, so dass eine Osteoporose oftmals erst in sehr fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert wird. Daher wäre eine frühzeitige Erkennung und Behandlung der Osteoporose notwendig, um das Risiko für neue Frakturen zu senken (Lindsey et al. 2001; Delmas et al. 2005).

Zur Bestimmung der Knochendichte wurden in der Vergangenheit verschiedene osteodensitometrische Messverfahren entwickelt. Hauptziele der Knochendichtemessungen sind die Diagnose einer Osteoporose, die Beurteilung des Frakturrisikos eines Patienten und das Therapiemonitoring im Rahmen der Behandlung der Osteoporose (Blake et al. 2009).

Im klinischen Alltag hat sich die Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometry (DXA) zur quantitativen Beurteilung des Knochenmineralgehaltes in-vivo durchgesetzt und dient als Grundlage der aktuellen Definition der Osteoporose durch die „World Health Organisation“ (WHO) und dem „Fracture Risk Assessment Tool“ (FRAX™) (Lewiecki et al. 2009; Kanis et al. 2010). Dabei handelt es sich um ein Messverfahren, das durch Nutzung von Röntgenstrahlung mit unterschiedlichen Energieniveaus eine quantitative Messung des Knochenmineralgehalts (BMC in mg) und Knochenmineraldichte (BMD in mg/cm<sup>2</sup>) erlaubt.

Die quantitative Computertomographie (QCT) erlaubt besonders im Bereich der klinischen Forschung die Möglichkeit der volumetrischen Knochendichtemessungen (BMD in  $\text{mg}/\text{cm}^3$ ) und die separate Messung von kortikalem und trabekulärem Knochen, was insbesondere im Bereich des Therapiemonitorings Vorteile aufweist (Lewiecki et al. 2006; Engelke et al. 2008; Genant et al. 2008; Oei et al. 2016).

Zum Vergleich osteodensitometrischer Verfahren haben sich biomechanische Testungen als führende Methode etabliert (Hayes und Boussein 1997, Myers und Wilson 1997). Dabei zeigten sich funktionelle Wirbelsäulensegmente mit angrenzenden Grund- und Deckplatten, Zwischenwirbelscheiben, Wirbelkörpern und Bändern unter dem Gesichtspunkt der Vergleichbarkeit zur in-vivo Situation als am besten geeignet (Cody et al. 1991, Moro et al. 1995).

In der Literatur lassen sich einige Studien zur Vorhersage mechanischen Versagens anhand von Knochendichtewerten aus unterschiedlichen osteodensitometrischen Verfahren finden. Dabei konzentrierte man sich jedoch meist auf eine bestimmte Modalität (DXA oder QCT), direkt vergleichende Studien findet man wenige. Zudem wurden insbesondere bei den QCT-Messungen die biomechanischen Testungen selten an funktionellen Dreier-Segmenten durchgeführt (Link et al. 1997; Lochmüller et al. 2002).

Ziel dieser Studie ist es die DXA und QCT hinsichtlich ihrer Genauigkeit und Wertigkeit in der retrospektiven Vorhersage der mechanischen Kompetenz thorakolumbalen Wirbelsäulensegmente direkt miteinander zu vergleichen. Dadurch sollte ausgearbeitet werden, ob auch nach bereits erfolgter Fraktur auf die biomechanische Kompetenz vor der Frakturierung geschlossen werden kann. Gerade bei osteoporotischen Patienten mit vorbestehenden Wirbelkörperfrakturen ist dies von klinischer Relevanz.

Es wurden an insgesamt 130 formalinfixierten Wirbelsäulenpräparaten aus dem thorakolumbalen Übergang (BWK 11 - LWK 1) osteodensitometrische Messungen mittels DXA und quantitativer Computertomographie durchgeführt. In einer vorhergehenden Studie wurden den Wirbelkörpersegmenten mittels axialer Kompression in einem spezifischen, etablierten biomechanischen Testverfahren Frakturen zugefügt und dabei die Versagenslasten- und -spannungen ermittelt. Mittels Korrelation von Knochendichtewerten und Versagenslasten/-spannungen konnten beide Verfahren (DXA und QCT) miteinander verglichen werden.

## 2. Literaturübersicht und theoretische Grundlagen

### 2.1 Osteoporose

Im „technical report“ der WHO aus dem Jahr 2003 ist die Osteoporose definiert als eine systemische Skeletterkrankung, die durch verminderte Knochendichte und mikroarchitektonische Veränderungen des Knochengewebes charakterisiert ist. Dabei kommt es in der Folge zu einer vermehrten Knochenbrüchigkeit. Aufgrund der Gaußschen Normalverteilung kann die Knochendichte in Bezug auf eine Referenzgruppe in Standardabweichungen angegeben werden (Kanis 2002). 1994 definierte eine WHO-Studiengruppe eine Einteilung der Osteoporose anhand von in der Dual-X-Ray-Energy-Absorptiometry (DXA) gemessenen T-Scores:

- **Normal:** BMD-Wert weniger als 1 Standardabweichung (SD) unterhalb der mittleren spezifischen Knochenmasse eines jungen Referenzkollektivs gleichen Geschlechts (T-Score  $> -1$ )
- **Niedrige Knochenmasse (Osteopenie):** BMD-Wert mehr als 1 Standardabweichung (SD), jedoch weniger als 2,5 Standardabweichungen (SD) unterhalb der mittleren spezifischen Knochenmasse eines jungen Referenzkollektivs gleichen Geschlechts (T-Score  $< -1$  und  $> -2,5$ )
- **Osteoporose:** BMD-Wert mehr als 2,5 Standardabweichungen (SD) unterhalb der mittleren spezifischen Knochenmasse eines jungen Referenzkollektivs gleichen Geschlechts (T-Score  $< -2,5$ )
- **Manifeste Osteoporose:** BMD-Wert mehr als 2,5 Standardabweichungen (SD) unterhalb der mittleren spezifischen Knochenmasse eines jungen Referenzkollektivs gleichen Geschlechts und zusätzliches Vorhandensein von einer oder mehrerer Frakturen

Auch für die quantitative Computertomographie wurde versucht, anhand des volumetrisch gemessenen trabekulären BMD-Wertes eine Einteilung der Osteoporose vorzunehmen. Dabei wird ein Wirbelkörper mit einer trabekulären Knochendichte  $< 80$  mg/ml als osteoporotisch definiert. Bei einer trabekulären Dichte von  $> 80$  mg/ml und  $< 120$  mg/ml spricht man von Osteopenie und bei Wirbelkörpern mit einem BMD  $> 120$  mg/ml handelt es sich um einen normalen Knochenstatus (Eckstein et al. 2004; Adams et al. 2009; Link 2016).

Das Knochengewebe des menschlichen Skeletts besteht aus kortikalem und spongiosum/trabekulärem Knochen. Dabei unterscheidet sich das Verhältnis zwischen diesen je nach Lokalisation des Knochens im menschlichen Skelett. Im Bereich der Lendenwirbelsäule liegt der Anteil des trabekulären Knochengewebes bei ca. 70 %. Um eine maximale Festigkeit und Steifheit bei minimalem Gewicht zu erzielen, sind die Lamellen des Trabekelwerks entlang der Kraftlinien der mechanischen Beanspruchung orientiert (Einhorn et al. 1996). In diversen Studien wurde eine gewisse Inhomogenität des trabekulären Knochens innerhalb eines Wirbelkörpers bestätigt. Dabei zeigte sich eine vertikale und horizontale Inhomogenität mit geringeren Dichtewerten in den oberen und anterioren Anteilen der Wirbelkörper (Banse et al. 2001). Homminga et al. wiesen 2004 in einer Studie nach, dass sich der trabekuläre Knochen in osteoporotischen Wirbelkörpern zur Kompensation v.a. in longitudinaler Ebene, also entlang der beschriebenen Kraftlinien, ausrichtet, um bei normaler täglicher Belastung eine adäquate Festigkeit und Steifigkeit zu gewährleisten. Jedoch zeigte sich bei seitlicher oder nicht-alltäglicher atraumatischer Belastung (also z.B. Beugung, Heben) eine wesentlich höhere Belastung und Überbeanspruchung des Trabekelwerks als in nicht-osteoporotischen Wirbelkörpern.

Der Beitrag der Kortikalis zur Stabilität der Wirbelkörper wurde bisher in der Literatur durchaus kontrovers diskutiert. So postulierten bereits 1988 Biggemann et al., dass der Anteil der Kortikalis an der Kompressionsfähigkeit thorakolumbalen Wirbelkörper nur 10 % beträgt. Ritzel et al. wiederum zeigten 1998, dass dieser Anteil bei 22-57 % liegt, Kinney et al. berechneten 2000 in einem Tierversuch sogar einen Wert von 75 %. Allerdings wurde frühzeitig nachgewiesen, dass die Kortikalisdicke in kranio-kaudaler Richtung zunimmt, was dadurch gleichzeitig zu einer Zunahme der Tragfähigkeit im thorakolumbalen Bereich führt (Crone-Münzebrock et al. 1989). Neuere Studien belegen den entscheidenden Beitrag der Kortikalis zur Stabilität, wobei v.a. auch noch auf mikrostrukturelle Aspekte wie endokortikales Remodelling eingegangen wurde (Bala et al. 2015).

Mikroskopisch betrachtet besteht das Knochengewebe zu 50 % aus organischen und zu 50 % aus anorganischen Anteilen, wobei die anorganischen Anteile 75 % des Gewichts ausmachen. Der anorganische Anteil besteht wiederum zu ca. 85 % aus Hydroxylapatit ( $\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$ ) (Hayes et al. 1997). Das Knochengewebe ist einem stetigen Prozess von Knochenanbau und Knochenabbau unterworfen. Durch diesen Prozess, „Remodelling“ genannt, wird in einem erwachsenen Skelett pro Jahr ca. 5-10 %

des bestehenden Knochengewebes durch neues Knochengewebe ersetzt (Parfitt 1992), wodurch die Homogenität des Skeletts aufrechterhalten wird (Broadus 1996). Um das dreißigste Lebensjahr wird die „peak bone mass“ erreicht, die die maximale Knochenmasse jedes Individuums darstellt. Die Ausprägung der „peak bone mass“ ist von vielen Faktoren abhängig, beispielsweise Umweltfaktoren, Lebensstil, Ernährung, Erbmaterial, Geschlecht, Körperstatus und Einnahme von Medikamenten. Dabei beträgt der life time loss der „peak bone mass“ für Frauen ca. 30-40 %, für Männer ca. 20-30 %. Im Anschluss an die „peak bone mass“ kommt es durch vorwiegende Osteoklastentätigkeit zu einem jährlichen Abbau des Knochengewebes um ca. 1 %, wobei es bei der Frau in der frühen Menopause bis zu einem 3-5 %-igem Abfall pro Jahr kommen kann (Consensus development conference 1993). Bei einer pathologischen Verlustrate von mehr als 1 % des Knochenmineralgehalts kann dies zu einem Strukturdefekt und anschließend zum Funktionsverlust des Knochens mit erniedrigter Frakturschwelle führen (Burckhardt 1998; Lochmüller et al. 2002).

Die Osteoporose und ihre Folgen stellen für unsere heutige Gesellschaft und das Gesundheitssystem eine große Belastung dar (Siris et al. 2009). Laut WHO zählt sie zu den zehn häufigsten Krankheiten (Pollähne 2001). Im Jahr 2010 betrug die Prävalenz einer Osteoporose in den 5 größten europäischen Ländern (Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, Großbritannien) bei über 50-jährigen Frauen 21 % (Kanis et al. 2013). In einem US-amerikanischen Report für das Jahr 2010 wiesen über 50-jährige eine Prävalenz von 54 % für eine Osteoporose oder Osteopenie auf. Davon sind zu 80 % Frauen betroffen (Wright et al. 2014).

Zu den typischen Prädilektionsstellen für osteoporotisch bedingte Frakturen zählen die Wirbelsäule, v.a. der thorakolumbale Übergang, der proximale Femur, bzw. Schenkelhals und der distale Radius (Cummings 2002; Pisani et al. 2016). Jedoch zeigten weitere prospektive Studien, dass bei Patienten mit erniedrigter Knochendichte beinahe alle Arten von Frakturen gehäuft auftreten (Seeley 1991; Nguyen 1994).

Nach einer Studie von Melton aus dem Jahr 2000 liegt das Lebenszeitrisiko für Schenkelhalsfrakturen bei Frauen bei 17,5 %, das Lebenszeitrisiko für Wirbelkörperfrakturen bei ca. 16 %. Bis zu 40 % aller Frauen in der Menopause werden eine `Major fracture`, also eine Fraktur im Bereich der Wirbelsäule, Hüfte, distaler Unterarm, oder proximaler Humerus erleiden (Kanis et al. 2013). Allerdings werden nur ca. 25 % aller Wirbelkörperfrakturen klinisch diagnostiziert (Lenchik 2004). In einer

Studie mit ca. 500 Patienten, alle älter als 60 Jahre, die sich in einer Notfallambulanz vorstellten, wurde gezeigt, dass sich in 17 % der Fälle bei einer routinemäßig durchgeführten Thoraxübersichtsaufnahme eine teilweise schwere Wirbelkörperfraktur fand. Allerdings wurde nur bei 25 % dieser Patienten die Diagnose einer Osteoporose gestellt bzw. mit einer Behandlung der Osteoporose begonnen (Majumdar et al. 2005). Dies liegt v.a. an der häufig gering ausgeprägten Symptomatik. Weisen jedoch Wirbelkörperfrakturen eine Klinik auf, so zeigt sich häufig ein weites Spektrum. Neben akuten und chronischen Rückenschmerzen (Ensrud et al. 2000) kommt es häufig zu einem Körpergrößenverlust („Tannenbaumphänomen“), kyphoskoliotischen Deformitäten („Wittwenbuckel“), funktionellen Einschränkungen, Bettlägerigkeit und psychischen Störungen, häufig ausgelöst durch chronische Schmerzen. Die Folge ist eine drastische Reduktion der Lebensqualität (Leidig-Bruckner et al. 1997; Roy et al. 2003). Einige Studien haben auch gezeigt, dass es aufgrund von osteoporotisch bedingten Wirbelkörperfrakturen bzw. Deformitäten zu einer Einschränkung der pulmonalen Funktionalität mit restriktiver Störung (VC + TLC ↓) kommen kann (Schlaich 1998). Eine primär vitale Gefährdung durch diese Frakturen besteht nicht direkt. Allerdings gehen Wirbelkörperfrakturen sekundär mit einer erhöhten Mortalität und Letalität einher (Johnell et al. 2004; Ioannidis et al. 2009; Kanis et al. 2013).

Die National Osteoporosis Foundation belegte in ihrem Bericht für das Jahr 2005, dass in den USA etwa 2 Millionen osteoporotisch bedingte Frakturen aufgetreten sind, davon 547.000 Wirbelkörperfrakturen und 297.000 Schenkelhalsfrakturen. Für das Jahr 2050 wird die Anzahl der Frakturen auf ca. 3 Millionen geschätzt. In der Europäischen Union kam es im Jahr 2010 geschätzt zu 3,5 Millionen durch Osteoporose-bedingte Frakturen, davon 610.000 Schenkelhalsfrakturen und 520.000 Wirbelkörperfrakturen (Hernlund et al. 2013). Bei weltweit ca. 1,7 Millionen Schenkelhalsfrakturen im Jahr 1990 wird davon ausgegangen, dass aufgrund des demographischen Übergangs bei einer kumulativen jährlichen Zunahme um 1 % diese Zahl für das Jahr 2050 auf über 8 Millionen steigen wird (Cummings et al. 2002).

Bei einem Abfall des BMD-Wertes um eine Standardabweichung (SD) erhöht sich das Frakturrisiko etwa um das 2-fache (Oei et al. 2016), bei einem Abfall um 2 SD bereits um das 5,4-fache (Ross et al. 1993; Marshall et al. 1996, van den Bergh et al. 2010). In einer Beobachtungsstudie über fünf Jahre mit 7.753 älteren Patienten wurde nach einem Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Wirbelkörper- bzw. Schenkelhalsfrakturen

und spezifischer Sterberate gesucht. Dabei wurde nachgewiesen, dass die Studienpopulation ohne betreffende Frakturen eine Sterberate von 8 % aufwies, die Studienpopulation mit Wirbelkörper- bzw. Schenkelhalsfraktur jedoch eine Sterberate von 16 % bzw. 23 % (Ioannidis et al. 2009).

Die häufigste Ursache für osteoporotisch bedingte Frakturen sind Stürze. Im Alter von 35-49 Jahren liegt die Sturzquote für Frauen bei ca. 20 % und nimmt im Verlauf weiter zu. Ab einem Alter von über 85 Jahren liegt diese Quote bei über 50 %. Beim männlichen Geschlecht finden sich niedrigere Quoten (Winner 1989). In einer Studie wurde statistisch belegt, dass osteoporotische Frakturen zu 74 % durch Stürze verursacht werden, jedoch nur 5,5 % der Stürze zu Frakturen führen (Raspe 1998).

Neben medikamentösen Therapiemöglichkeiten spielen auch nicht-medikamentöse Optionen in der Prävention und Therapie der Osteoporose eine Rolle. Im „technical report“ aus dem Jahr 2003 bestärkte die WHO hinsichtlich der Osteoporoseprophylaxe die Wichtigkeit einer gesunden und bewussten Lebensführung, v.a. in Bezug auf körperliche Bewegung, aber auch im Hinblick auf Nikotin-, Alkohol-, und Medikamentenmissbrauch. Laut der letzten DVO-Leitlinie aus dem Jahr 2014 ist ein medikamentöser Therapiebeginn abhängig von Alter, T-Score aus der DXA und bestehender Wirbelkörper – oder Schenkelhalsfraktur und führt zu einer Senkung des Frakturrisikos. Die Therapieeinleitung erfolgt dabei bei Frauen früher als bei Männern. Aktuelle medikamentöse Therapiemöglichkeiten sind (neben der täglichen ausreichenden Zufuhr von Calcium und Vitamin D): Östrogene als Hormonersatzverfahren, Bisphosphonate (Alendronat, Ibandronat, Risedronat, Zoledronat), selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (Bazedoxifen, Raloxifen), Strontiumranelat, Denosumab und Teriparatid. Diese medikamentösen Optionen sind für postmenopausale Frauen zugelassen, bei sekundären Ursachen sind individuelle Therapieansätze zu treffen. Für Männer sind aktuell Alendronat, Risedronat, Zoledronat, Strontiumranelat und Teriparatid zugelassen. Die aktuelle DVO-Leitlinie für das Jahr 2017 ist momentan in Bearbeitung.

Die Osteoporose und deren Folgen müssen als ernsthaftes ökonomisches Problem aufgefasst werden. In der EU wurden im Jahr 2010 die Kosten für osteoporotisch bedingte Frakturen auf 39 Milliarden € geschätzt (Kanis et al. 2013), vermutet wird ein Anstieg auf über 70 Milliarden € im Jahr 2050 (Pisani et al. 2016). In den USA beliefen sich diese Kosten im Jahr 2005 auf 19 Mrd. \$, für das Jahr 2025 wird mit einer weiteren Zunahme

um 6,3 Mrd. \$ gerechnet (National Osteoporosis Foundation USA). Um diese Problematik einzudämmen und eine frühzeitige Therapie bei Patienten mit Osteoporose zu beginnen, ist es notwendig, die nicht-invasiven osteodensitometrischen Verfahren gezielt und exakt einzusetzen.

### **2.2 Quantitative Methoden der Knochendichtemessung (Osteodensitometrie)**

Die meisten osteodensitometrischen Verfahren beruhen auf dem Prinzip der Schwächung eines Röntgenstrahls entlang seiner Wegstrecke von der Strahlenquelle zum Detektorsystem. Dabei bestimmt die physikalische Dichte der zu untersuchenden Region die Schwächung des Röntgenstrahles. Bei bekannter Eingangs- und Ausgangsintensität kann dadurch die Masse des Knochens quantitativ bestimmt werden (Curry et al. 1990; Felsenberg et al. 1999).

Da das konventionelle Röntgen erst bei Verlustraten der Knochendichte von ca. 30-40 % sensitiv wird, wurden hierfür osteodensitometrische Verfahren entwickelt (Lewiecki et al. 2006). Zu diesen osteodensitometrischen Verfahren gehören: Single-Photon-Absorptiometry (SPA), Dual-Photon-Absorptiometry (DPA), Single-Energy-X-Ray-Absorptiometry, Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometry, periphere und zentrale quantitative Computertomographie (pQCT/QCT/HR-CT), quantitativer Ultraschall (QUS) und quantitative Magnetresonanztomographie (QMRT) (Genant et al. 1996; Oei et al. 2016; Link 2016).

Bis zur Einführung der Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometry (DXA) 1987 (Genant et al. 1996) wurden Knochendichtemessungen hauptsächlich im Bereich der Forschung durchgeführt (Blake et al. 2009). 1963 wurde die Single-Photon-Absorptiometry (SPA) durch Cameron und Sorenson eingeführt. Dabei kam als Strahlenquelle  $^{125}\text{I}$  in Verbindung mit einem Szintillationszähler zum Einsatz (Adams 1997). Durch den Vergleich der Strahlenabschwächung in Knochen und Weichteilgewebe mit der Strahlenabschwächung im Weichteilgewebe war es möglich, den Knochenmineralgehalt zu berechnen (Mazess et al. 1988). Dabei wurde die zu messende Extremität zur Korrektur des überlagernden Weichteilgewebes innerhalb eines Wasserbades gemessen (Adams 1997). Die Single-Energy-X-Ray-Absorptiometry (SXA) als Weiterentwicklung verwendete als Strahlenquelle eine Röntgenröhre, wodurch eine höhere Präzision, verbesserte räumliche Auflösung und verkürzte Messdauer erreicht wurden (Kelly et al. 1994). Mit beiden Methoden war es möglich, quantitative Aussagen

zum Knochenmineralgehalt zu treffen, wobei jedoch als Messorte lediglich periphere Skelettanteile wie distaler Radius und Calcaneus dienen (Blake et al. 2009).

Die ebenfalls in den 1960er Jahren entwickelte Dual-Photon-Absorptiometrie ermöglichte erstmals Knochendichtemessungen an klinisch relevanten Körperregionen wie Schenkelhals und Wirbelsäule (Dunn et al. 1980). Dabei wurden sich die Eigenschaften des  $\gamma$ -Strahlers Gadolinium ( $^{153}\text{GD}$ ) zu Eigen gemacht, das Photonen sowohl mit 44 keV als auch mit 100 keV aussendet, wodurch eine simultane Messung der  $\gamma$ -Strahlung auf zwei unterschiedlichen Energieniveaus ermöglicht wird. Dadurch wird eine Korrektur des Weichteil- und Fettgewebes ohne Wasserbad möglich. Eine Limitation dieser Technik bestand allerdings darin, dass es aufgrund der relativ langen Messzeit von ca. 30 min zu Messgenauigkeitsfehlern (*siehe Kap. 2.5*) von 2-4 % kam (Adams 1997).

**Tab. 1:** Effektive Strahlendosen der verschiedenen osteodensitometrischen Verfahren (Adams 2009; Damilakis et al. 2010; Link 2012)

<b>Verfahren</b>	<b>effektive Strahlendosis (<math>\mu\text{Sv}</math>)</b>
DXA (LWS)	5-20 $\mu\text{Sv}$
3D QCT (LWS)	1500 $\mu\text{Sv}$
HR QCT	3000 $\mu\text{Sv}$
pQCT (Radius)	<10 $\mu\text{Sv}$
CT-Abdomen	8000 $\mu\text{Sv}$
Röntgen Thorax p.a.	20 $\mu\text{Sv}$
Natürliche Strahlenbelastung/Jahr	2400 $\mu\text{Sv}$

LWS = Lendenwirbelsäule;  $\mu\text{Sv}$  = effektive Strahlendosis in Mikro-Sievert

### 2.3 Quantitative Computertomographie (QCT)

Ende der 1970er Jahre wurde erstmals die Computertomographie im Rahmen von osteodensitometrischen Messungen eingesetzt (Prevrhal et al. 1999). Die Computertomographie nutzt Röntgenstrahlung, um schließlich ein digitales Bild zu erzeugen, das auf dem Absorptionskoeffizienten  $\mu$  desjenigen Gewebes basiert, welches der Röntgenstrahl durchdringt. Die in der Klinik eingesetzten Computertomographen sind Entsprechend der Abschwächung des Röntgenstrahls durch Wasser kalibriert. Diese Abschwächung lässt sich in relativen Dichtewerten (Hounsfield-Einheiten [HE]) angeben, wobei die relative Dichte von Wasser bei 0 HE festgesetzt wurde. Bereiche mit

einer hohen physikalischen Dichte, z.B. Knochen, absorbieren mehr Röntgenstrahlung, weisen höhere Hounsfield-Einheiten auf und imponieren dadurch im rekonstruierten Bild deutlich heller. Um diese Hounsfield-Einheiten in Knochendichtewerte ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ) zu transformieren, ist der Einsatz von Kalibrierungsphantomen notwendig (Engelke et al. 2008; Oei et al. 2016). Diese bestehen je nach Hersteller aus einem oder mehreren soliden Wasser- und Hydroxylapatit-äquivalenten Anteilen (Felsenberg et al. 1999) und werden bei der Untersuchung direkt unter den Patienten gelegt, wobei ein dazwischen gelagertes Gelkissen Lufteinschlüsse zwischen Patient und Kalibrierungsphantom minimiert (Adams 2009). Dabei sind die typischen Messorte für die QCT meistens drei oder vier Wirbelkörper aus dem thorakolumbalen Bereich zwischen Th 12 und L4, wobei es vermehrt nur noch zur Messung von zwei Wirbelkörpern kommt, um die Strahlenbelastung zu minimieren (Engelke et al. 2008).

Mit der quantitativen Computertomographie können prinzipiell folgende Parameter berechnet werden:

- **$BMD_{\text{trab}}$**  (in  $\text{mg}/\text{cm}^3$ ): trabekuläre Knochenmineraldichte
- **$BMD_{\text{cort}}$**  bzw.  **$CORT$**  (in  $\text{mg}/\text{cm}^3$ ): kortikale Knochenmineraldichte
- **$T$ -Score**: Knochenmineraldichte bezogen auf ein Referenzkollektiv gleichen Geschlechts im Alter 20 – 30 Jahre
- **$Z$ -Score**: Knochenmineraldichte bezogen auf ein Referenzkollektiv gleichen Geschlechts im gleichen Alter
- Die Fläche ( **$AREA$**  in  $\text{cm}^2$ ) der Grund- und Deckplatten kann je nach Software manuell berechnet werden

Die quantitative Computertomographie weist diverse Vorteile auf: Es können volumetrische Angaben über die Knochenstruktur getroffen werden, d.h. der BMD-Wert kann in  $\text{g}/\text{cm}^3$  angegeben werden, ohne dass dabei die Messungen durch degenerative Veränderungen im Bereich der Wirbelsäule oder der Aorta beeinflusst werden, wie es v.a. bei anterior-posterioren Messungen in der DXA vorkommt (Engelke et al. 2008; Engelke et al. 2009). Zudem werden die kortikale und trabekuläre Knochenstruktur separat gemessen. Da der trabekuläre Knochen eine höhere metabolische Aktivität als der kortikale Knochen aufweist, kann der trabekuläre BMD beispielsweise als Frühindikator eines Therapieerfolgs im Rahmen der Osteoporosetherapie fungieren (Genant et al. 2008; Link 2016). Auch zum Verständnis zur Ursache von Krankheiten, besonders im Fall der Osteoporose, kann diese separate Messung beitragen (Riggs et al. 2008).

Die Knochenmineraldichte erklärt nur zu 60 % bis 70 % die Fähigkeit des Knochens, einer bestimmten Last zu widerstehen (Njeh et al. 1997; Issever et al. 2009). Daher besteht ein weiterer Vorteil darin, dass neben der Knochenmineraldichte auch Aussagen zur Geometrie, Form und Struktur des Knochens getroffen werden können (Engelke et al. 2008; Oei et al. 2016). Durch die `finite-element-analysis` (FEM) ist es inzwischen auch in-vivo möglich, die `strength` und `stiffness` des Knochens zu analysieren (Adams 2009; Zhang et al. 2017). MD-CT (multi detector Computertomographie) erreichen lediglich eine räumliche Auflösung von ca. 100-300  $\mu\text{m}$ . Neuere CT-Technologien wie Spiral- und Multidetektor-CT ermöglichen es zudem, in sehr kurzer Scannzeit sowohl zentrale Skelettanteile wie Wirbelsäule und Schenkelhals als auch periphere Skelettanteile wie Radius und Calcaneus zu messen und auszuwerten (Adams 2009).

Die periphere quantitative Computertomographie (pQCT) wurde entwickelt, um den Knochenmineralgehalt und die Knochenmorphologie an peripheren Knochen (Radius, Tibia) zu messen, wobei die Knochenstruktur am peripheren Skelett zum großen Teil aus kortikalem Knochen besteht, so dass Veränderungen bei zentralen Messungen (Wirbelsäule, Schenkelhals) schlechter erfasst werden. Vorteile bestehen darin, dass pQCT-Gerätschaften wesentlich günstiger, kleiner und damit mobiler als Ganzkörper-CT's sind (Engelke et al. 2009). Insbesondere durch Entwicklung der HR-pQCT konnte gezeigt werden, dass durch Messungen an Tibia und Radius auch Rückschlüsse hinsichtlich einer Frakturrisikoeinschätzung für beispielsweise die Wirbelsäule gezogen werden können (Oei et al. 2016).

Ein Nachteil der quantitativen Computertomographie ist, dass Präzisionsfehler systematisch auftreten und für die Differenz zwischen den in der QCT gemessenen Knochendichtewerten und den physikalisch korrekten Werten verantwortlich sind. Verursacht v.a. durch Fettfehler durch das Knochenmarksfett und Partialvolumeneffekte betragen die Präzisionsfehler zwischen 5 % und 15 %. Die Effekte durch Knochenmarksfett können durch dual-energy CT-Technik reduziert werden, allerdings konnte sich diese Technik aufgrund höherer Strahlendosis und verlängerter Scanzzeit nicht durchsetzen (Laval-Jeantet et al. 1986; Adams 2009).

Ein weiterer Nachteil ist die im Vergleich zur DXA höhere Strahlendosis (*siehe Tab. 1*). Bei einer QCT-Messung an der Wirbelsäule mit einem MD-CT beträgt die effektive Strahlendosis ca. 1,5 mSv, in high-resolution Technik 3 mSv. Die in der DXA gemessenen Strahlendosen sind dagegen mit 0,005 – 0,013 mSv wesentlich niedriger.

Einzig die pQCT-Messungen weisen mit  $< 10 \mu\text{Sv}$  ähnlich niedrige Werte auf. Weiterhin wirkt sich nachteilig auf diese osteodensitometrische Methode aus, dass es im derzeitigen klinischen Alltag sehr schwierig ist, Zeit und ausgebildetes Personal zu finden, um solche quantitativen Messungen vorzunehmen und anschließend auszuwerten. Auch das Wissen und der entsprechende Nutzen von QCT-Softwareprogrammen scheinen noch nicht ausreichend vorhanden.

T-Scores sind nicht mit den aus der DXA gewonnenen T-Scores zu vergleichen (Cann 2004; Khoo et al. 2009), so dass mit der QCT keine Diagnose einer Osteoporose entsprechend der WHO-Definition aus dem Jahr 1994 möglich ist (Faulkner et al. 1999; Adams 2009). Jedoch gibt es durch das American College of Radiology den Versuch einer Definition anhand des trabekulären BMD-Wertes (siehe Kap. 2.1).

### **2.4 Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometry (DXA)**

Die ersten kommerziell verfügbaren DXA-Geräte wurden 1987 als direkter Nachfolger der Dual-Photon-Absorptiometry eingeführt (Genant et al. 1996; Adams 1997). Dadurch war es erstmals möglich Knochendichtemessungen auch in zentralen Regionen wie Wirbelsäule und Schenkelhals klinisch vorzunehmen. Die physikalischen Eigenschaften der DXA sind denen der DPA sehr ähnlich, wobei allerdings das Gadolinium als Photonenquelle durch Röntgenröhren ersetzt wurde (Nelson et al. 1991). Dabei ist die Nutzung von Röntgenstrahlung mit zwei unterschiedlichen Energieniveaus ein wichtiger Bestandteil der Dual-Energy-X-Ray Technik. Die Höhe der Energieniveaus ist so gewählt, dass eine optimale Differenzierung zwischen mineralisierten Knochenanteilen und Weichteilkomponenten (Muskel, Wasser, Fett) gewährleistet wird, wobei der niederenergetische Anteil (ca. 40 keV) die verschiedenen Bestandteile des Weichteilgewebes (Muskel, Fett, Wasser) detektiert, während der hochenergetische Anteil (ca. 70 keV) den Knochen erfasst. Dabei gibt es diverse Systeme und Techniken, um Röntgenstrahlen mit zwei unterschiedlichen Energieniveaus zu produzieren. Die Firma „Hologic“ aus den USA beispielsweise nutzt ein System, in dem die Röntgenröhrenspannung mit einer Frequenz 60/s von 70 kV auf 140 kV wechselt. Hierbei ist das Kalibrierungsphantom unterhalb des Patiententisches auf einer Platte befestigt, die synchron zu den Röntgenpulsationen rotiert. DXA-Geräte der Firma General Electrics (GE) vom Typ Lunar, die auch in der vorliegenden Studie verwendet wurden, nutzen die Kombination aus einer konstanten Röntgenröhrenspannung und speziellen Filtern (K-

edge Filter) mit einem bestimmten energiespezifischen Absorptionsverhalten, um die Röntgenstrahlung in einen hochenergetischen (70 keV) und niederenergetischen (40 keV) Anteil aufzuteilen (Kellie 1992, Felsenberg et al. 1999; Adams 1997).

Jedes Gewebe wird durch einen bestimmten Absorptionskoeffizienten charakterisiert. Die DXA ermöglicht durch die Absorption von Röntgenstrahlen durch das zu untersuchende Objekt die Bestimmung der Dichte bzw. Masse dieses Objekts. Das Prinzip beruht auf dem Schwächungsgesetz, das wie folgt definiert wird:

$$I = I_0 * e^{-\mu(A) \times d(A) - \mu(B) \times d(B)}$$

- I:** Ausgangsintensität
- I<sub>0</sub>:** Eingangsintensität
- e:** 2,718 (Basis der natürlichen Logarithmen)
- μ:** Absorptionskoeffizient
- d:** Dicke der absorbierenden Schicht
- A:** Absorbermaterial A
- B:** Absorbermaterial B

Zur Umrechnung in Dichtewerte wird ein zwischen Röntgenquelle und Detektor fest montiertes Kalibrierungsphantom verwendet, in welches (zur Imitation von Knochen, Fett und Muskel) Hydroxylapatit, Plexiglas und Wasser verarbeitet sind. Zusätzlich werden die DXA-Geräte der Firma GE täglichen Qualitätskontrollen unterzogen, so dass die Geräte mit Hilfe eines Dreikammer-Standardblocks, der Knochengewebe mit bekannter Knochendichte simuliert, geeicht werden.

Mit der Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometry können folgende Parameter bestimmt werden:

- **BMD<sub>areal</sub>** (in mg/cm<sup>2</sup>): integrale (trabekuläre und kortikale) Knochenmineraldichte
- **BMC<sub>areal</sub>** (in mg): integraler (trabekulärer und kortikaler) Knochenmineralgehalt
- **T-Score**: Knochenmineraldichte bezogen auf ein Referenzkollektiv gleichen Geschlechts im Alter 20 – 30 Jahre
- **Z-Score**: Knochenmineraldichte bezogen auf ein Referenzkollektiv gleichen Geschlechts im gleichen Alter
- **AREA** (in cm<sup>2</sup>): Fläche der Grund- und Deckplatten

Ein Hauptvorteil der DXA ist der allgemein anerkannte Konsens, dass die am Schenkelhals, Wirbelsäule und distalen Radius gemessenen BMD-Werte nach der WHO-Definition für Osteoporose aus dem Jahr 1994 interpretiert werden können. Faulkner et al. haben 1999 in einer Studie nachgewiesen, dass die WHO-Definition für Osteoporose anhand von T-Scores nicht für andere osteodensitometrische Verfahren angewandt werden darf.

Auch die von der World Health Organization (WHO) mit der Unterstützung von Prof. Dr. John A. Kanis von der Universität Sheffield (GB) entwickelte Internetplattform zur Risikoberechnung einer osteoporotisch bedingten Schenkelhalsfraktur bzw. einer „major osteoporotic“ Fraktur (Wirbelsäule, Unterarm, proximaler Humerus) unter dem Namen FRAX<sup>®</sup> (Fracture Risk Assessment Tool) aus dem Jahr 2008 wurde ausschließlich auf die Knochendichtemessung durch Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometry ausgelegt. In der großangelegten OPUS-Studie aus dem Jahr 2013 mit einem Beobachtungszeitraum über 6 Jahre konnte schließlich auch nachgewiesen werden, dass das FRAX-Assessment Tool Wirbelkörperfrakturen und „major osteoporotic fractures“ vorhersagen kann (Briot et al. 2013). In diesem Tool werden dabei neben dem BMD-Wert im Bereich des Schenkelhalses auch andere Risikofaktoren berücksichtigt wie z.B. das Alter.

Bereits Studien Ende der 1980er Jahre konnten zeigen, dass Knochendichtewerte immer in Relation zum Alter betrachtet werden sollten (Hui 1988). Eine von Kanis et al. 2001 in Malmö, Schweden, durchgeführte Studie bestätigte, dass Patienten mit einem T-Score zwischen -1 und -2,5 SD ansteigend je nach Alter ein 10-Jahres Risiko von 2,1 % bis 10,9 % für eine Wirbelkörperfraktur aufweisen. Zusätzlich zum Alter werden auch andere Risikofaktoren wie Gewicht, Körpergröße, bekannte Frakturen und Ähnliches (siehe Abb. 1) zur Risikoberechnung hinzugezogen (Kanis et al. 2010). Die US-amerikanische „National Bone Health Alliance“ geht in ihrem Positionspapier aus dem Jahr 2014 inzwischen so weit, dass alleine anhand des „FRAX“ Risikotools und bestimmter Wahrscheinlichkeit für ein Frakturrisiko die Diagnose einer Osteoporose gestellt werden sollte (Siris et al 2014). Wie erwähnt bezieht sich das aktuelle Modell für die Risikoeinschätzung lediglich auf den BMD-Wert im Bereich des Schenkelhalses. Eine neue Studie untersuchte bei über 3.500 Patienten im Alter > 60 Jahre zusätzlich zum BMD-Wert am Schenkelhals auch den BMD-Wert an der Lendenwirbelsäule. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass insbesondere bei Frauen bei normal oder osteopenischem BMD-Wert im Bereich des Schenkelhalses, jedoch T-Score < -2,5 im

Bereich der Lendenwirbelsäule ein 10 – 13 % höheres Frakturrisiko besteht. Es wird daher empfohlen, dass zumindest bei älteren Frauen der lumbale BMD-Wert ebenfalls in die Risikokalkulation einhergeht (Alarkawi et al. 2016).

**Abb. 1:** FRAX® (WHO Fracture Risk Assessment Tool): Darstellung der Risikoberechnung einer 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für eine osteoporotische Fraktur an Wirbelsäule, Schenkelhals, Unterarm, proximaler Humerus. Für die Risikoberechnung werden neben dem T-Score auch weitere Risikofaktoren hinzugezogen.

The screenshot shows the FRAX® web application interface. At the top, it indicates the country as 'Deutschland' and has a field for 'Name / ID:'. A link 'Mehr zu den Risikofaktoren' is visible. The main section is titled 'Fragebogen:' and contains 12 questions. Questions 1-9 are on the left, and 10-12 are on the right. A 'T-Score' dropdown menu is set to '-2.7'. Below the questions are 'Löschen' and 'Rechnen' buttons. A red summary box displays 'BMI: 26.2' and 'Die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit einer Fraktur (%) mit BMD'. It contains a table with two rows: 'Major osteoporotic' with a value of '19' and 'Hip fracture' with a value of '7.3'. Below the summary box, there is a note: 'Wenn Sie einen TBS Wert haben, klicken Sie bitte hier:' followed by a 'Passen Sie mit TBS' button.

Land: **Deutschland** Name / ID:  [Mehr zu den Risikofaktoren](#)

**Fragebogen:**

1. Alter (zwischen 40 und 90 Jahren) oder Geburtsdatum  
 Alter:  Geburtsdatum: J:  M:  T:

2. Geschlecht  Männlich  Weiblich

3. Gewicht (kg)

4. Körpergröße (cm)

5. Vorausgehende Fraktur  Nein  Ja

6. Hüftfraktur eines Elternteils  Nein  Ja

7. Gegenwärtiges Rauchen  Nein  Ja

8. Glukokortikosteroide  Nein  Ja

9. Rheumatoide Arthritis  Nein  Ja

10. Sekundäre Osteoporose  Nein  Ja

11. Alkohol 3 und mehr Einheiten/Tag  Nein  Ja

12. Knochenmineraldichte (KMD)  
 T-Score

**BMI: 26.2**  
 Die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit einer Fraktur (%)

mit BMD	
Major osteoporotic	<b>19</b>
Hip fracture	<b>7.3</b>

Wenn Sie einen TBS Wert haben, klicken Sie bitte hier:

Ein wichtiger klinischer Vorteil der DXA-Messungen im Vergleich zu anderen osteodensitometrischen Verfahren besteht darin, dass viele Studien vorliegen, die die individuelle Frakturrisikoeinschätzung durch die Messung der Knochenmineraldichte (BMD-Werte) belegen (Marshall et al. 1996; Stone et al. 2003; Johnell et al. 2005; Blake et al. 2009). Marshall et al. konnten 1996 zusätzlich zeigen, dass BMD-Messungen in der DXA die gleiche Vorhersagekraft für Frakturen haben wie Blutdruckmessungen für das Ereignis eines Schlaganfalls und sogar eine bessere Vorhersagekraft als Serum-Cholesterinwerte für KHK.

Weitere Vorteile der DXA-Messung sind die kurze Messzeit (ca. 30 sec), gute Präzision (siehe Kap. 2.5), sehr niedrige Strahlendosis (siehe Tab. 1) und problemloses Set-up für die Patienten, die sich sowohl für ap- als auch laterale Messungen in

Rückenlage mit gebeugten Hüften und Knien auf dem Untersuchungstisch befinden (Blake 2009).

Die DXA-Technik weist allerdings auch einige Fehlerquellen auf. Da es sich hierbei um ein Summationsbild handelt, fließen alle Strukturen, die sich im Strahlengang befinden und einen Mineralanteil aufweisen, in die Berechnung des BMD-Wertes mit ein. Diese Problematik trifft v.a. auf die anterior-posterioren Messungen zu, da sich besonders bei älteren Patienten im Strahlengang mineralisierte Strukturen befinden, beispielsweise Aortenkalk, degenerative Veränderungen an den Bandscheiben, Spondylophyten und Ähnliches. Daher kann eine Beurteilung dieses Patientengutes schwierig werden (Franck et al. 1995; Link 2016). Auch andere Ursachen wie Wirbelfrakturen, Morbus Paget, Knochenmetastasen und Hämangiome können Einfluss auf den BMD-Wert haben.

Um dieser Problematik vorzubeugen, wurden die lateralen DXA-Messungen eingeführt. In der Anfangszeit der DXA-Technik war der Röntgenbogen noch fixiert, so dass die Patienten in Seitenlage gemessen werden mussten, was Auswirkungen auf die Präzision hatte. Diese konnte im Laufe der Zeit durch den Einsatz von mobilen C-Bögen verbessert werden (Blake et al. 1994). Da als typische Messpunkte die Wirbelkörper Th 12 – L4 genutzt werden, kommt es auch in lateralen Messungen zu Überlagerungen durch knöcherne Strukturen. Th 12, L1 und L2 sind durch Rippen überlagert, L4 durch das Darmbein, so dass häufig nur der Lendenwirbelkörper L3 überlagerungsfrei für Messungen genutzt werden kann (Del Rio et al. 1995; Adams 1997). Durch den längeren Weg der Strahlung durch die Weichteile kommt es bei lateralen Messungen zu einer erhöhten Strahlungsschwächung, was eine deutlich schlechtere Konturdetektion und dadurch auch eine verschlechterte Reproduzierbarkeit bedingt (Felsenberg et al. 1999).

Durch die Zweispektrenmethode können Knochen und Weichteilgewebe unterschieden werden. Die Weichteilverteilung ist jedoch inhomogen und stellt damit eine Fehlerquelle dar, die in der Literatur als „Fettfehler“ der in-situ DXA-Messung beschrieben wird. Dabei beruht der Fehler darauf, dass während der Messung Weichteilgewebe direkt neben dem zu analysierenden Knochen als Referenz betrachtet wird und auf das restliche Weichteilgewebe, das sich im Strahlengang befindet, übertragen wird. Dadurch treten Abweichungen bis zu 30 % auf (Svendsen et al. 1995, Millikan et al. 1996, Felsenberg et al. 1999)

Weiterhin berücksichtigt die DXA als planar messendes System (in  $\text{mg}/\text{cm}^2$ ) bei der Berechnung des BMD lediglich die Fläche. Dadurch kommt es zu einer weiteren Fehlerquelle, da die „Tiefe“ (Ausdehnung des Knochens entlang des Strahlengangs) nicht

berücksichtigt wird. Daher absorbiert der Knochen mit der größeren „Tiefe“ bei gleicher volumetrischer Dichte einen größeren Strahlenanteil. Dies bedingt Fehleinschätzungen im Sinne einer Überbewertung der Knochendichte bei größeren Personen bzw. einer Unterschätzung der Knochendichte bei kleineren Personen (Gilsanz et al. 1995; Lochmüller et al. 2000; Link 2016).

Wie bereits in Kapitel 2.3 erwähnt, besteht ein großer Nachteil des DXA-Verfahrens darin, dass nur eine integrale Knochendichte, also trabekulärer und kortikaler Knochen zusammen, gemessen werden kann (Engelke et al. 2008). Daher können trabekuläre Veränderungen, die durch erhöhte metabolische Aktivität charakterisiert sind und frühzeitig auftreten, schwieriger detektiert werden. Neueste Entwicklungen versuchen diesem Problem jedoch entgegenzuwirken. So wurde im Rahmen der DXA-Untersuchung durch Anwendung spezieller Programme der `trabecular bone score` (TBS) entwickelt, der über ein spezielles Scoringssystem Möglichkeiten der Informationsgewinnung über die Mikroarchitektur und somit trabekuläre Knochenstruktur geben kann. Dabei korrelieren höhere TBS-Werte mit einer besseren skelettalen Mikroarchitektur (Oei et al., 2016; Silva et al., 2014). Neuere Studien zeigen, dass die Kombination des `trabecular bone scores` mit Risikotools wie z.B. dem `FRAX` zu einer womöglich besseren Frakturrisikoeinschätzung führen können (McCloskey et al. 2016).

### 2.5 Prüfung der Präzision und Genauigkeit osteodensitometrischer Messverfahren

Wie bereits in Kapitel 2.1 erwähnt, beträgt die jährliche Verlustrate der Knochenmineraldichte nach Erreichen der „peak bone mass“ ca. 1 % pro Jahr, zu Beginn der Menopause teilweise bis 5 % jährlich. Daher ist es für die Detektion von kleinsten Veränderungen der Knochendichte wichtig, dass osteodensitometrische Verfahren eine hohe Präzision und Genauigkeit/Reproduzierbarkeit aufweisen (Glüer et al. 1995).

Wichtig hierbei ist die Definition einiger Begriffe (Engelke 2006):

→ **Trueness/Accuracy** (Präzision): *Die Präzision beschreibt, wie klein die maximalen Abweichungen voneinander unabhängiger Ermittlungsergebnisse sind, welche gewonnen werden, indem der Prüfer ein festgelegtes Ermittlungsverfahren mehrfach unter vorgegebenen Bedingungen anwendet.*

Dabei wird die Präzision üblicherweise als „accuracy error“ (Präzisionsfehler) oder relative „bias“ angegeben:

$$\text{relative bias} [\%] = \frac{x_n - \mu}{\mu} \times 100$$

$x_n$  = Ergebnis jeder einzelnen Messung

$\mu$  = arithmetischer Mittelwert aller Einzelmessungen

→ **Precision** (Genauigkeit): *Die Genauigkeit oder Reproduzierbarkeit ist definiert als Ausmaß der Übereinstimmung zwischen unabhängigen Testergebnissen, die unter festgelegten Bedingungen gewonnen wurden.*

Die Genauigkeit eines Verfahrens wird als „precision error“ angegeben, also als Genauigkeitsfehler, womit die Ungenauigkeit eines Verfahrens gemeint ist. Dabei handelt es sich um den Variationskoeffizienten (VK):

$$\text{VK} [\%] = \frac{\sigma}{\mu} \times 100$$

$\sigma$  = Standardabweichung

$\mu$  = arithmetischer Mittelwert aller Einzelmessungen

Entscheidend bei der Kalkulation der Genauigkeit ist die Anzahl der Messungen an einem Objekt bzw. die Anzahl der messenden Objekte selber. Glüer et al. berechneten, dass für eine exakte Kalkulation der Genauigkeit mit einem hinreichend kleinen Konfidenzintervall mindestens 27 Objekte zweimal, 14 Objekte dreimal oder sieben Objekte viermal gemessen werden sollten. In ihrem technischen Bericht über die Qualitätskontrolle in der DXA aus 2014 empfehlen Kim und Yang die Messung von 30 Objekten zweimal oder 15 Objekten dreimal.

Durch die Berechnung des „root-mean-square“ (RMS), der dem quadratischen Mittelwert entspricht, lassen sich Präzision und Genauigkeit noch exakter darstellen, da Ausreißerwerte durch ihre Quadrierung an Bedeutung gewinnen. Die Bestimmung der mittleren quadratischen Abweichung (MSD) und der „root-mean-square-deviation“ (RMSD), die der Varianz und der Standardabweichung entsprechen, welche durch den arithmetischen Mittelwert errechnet werden, erlaubt wichtige Analysen insbesondere hinsichtlich der Genauigkeit/Reproduzierbarkeit. Durchschnittswerte für Variationskoeffizienten verschiedener Testreihen sollten grundsätzlich auf der Berechnung der „root-mean-square-deviation“ und dem „root-mean-square coefficient of

variation“ basieren, wodurch Überschätzungen der Genauigkeit von bis zu 25 % vermieden werden können. Dabei kann man auf eben diese schließen, wenn RMS, MSD und RMSD möglichst ähnliche Werte aufweisen wie arithmetischer Mittelwert, Varianz und Standardabweichung (Glüer et al. 1995, Bonnicksen et al. 2001).

### Wichtige Formeln:

$$RMS = \sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{x_i^2}{n}} = \mu_q$$

$$MSD = \sum_{i=1}^n \frac{(x_i - \mu_q)^2}{n} \approx \sigma^2 \approx \text{Varianz}$$

$$RMSD = \sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{(x_i - \mu_q)^2}{n}} \approx \sigma \approx \text{Standardabweichung}$$

$x_i$  = Einzelmessungen

$\mu_q$  = Quadratischer Mittelwert

$n$  = Anzahl der Einzelmessungen

### 2.6 Biomechanische Testung

Die biomechanische Testung an einzelnen Wirbelkörpern oder Wirbelkörpersegmenten ermöglicht den Vergleich von osteodensitometrischen Verfahren. Dabei werden Versagenslasten (in Newton [N]) und Versagensspannungen (in N/cm<sup>2</sup>) mit den Knochendichteparametern verglichen (Hayes und Bouxsein 1997, Myers und Wilson 1997).

Die Testungen wurden an verschiedenen Arten von Wirbelsäulenpräparaten durchgeführt. Im Vergleich zur in-vivo Situation haben sich dabei im Rahmen von biomechanischen Testungen funktionelle Wirbelsäulensegmenten mit angrenzenden Grund – und Deckplatten, Zwischenwirbelscheiben, Wirbelkörpern und Bändern unter der Testung einzelner Wirbel oder von planparallelen Scheiben überlegen gezeigt (Cody et al. 1991, Moro et al. 1995). Grundlage dieses Versuchsaufbaus ist der Vergleich von Versagenslasten. Eine Limitation der biomechanischen Daten besteht allerdings darin, dass sich in-vivo die auf einen Knochen auswirkenden Lasten, beispielsweise durch einen Sturz, zwischen den Individuen unterscheiden, wobei hier v.a. auch die

Körpergröße und das Körpergewicht eine große Rolle spielen (Hayes und Bouxsein 1997).

Grundsätzliches Ziel der mechanischen Testung ist die experimentelle Bestimmung der Versagenslast eines Wirbelsäulensegments durch einen Kompressionsversuch. Dabei erfolgt eine Kraftereinleitung in vertikaler Richtung mit definierter Geschwindigkeit bis zum Erreichen der Versagenslast.

### **3. Fragestellung**

Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Genauigkeit der beiden osteodensitometrischen Messmethoden Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) und quantitative Computertomographie (QCT) anhand von ex-vivo Knochendichtemessungen an osteoporotischen Wirbelsäulenpräparaten ohne posteriore Elemente und umgebendes Weichteilgewebe. Zudem sollte untersucht werden, welche dieser Methoden eine höhere Vorhersagekraft hinsichtlich mechanischen Versagens thorakolumbalen Wirbelkörper aufweist.

#### **Wir stellen folgende konkreten Fragen:**

1. Mit welcher Präzision und Genauigkeit lassen sich ex-situ Messungen an osteoporotischen Wirbelsäulenpräparaten in der DXA und in der quantitativen Computertomographie (4-Zeiler CT und 64-Zeiler CT) reproduzieren?
2. Inwieweit können die unterschiedlichen Knochendichteparameter (trabekulärer/kortikaler BMD, BMC, T-Score) der jeweiligen osteodensitometrischen Messmethoden miteinander verglichen werden?
3. Wie hoch ist die Korrelation der verschiedenen Knochendichteparameter (trabekulärer/kortikaler BMD, BMC) der einzelnen Messmethoden (DXA, 4-Zeiler CT, 64-Zeiler CT) mit bekannten Versagenslasten und Versagensspannungen aus dem axialen Kompressionsversuch? Können die unterschiedlichen osteodensitometrischen Messverfahren (DXA, 4-Zeiler CT, 64-Zeiler CT) auch retrospektiv, nach biomechanisch induzierter Frakturierung die biomechanische Kompetenz abschätzen?

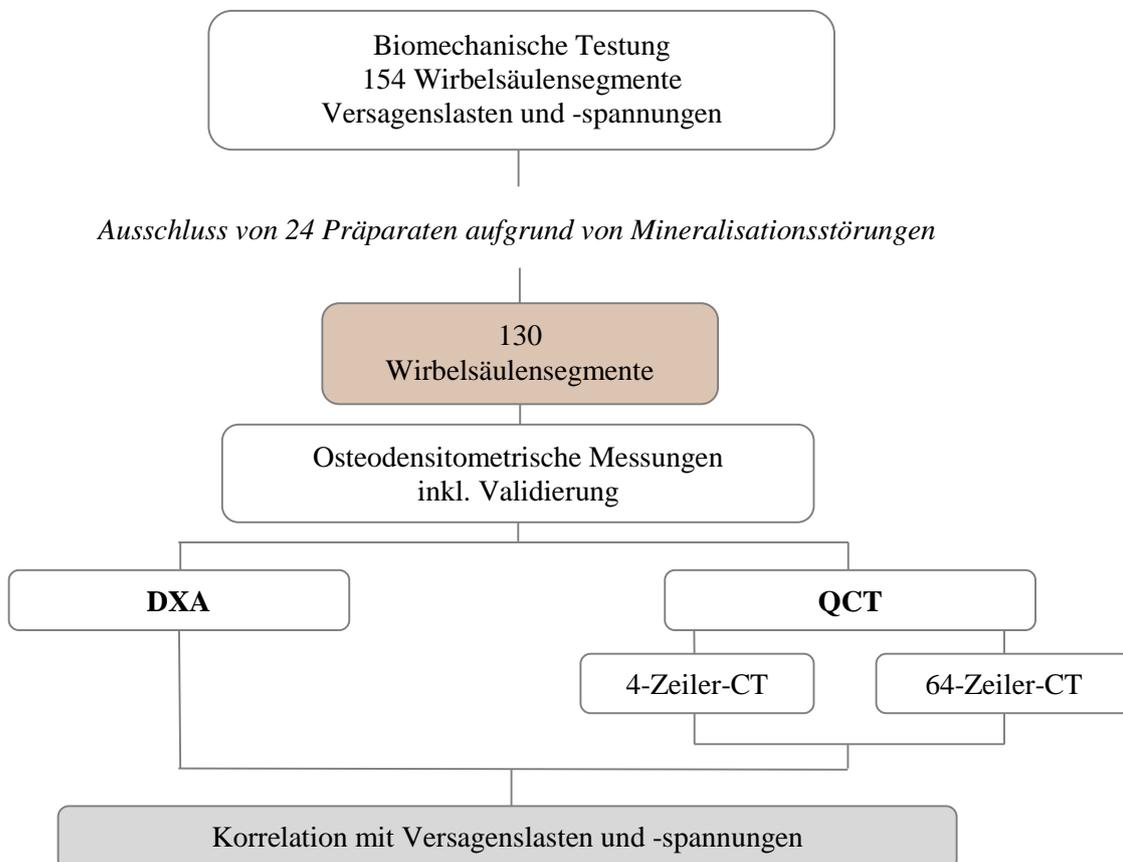
## 4. Material und Methoden

### 4.1 Versuchsaufbau

Im Rahmen einer früheren Studie wurden 154 Wirbelsäulensegmente von Leichen mittels axialer Kompression an einer Materialprüfmaschine frakturiert, dabei wurden Versagenslasten und –spannungen ermittelt. Die Präparate mit den dazugehörigen Daten wurden uns nach Abschluss der Versuchsreihe freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Zunächst wurden die Präparate konventionell-radiologisch geröntgt (*siehe Kap. 4.4*), dabei wurde auf Frakturlokalisierung und Mineralisationsstörungen geachtet. Aufgrund dieser wurden einzelne Präparate ausgeschlossen, sodass sich ein Studienkollektiv von 130 Präparaten ergab. Anschließend wurde an diesen Präparaten die Knochendichte mittels Dual-Energy-X-ray-Absorptiometry (DXA) (*siehe Kap. 4.6*) und quantitativer Computertomographie (QCT; 4-Zeiler-CT und 64-Zeiler-CT) (*siehe Kap. 4.7*) ermittelt. Gleichzeitig erfolgte dabei eine Validierung der Messmethoden anhand von wiederholten Messungen an zufällig ausgewählten Präparaten. Schließlich wurden Korrelationen zu Knochendichtewerten und dazugehörigen Versagenslasten und –spannungen erstellt.

**Abb. 2:** Schematischer Versuchsaufbau



### 4.2 Untersuchungsgut

Die vorliegende Studie wurde an 154 formalinfixierten Lendenwirbelsäulensegmenten durchgeführt. Diese wurden von der Anatomischen Anstalt der Ludwig-Maximilians-Universität München zur Verfügung gestellt. Voraussetzung für die Verwendung der Wirbelsäulenpräparate war die schriftliche Einwilligung der betroffenen Personen einige Jahre vor dem Tod zur Bereitstellung des Leichnams für wissenschaftliche Zwecke. Größe, Gewicht, Geschlecht und Alter waren bekannt. Weitere Informationen, beispielsweise die medizinische Vorgeschichte und Todesursache, waren unbekannt.

Die Wirbelsäulenpräparate bestanden aus den anterioren Anteilen des thorakolumbalen Übergangs Th11 bis L1, jeweils bestehend aus den Wirbelkörpern, den Zwischenwirbelscheiben (Disci intervertebrales) und den Ligg. longitudinalia ant. et post. (siehe Abb. 3). Die posterioren Anteile der Präparate, nämlich die Wirbelbögen mit Processi spinosi und Processi articulares transversi, wurden entfernt.

**Abb. 3:** Lendenwirbelsäulenpräparat, bestehend aus drei Wirbelkörpern, Bandscheibenfach, Bandapparat und Markierung. Posteriore Anteile wurden mit einer oszillierenden Säge entfernt.



Die Wirbelsäulensegmente wiesen jeweils Kompressionsfrakturen eines bzw. mehrerer Wirbelkörper auf, welche im Rahmen einer vorhergegangenen Studie zur Bestimmung von Versagenslasten (in Newton [N]) und Versagensspannungen [ $\text{N}/\text{cm}^2$ ] mittels biomechanischer Testung (siehe Kap. 4.3) erzielt wurden. Freundlicherweise standen uns diese Präparate und die erhobenen Daten zur weiteren Verwendung in dieser Studie zur Verfügung.

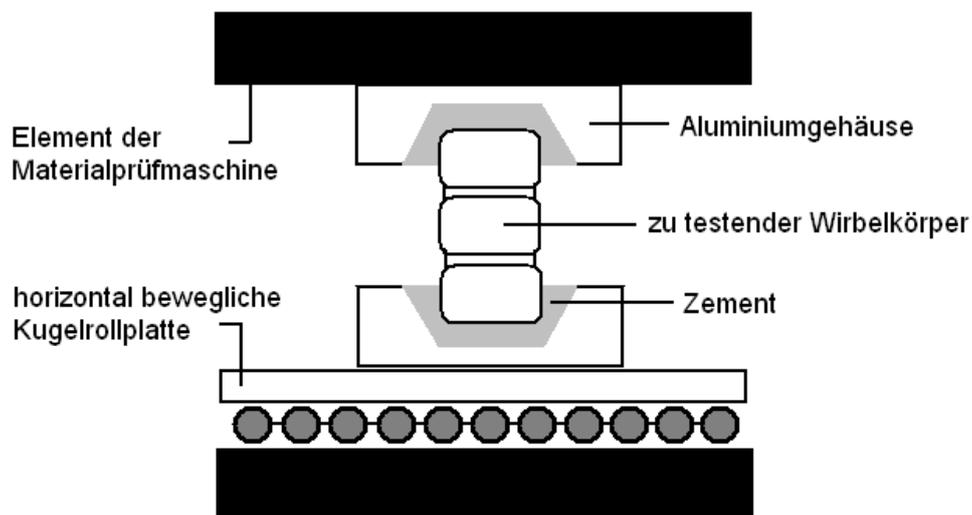
Nach fachärztlicher konventionell-radiologischer Begutachtung konnten aufgrund osteophytischer Anbauten oder anderer Mineralisationsstörungen insgesamt 24 Präparate aus dem Studiengut ausgeschlossen werden (siehe Kapitel 4.4), sodass letztendlich 130

Wirbelsäulenpräparate zur Verfügung standen. Bis zur Verwendung in unserer Studie und während der Studie fand eine Fixierung der Präparate in einer ca. 5-% Formalin-Lösung statt.

### 4.3 Biomechanische Testung

Die biomechanische Testung in der vorhergegangenen Studie wurde an einer Materialprüfmaschine der Firma Zwick (Zwick 1445, Ulm) durchgeführt. Dabei wurden die Präparate als funktionelle Einheit bestehend aus drei Wirbelkörpern, den Zwischenwirbelscheiben und dem dazugehörigen Bandapparat, jedoch ohne posteriore Anteile, getestet. Durch die Testung konnten Versagenslasten bestimmt werden. Die Versagensspannungen [in  $\text{N}/\text{cm}^2$ ] der Präparate wurden als Quotient aus Versagenslasten und den mittels 64-Zeiler-CT bestimmten Querschnittsflächen (AREA) der frakturierten Wirbelkörper berechnet (siehe Kap. 4.7.2).

**Abb. 4:** Versuchsaufbau: Wirbelsäulensegment eingebettet in einem Aluminiumgehäuse und fixiert mit Schnellzement auf einer horizontal frei beweglichen Rollkugelplatte.



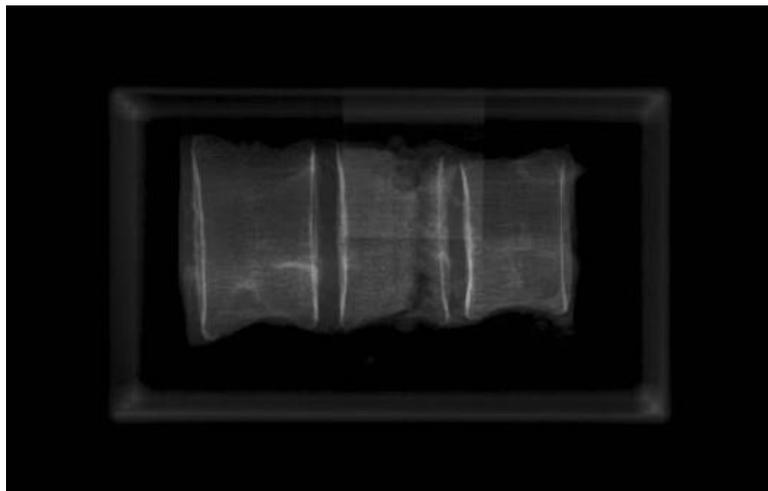
### 4.4 Konventionelles Röntgen

Alle 154 Präparate wurden in einem Röntgengerät der Firma Philips geröntgt. Im LWS-Programm wurden die anterior-posterioren Aufnahmen bei 81 kV und 250 mAs, die lateralen Aufnahmen bei 85 kV und 160 mAs durchgeführt. Als Tischhöhe wurden

jeweils 110 cm gewählt. Nach korrekter Positionierung der Wirbelkörper auf dem Röntgentisch wurde auf eine exakte Einblendung geachtet, um die Streustrahlung zu reduzieren und somit eine ideale Bildschärfe und Kontrast zu erreichen. Die Speicherfolienkassetten mit den Aufnahmen wurden durch einen ADC Compact Digitizer der Firma AGFA in digitale Signale umgewandelt und anschließend durch einen Facharzt radiologisch ausgewertet. Dabei wurde insbesondere auf die genaue Frakturlokalisierung geachtet, die eine Berücksichtigung der Knochendichtewerte von frakturierten Wirbelkörpern in der statistischen Auswertung erlaubte.

Außerdem wurden osteophytäre Anbauten, Malignome oder andere Mineralisationsstörungen identifiziert und Präparate mit solchen Störungen aus der Studie ausgeschlossen.

**Abb. 5:** Anterior-posteriore Röntgenaufnahme eines Wirbelsäulenpräparats. Die Fraktur ist in diesem Fall im mittleren Wirbelkörper lokalisiert.



### 4.5 Entlüftung in der Unterdruckkammer

Vor den anschließenden Knochendichtemessungen in der DXA und im QCT wurden die Präparate, die sich in einem Wasserbehälter befanden, jeweils 24 Stunden vor der Messung in einer Unterdruckkammer bei konstanten 50 mbar gelagert. Dies sollte die Lufteinschlüsse in den Wirbelkörpern minimieren, um die Messung von falsch niedrigen Knochendichtewerten zu unterbinden. Die Präparate wurden mitsamt Behältnis direkt vor der Messung der Unterdruckkammer entnommen und unverzüglich für die Messungen bereitgestellt.

### 4.6 DXA-Messungen

#### 4.6.1 Anterior-posteriore DXA-Messung ex-situ

Die anterior-posterioren DXA-Messungen wurden zu Beginn der Studie mit einem Osteodensometer Typ Lunar Prodigy der Firma General Electrics (GE Healthcare Lunar, Madison, Wisconsin 53718, USA) durchgeführt.

Als Scanmodus wurde der Standard-LWS Modus (Fast 3000; 3000 $\mu$ A, Quellenkollimator 1,68 mm, Auflösung 1.2 x 1,2 mm) entsprechend den üblichen in-vivo anterior-posterioren Messungen verwendet. Die Messzeit in diesem Modus betrug 30 Sekunden. Der Osteodensometer arbeitete mit einer Röntgenquelle, die bei einer konstanten Hochspannung von 76 kV und einer Vorfilterung (k-edge filter) den Röntgenstrahl in zwei Energiespektren (Gipfel bei 38 keV und 76 keV) aufteilte (*siehe Kap. 2.4*). Als Detektor verwendete der Lunar Prodigy Osteodensometer einen CZT (Cadmium Zink Tellurid) Detektor, der die empfangenen Signale umgehend in digitale Signale umwandelt.

Da es sich um eine ex-situ Messung handelte, wurde ein Konzept entwickelt, um eine Vergleichbarkeit mit in-situ Bedingungen herzustellen. Hierfür wurde ein Röntgen-durchlässiger Behälter (Maße: H=25cm, T=20cm, B=40cm) konstruiert, welcher durch Wasserfüllung den umgebenden Weichteilmantel (homogenes Weichteiläquivalent) der Wirbelsäule simulieren sollte. Das Wirbelsäulensegment wurde in anterior-posteriorer Position im Wasserbad frei schwebend einige Zentimeter über dem Boden des Behälters befestigt, um fehlerhafte Messungen zu minimieren (*siehe Abb. 6*).

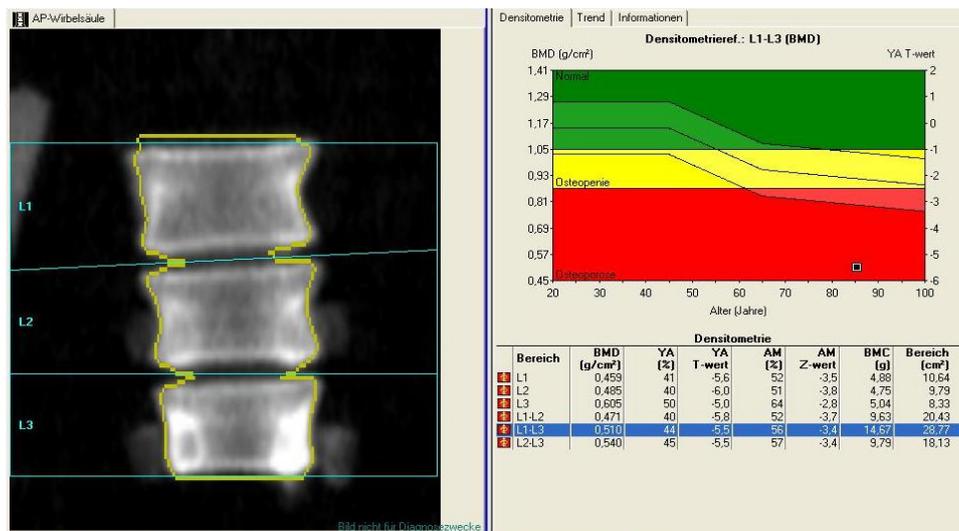
**Abb. 6:** Positionierung des Wirbelsäulenpräparats inklusive Röntgen-durchlässigem Behälter im Osteodensometer. Das Präparat befindet sich im Wasserbad.



Die Auswertung der gewonnenen Daten wurde an einer PC-Workstation mithilfe des DXA-Auswertungsprogramms GE Lunar Prodigy enCore (Version 3) ausgeführt. In diesem Programm wurde der Messbereich automatisch ausgewählt. Zum einen wurden die Ränder der Wirbelkörper automatisch farblich markiert, zum anderen wurden Trennlinien im Bereich der Bandscheibenfächer zwischen die einzelnen Wirbelkörper gesetzt (siehe Abb. 7 links). Da es sich um ein Summationsbild handelte, sparte das Programm automatisch Strukturen wie kleine Wirbelgelenke, Reste der Wirbelbögen und osteophytäre Anbauten, welche zu einer Ergebnisverfälschung beitragen würden, aus. In Einzelfällen mussten diese automatisch hinzugefügten Markierungslinien manuell optimiert werden, beispielsweise bei übermäßiger Verkrümmung der Wirbelsäule.

Mit diesem Programm wurden die verschiedenen Knochendichteparameter BMD (in mg/cm<sup>2</sup>), BMC (in mg), T-Wert, Z-Wert und das Flächenmaß AREA berechnet. Diese Werte wurden für jeden einzelnen Wirbelkörper angegeben, jedoch auch als Durchschnittswert für das gesamte Dreier-Segment, bzw. auch für zwei der drei Wirbelkörper eines Präparates, d.h. es ergab sich eine Tabelle für Th11, Th12, L1, Th11+Th12, Th11+L1, Th12+L1, Th11+Th12+L1 (siehe Abb. 7 rechts).

**Abb. 7:** DXA-Auswertungsprogramms GE Lunar Prodigy enCore (Version 3), hier bei einem Wirbelsäulensegment in anterior-posteriorer Ausrichtung. Links: Automatische Grenzlinien- und Trennlinienausrichtung durch das Programm. Rechts: farbiges Diagramm für T- und BMD-Werte (abhängig vom Alter) und Wertetabelle für definierte Segmente.



### 4.6.2 Laterale DXA-Messung ex-situ

Analog zu den in Kapitel 4.6 beschriebenen anterior-posterioren Messungen erfolgten die lateralen Messungen ebenso am Osteodensometer Typ Lunar Prodigy der Firma General Electrics.

Ein täglich durchgeführtes Qualitätskontrollverfahren mittels einer Kalibrierung des Gerätes durch ein Phantom, bestehend aus einem Aluminium-Wirbelsäulenphantom und einem Wasserbehälter, gewährleistete stets vergleichbare und reproduzierbare Untersuchungsbedingungen.

Nach Befestigung der Präparate in der bereits beschriebenen Konstruktion (*siehe Kap. 4.6.1*) in Rechtsseitenlage, wurden im selben Scannmodus unter gleichen Einstellungen die einzelnen Wirbelsäulensegmente gescannt.

Die durch das DXA-Auswertungsprogramms GE Lunar Prodigy enCore gewonnenen Daten der lateralen Messungen wurden mit den Daten der anterior-posterioren Messungen abgeglichen und die Gesamtwerte anschließend (bestehend aus ap- und lateralen Datensätzen) für alle Wirbelsäulenpräparate in einer Tabelle zusammengefasst. Hierbei wurden wie bereits in Kapitel 4.6.1 erwähnt sowohl Werte für die einzelnen Wirbelkörper (Th11, Th12, L1) als auch Durchschnittswerte (Th11+Th12, Th11+L1, Th12+L1, Th11+Th12+L1) angegeben.

### 4.6.3 Reproduzierbarkeit und Präzision der DXA-Messtechnik

Zur Überprüfung der Präzision und Reproduzierbarkeit der DXA-Messungen wurden an verschiedenen Tagen bei sieben zufällig ausgewählten Präparaten die DXA-Messungen der Wirbelsäulenpräparate im anterior-posterioren Strahlengang viermal wiederholt, jeweils nach Neukalibrierung des Gerätes mittels Wirbelsäulenphantom und Neupositionierung der Präparate.

Von jedem gemessenen Präparat des Validierungskollektives wurde für den BMD-Wert der arithmetische Mittelwert ( $\mu$ ), die Standardabweichung ( $\sigma$ ), die Varianz ( $\sigma^2$ ), der Variationskoeffizient ( $\sigma/\mu$ ) und die prozentuale Abweichung vom arithmetischen Mittelwert berechnet. Zusätzlich wurden der quadratische Mittelwert („Root-mean-square (RMS)“), die quadratische Abweichung („Mean-square-deviation (MSD)“) und die „Root-mean-square-deviation (RMSD)“ errechnet.

Zur statistischen Berechnung wurde jeweils der BMD-Durchschnittswerte für die Wirbelkörper Th11-L1 verwendet.

### 4.7 Knochendichtemessung mittels quantitativer Computertomographie (QCT)

#### 4.7.1 CT-4-Zeiler Messungen

Die Knochendichtemessungen im 4-Zeiler-Computertomographen wurden an einem Gerät der Firma Siemens Typ Somatom Volume Zoom (Siemens AG, Medical Engineering, Computed Tomography, 91301 Forchheim, Deutschland) durchgeführt. Als Standardprogramm für Knochendichtemessungen im 4-Zeiler-CT stand das Osteo-CT Programm (80 kV, 125 mAs, Slice collimation 4x2,5 mm, slice width 10 mm, Rotation time 500 ms, Cycle time 3 s) zur Verfügung.

Analog zu den Knochendichtemessungen mittels Dual-Energy-X-Ray Absorptiometry (DXA) wurde durch Simulation eines homogenen Weichteiläquivalents versucht, den in-vivo Messbedingungen möglichst nahe zu kommen. Zu diesem Zweck stand eine den DXA-Messungen (*siehe Kapitel 4.6*) ähnliche röntgendurchlässige Konstruktion zur Verfügung.

**Abb. 8:** Positionierung zweier Wirbelsäulenpräparate im 4-Zeiler CT. Die Präparate befinden sich in ap-Ausrichtung in röntgendurchlässigen Boxen, welche durch Wasserfüllung das Weichteilgewebe simulieren. Unter den Boxen befindet sich das Kalibrierungsphantom (hier verdeckt). Zuvor wurden die Boxen mit den Präparaten 24 Stunden in einer Unterdruckkammer bei 50 mbar aufbewahrt.

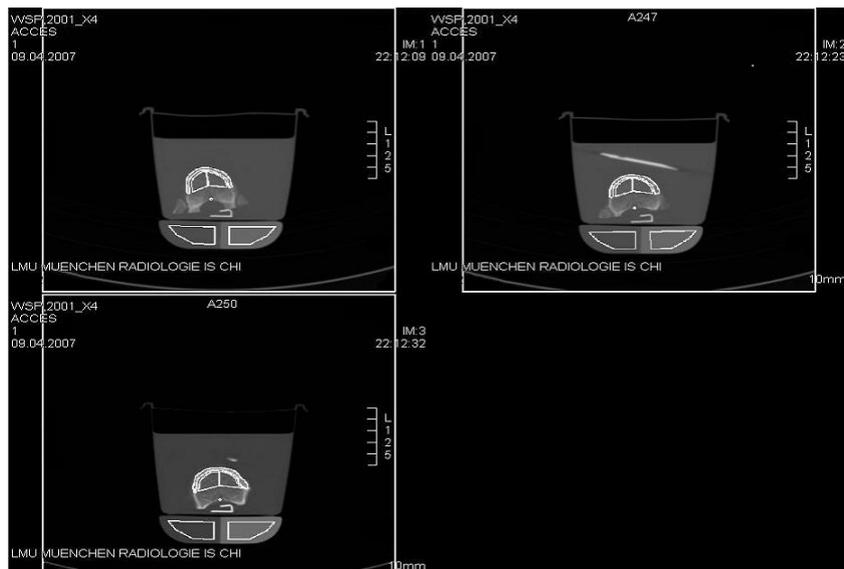


Nach Positionierung der Präparate in den wassergefüllten Boxen, wurden diese wiederum zur Minimierung der Lufteinschlüsse 24 h vor der Messung bei 50 mbar in die Unterdruckkammer gestellt (*siehe Kap. 4.5*).

Um die Messungen möglichst vergleichbar mit in-vivo Messungen zu gestalten - d.h. Patient in Rückenlage, Kopf zuerst durch die Gantry - wurden die

Wirbelsäulenpräparate mit den dorsalen Elementen Richtung Untersuchungsfläche und dem Wirbelkörper Th11 führend durch die Gantry positioniert. Während den Messungen wurde unterhalb der zu untersuchenden Präparate ein Kalibrierungsphantom platziert. Dieses Phantom wies als Knochendichtevergleichswerte die Knochendichtewerte von Wasser und Knochen auf. Dadurch wurde eine automatische Berechnung der Knochendichtewerte durch das Auswertungsprogramm ermöglicht. Nach einer Übersichtsaufnahme (Scout-view) und anschließender manueller Eingrenzung der zu scannenden Anteile erfolgte schließlich die endgültige Bildgebung.

**Abb. 9:** 4-Zeiler-CT Auswertungsprogramm Siemens Syngo Osteo CT. Im Bild axiale Schnitte durch die Wirbelkörper eines Dreier-Segments. Automatisch gesetzte trabekuläre und kortikale ROIs (Region of interest). Manuell optimierte ROI im Kalibrierungsphantom. Angabe der Messzeit und der Schichtdicke (10 mm); **WSP** = Wirbelsäulenpräparat; **IM** = Image 1-3



Zur Auswertung der gewonnenen Daten stand eine PC-Workstation mit der Software Syngo Osteo CT der Firma Siemens zur Verfügung. Manuell wurde in jedem Wirbelkörper eines Dreier-Segments diejenige Schnittebene ausgesucht, die zur Messung der Knochendichte verwendet werden sollte. Dabei wurde darauf geachtet, dass sich in dieser Schicht keine Ergebnis verfälschenden Strukturen befinden, beispielsweise noch bestehende Lufteinschlüsse oder Frakturspalten.

Anschließend wurde automatisch durch das Programm die Region of interest (ROI) eingegrenzt. Dabei unterschied das Programm zwischen kortikalen und trabekulären Strukturen. Da die automatische Ausrichtung der ROIs auf das

Kalibrierungsphantom teilweise unpräzise war, mussten diese manuell optimiert werden (*siehe Abb. 9*).

Der kortikale (CORT) und der trabekuläre BMD-Wert, gemessen in  $\text{mg}/\text{cm}^3$ , wurde jeweils sowohl als Einzelwert für jeden Wirbelkörper eines Wirbelsäulenpräparats als auch als Durchschnittswert dieses Präparats angegeben, der T-Wert jedoch nur als Gesamtdurchschnittswert der drei Wirbelkörper. Der Z-Wert oder BMC konnten nicht berechnet werden.

### 4.7.2 CT-64-Zeiler Messungen

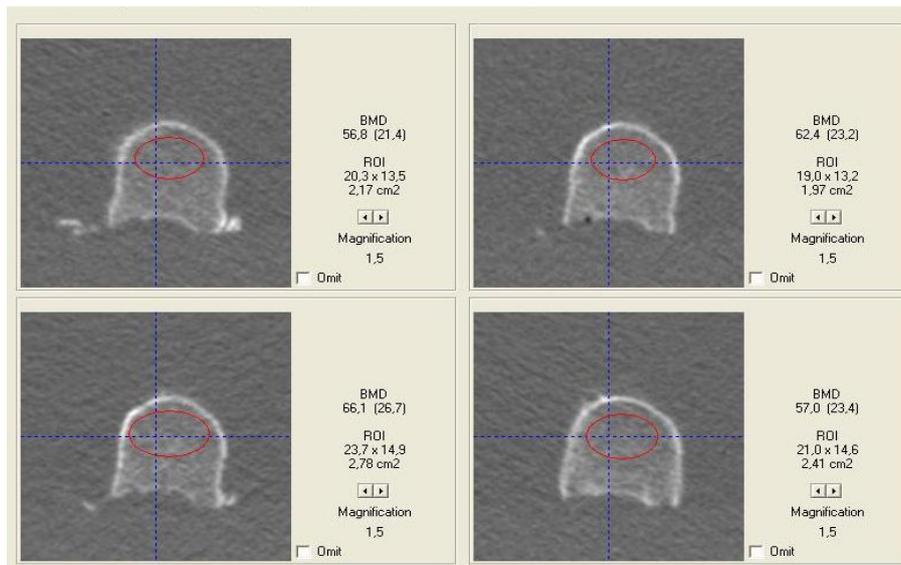
Anschließend an die 4-Zeiler QCT-Messungen wurden an einem 64-Zeiler Computertomographen ebenfalls Knochendichtemessungen durchgeführt. Bei dem 64-Zeiler CT handelte es sich um ein Philips Brilliance 64-channel CT (USA: Philips Healthcare, Andover, Massachusetts, 01810 USA / Europe: Philips Healthcare, Philipsstrasse 14, 20099 Hamburg, DEU). Der Tomograph arbeitete bei  $64 \times 0,625$  mm Detektoren mit 120 kV und 200 mA kW, die Rotationszeit betrug 500 ms. Als Schichtdicke (slice width) wurden 3 mm gewählt.

Bei den Messungen wurde sorgfältig auf vergleichbare und reproduzierbare Bedingungen geachtet, d.h. vor den Messungen Aufbewahrung der Präparate für 24 h in einem Wasserbad in der Unterdruckkammer bei 50 mbar (*siehe Kap. 4.5*), Platzierung der Präparate in einem röntgendurchlässigen Behälter, welcher durch Wasserfüllung ein homogenes Weichteiläquivalent simulieren sollte, und schließlich korrekte Positionierung der Präparate in „Rückenlage“ und kranialem Anteil Richtung Gantry. Zur Kalibrierung kam ein Mindways CT Calibration Phantom (Mindways Software Inc., Austin, Texas 78704 USA) zum Einsatz.

Nach der Datenakquirierung wurden die Messergebnisse an einer PC-Workstation durch eine Software der Firma Mindways (Mindways QCT Pro™) ausgewertet. Hierbei wurden pro Wirbelkörper manuell jeweils vier Schnitte mit einer Schichtdicke von 10 mm gelegt, ohne dabei Grund- und Deckplatten miteinzubeziehen. Anschließend markierte man in axialer Ebene in jeder Schicht ein Region of interest (ROI), die man so auswählte, dass ein möglichst großer Anteil der trabekulären Knochenstruktur, jedoch kein Anteil der Kortikalis, ausgewählt wurde (*siehe Abb. 10*). Zudem wurden ROIs in das Kalibrierungsphantom so gesetzt, dass alle Knochendichtesimulationen erfasst wurden. Nachdem alle vier Schichten so ausgewertet wurden, bildete man Durchschnittswerte,

d.h. die ermittelten Werte waren das Ergebnis von vier unabhängigen Messungen in einem Wirbelkörper.

**Abb. 10:** Mindways QCT Pro™ - Auswertungsprogramm für Philips Brilliance 64-Zeiler CT. Gemessen wurden vier Schichten innerhalb eines Wirbelkörpers (hier bei einem Ø BMD von 60,54 mg/cm<sup>3</sup>). Die ROIs wurden so platziert, dass die Kortikalis nicht mit einbezogen wurde. **ROI** = Region of interest (hier zusätzlich Angabe der Ausdehnung der ROI in cm<sup>2</sup>); **BMD** = Bone mineral density in mg/cm<sup>3</sup>)



Aufgrund der manuellen Positionierung der ROIs wurden die BMD-Werte (in mg/cm<sup>3</sup>) nur für den trabekulären Knochen angegeben. Außerdem erhielt man Werte für den T-Wert und den Z-Wert; zudem wurde eine manuelle Berechnung für das Flächenmaß AREA durchgeführt. Diese Werte wurden sowohl als Einzelwerte für jeden Wirbelkörper, als auch als Durchschnittswerte Th12+L1, Th11+Th12+L1 angegeben. für mehrere Wirbelkörper eines Segments, also für Th11, Th12, L1, Th11+Th12, Th11+L1,

### 4.7.3 Reproduzierbarkeit und Präzision der QCT-Messtechnik

Sowohl im Anschluss an die 4-Zeiler CT-Messungen als auch im Anschluss an die 64-Zeiler CT-Messungen wurden zur Überprüfung und Validierung der Reproduzierbarkeit an verschiedenen Tagen bei sieben zufällig ausgewählten Präparaten die QCT-Messungen der Wirbelsäulenpräparate viermal wiederholt. Bei jeder Messung wurde auf vergleichbare Verhältnisse geachtet, u.a. auf die korrekte Positionierung des Präparats im wassergefüllten Behälter.

Analog zu den DXA-Messungen wurden zu jedem gemessenen Präparat des Validierungskollektives für den BMD-Wert der arithmetische Mittelwert ( $\mu$ ), die Standardabweichung ( $\sigma$ ), die Varianz ( $\sigma^2$ ), der Variationskoeffizient ( $\sigma/\mu$ ) und die prozentuale Abweichung vom arithmetischen Mittelwert berechnet. Zusätzlich wurden der quadratische Mittelwert („Root-mean-square (RMS)“), die quadratische Abweichung („Mean-square-deviation (MSD)“) und die „Root-mean-square-deviation (RMSD)“ errechnet.

Zur Auswertung der Daten wurden diejenigen trabekulären BMD-Werte verwendet, die sich jeweils aus den Durchschnittswerten der Wirbelkörper Th11-L1 errechneten.

### 4.8 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels eines Statistikprogramms der SAS Institute Inc. (Statview 5.0.1, SAS Institute Inc., SAS Campus Drive, Cary NC 27513).

Der Kolmogorov-Smirnov Test und der Anderson-Darling Test zeigten eine Normalverteilung der Werte, weshalb zur Berechnung von Korrelationen die parametrische Pearson-Korrelation verwendet wurde. Zusätzlich wurde eine Signifikanzberechnung vorgenommen. Zur Überprüfung des Unterschieds zwischen Korrelationskoeffizienten nach Pearson wurde mit dem Programm Excel-Sheet CorrComparer V 1.0 eine Z-Transformation nach Fisher durchgeführt, welche die Testung auf Signifikanzen erlaubte. Dabei wurde das Signifikanzniveau auf  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  und  $p < 0,0001$  festgesetzt.

Zur graphischen Darstellung der Korrelationen wurden mittels Statview Boxplots zweidimensionale Streudiagramme (bivariate scattergramm) erstellt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Validierung der osteodensitometrischen Messmethoden

Die Validierung der einzelnen osteodensitometrischen Messmethoden erfolgte jeweils an 7 zufällig ausgewählten Wirbelsäulenpräparaten mit je 4 Einzelmessungen an unterschiedlichen Tagen (zuvor Entlüftung in Unterdruckkammer). Die Validierungen wurden in unten aufgeführten Tabellen (*Tab. 2a-2c*) zusammengefasst:

**Tab. 2a:** Validierungstabelle DXA

<b>WSP</b>	<b>M (<math>\mu</math>) (RMS)</b>	<b>SD (<math>\sigma</math>) (RMSD)</b>	<b>Var (<math>\sigma^2</math>) (MSD)</b>	<b>VK (<math>\sigma/\mu</math>)</b>	<b><math>x_{1-4}-\mu/\mu</math></b>
<b>2-095</b>	662,50 (663,15)	7,95 (7,98)	63,30 (63,68)	1,20 %	1,09 %
<b>1-053</b>	535,00 (535,43)	5,35 (5,37)	28,62 (28,62)	1,02 %	0,88 %
<b>1-098</b>	428,17 (427,51)	2,99 (2,99)	8,94 (8,94)	0,69 %	0,57 %
<b>2-23026</b>	513,50 (514,22)	4,87 (4,90)	23,72 (24,01)	0,95 %	0,73 %
<b>2-110</b>	663,33 (663,38)	9,28 (9,29)	86,11 (86,30)	1,40 %	1,27 %
<b>2-119</b>	550,33 (550,13)	6,62 (6,65)	43,82 (44,22)	1,21 %	1,12 %
<b>2-130</b>	395,67 (396,30)	5,14 (5,16)	26,42 (26,62)	1,29 %	1,21 %
<b>Ø</b>	535,5 (535,73)	6,03 (6,05)	40,13 (40,34)	1,13 % (1,14 %)	0,97 %

**WSP** = Wirbelsäulenpräparat; **M ( $\mu$ )** = arithmetischer Mittelwert in mg/cm<sup>3</sup>; **RMS** = Root-mean-square; **SD ( $\sigma$ )** = Standardabweichung in mg/cm<sup>3</sup>; **RMSD** = Root-mean-square-deviation; **Var ( $\sigma^2$ )** = Varianz; **MSD** = Mean-square-deviation; **VK ( $\sigma/\mu$ )** = Variationskoeffizient in %;  **$x_{1-4}-\mu/\mu$**  = prozentualer Unterschied vom Mittelwert (relative bias); **Ø** = Durchschnittswerte des Validierungskollektivs

Die Validierung der DXA-Messungen erfolgte im anterior-posterioren Strahlengang. In den Validierungsmessungen ergab sich für die bone mineral density (BMD-Wert) ein Mittelwert von 535,5 mg/cm<sup>2</sup>  $\pm$  6,03 mg/cm<sup>2</sup>. Aus diesen Werten wurde die Varianz (Quadrat der Standardabweichung), der Variationskoeffizient (Standardabweichung dividiert durch den arithmetischen Mittelwert) und der prozentuale Unterschied der einzelnen Messungen vom Mittelwert (relative bias) errechnet.

Die durchschnittliche Varianz für den BMD-Wert in der DXA betrug 36,35 mg<sup>2</sup>/cm<sup>4</sup>, die Berechnung des Variationskoeffizienten ergab einen Wert von 1,13 %. Die

prozentuale Abweichung vom Mittelwert, d.h. der Präzisionsfehler, lag für den BMD-Wert bei 0,97 % (siehe Tab. 2a).

Zusätzlich zu diesen Werten berechneten wir für jede Messung jeweils den quadratischen Mittelwert („root-mean-square (RMS)“), die „root-mean-square-deviation (RMSD)“ und die mittlere quadratische Abweichung (MSD), dabei ergab sich  $RMS = 535,73 \text{ mg/cm}^2$ ,  $RMSD = 6,05 \text{ mg/cm}^2$  und  $MSD = 40,34 \text{ mg}^2/\text{cm}^4$ . Diese Werte entsprechen somit nahezu exakt dem arithmetischen Mittelwert, der Standardabweichung und der Varianz.

**Tab. 2b:** Validierungstabelle 4-Zeiler CT

<b>WSP</b>	<b>M (<math>\mu</math>) (RMS)</b>	<b>SD (<math>\sigma</math>) (RMSD)</b>	<b>Var (<math>\sigma^2</math>) (MSD)</b>	<b>VK (<math>\sigma/\mu</math>)</b>	<b><math>x_{1-4}-\mu/\mu</math></b>
<b>2-095</b>	89,83 (89,83)	1,18 (1,18)	1,39 (1,39)	1,31 %	1,20%
<b>1-053</b>	94,53 (94,54)	1,46 (1,46)	2,13 (2,13)	1,55 %	1,28 %
<b>1-098</b>	104,73 (104,72)	0,60 (0,60)	0,36 (0,37)	0,57 %	0,46 %
<b>2-23026</b>	71,10 (71,10)	1,51 (1,51)	2,28 (2,28)	2,12 %	1,83 %
<b>2-110</b>	91,53 (91,53)	1,63 (1,66)	1,35 (1,35)	1,08 %	1,08 %
<b>2-119</b>	76,03 (76,04)	1,49 (1,49)	2,22 (2,22)	1,96 %	1,54 %
<b>2-130</b>	59,475 (59,48)	0,661 (0,66)	0,44 (0,44)	1,11 %	1,05 %
<b>Ø</b>	83,89 (83,89)	1,15 (1,22)	1,33 (1,45)	1,39 % (1,45 %)	1,21 %

**WSP** = Wirbelsäulenpräparat; **M ( $\mu$ )** = arithmetischer Mittelwert in  $\text{mg/cm}^3$ ; **RMS** = Root-mean-square; **SD ( $\sigma$ )** = Standardabweichung in  $\text{mg/cm}^3$ ; **RMSD** = Root-mean-square-deviation; **Var ( $\sigma^2$ )** = Varianz; **MSD** = Mean-square-deviation; **VK ( $\sigma/\mu$ )** = Variationskoeffizient in %;  **$x_{1-4}-\mu/\mu$**  = prozentualer Unterschied vom Mittelwert (relative bias); **Ø** = Durchschnittswerte des Validierungskollektivs

Im 4-Zeiler-CT wurde der trabekuläre BMD-Wert validiert. Der Mittelwert für die BMD betrug in den 4-Zeiler CT-Messungen  $83,89 \pm 1,15 \text{ mg/cm}^3$ . Nach Quadrierung der Standardabweichung errechnete sich für die Varianz ein Wert von  $1,33 \text{ mg}^2/\text{cm}^6$ . Der Variationskoeffizient war mit 1,39 % um 0,26 % höher als in den DXA-Messungen. Ebenso zeigte sich für die prozentuale Abweichung der Einzelmessungen vom arithmetischen Mittelwert mit 1,21 % ein Unterschied von 0,24 % zu den DXA-Messungen (siehe Tab. 2b).

Der quadratische Mittelwert, die „root-mean-square-deviation (RMSD)“ und die mittlere quadratische Abweichung (MSD) mit  $\text{RMS} = 89,89 \text{ mg/cm}^3$ ,  $\text{RMSD} = 1,22 \text{ mg/cm}^3$ ,  $\text{MSD} = 1,45$  waren auch hier nahezu identisch mit dem arithmetischen Mittelwert, der Standardabweichung und der Varianz.

**Tab. 2c:** Validierungstabelle 64-Zeiler CT

<b>WSP</b>	<b>M (<math>\mu</math>)</b> (RMS)	<b>SD (<math>\sigma</math>)</b> (RMSD)	<b>Var (<math>\sigma^2</math>)</b> (MSD)	<b>VK (<math>\sigma/\mu</math>)</b>	<b><math>x_{1-4}-\mu/\mu</math></b>
<b>2-095</b>	95,86 (95,87)	1,27 (1,27)	1,61 (1,61)	1,32 %	1,12 %
<b>1-053</b>	88,84 (88,85)	0,88 (0,88)	0,77 (0,77)	0,99 %	0,89 %
<b>1-098</b>	106,98 (107,00)	0,81 (0,80)	0,65 (0,65)	0,75 %	0,63 %
<b>2-23026</b>	71,425 (71,43)	0,54 (0,54)	0,29 (0,29)	0,75 %	0,71 %
<b>2-110</b>	87,93 (87,93)	1,03 (1,08)	1,06 (1,06)	1,17 %	1,11 %
<b>2-119</b>	67,08 (67,09)	0,38 (0,38)	0,14 (0,14)	0,56 %	0,46 %
<b>2-130</b>	54,61 (54,61)	0,69 (0,68)	0,47 (0,47)	1,26 %	1,03 %
<b>Ø</b>	81,82 (81,83)	0,80 (0,85)	0,64 (0,66)	0,97 % (1,05 %)	0,85 %

**WSP** = Wirbelsäulenpräparat; **M ( $\mu$ )** = arithmetischer Mittelwert in  $\text{mg/cm}^3$ ; **RMS** = Root-mean-square; **SD ( $\sigma$ )** = Standardabweichung in  $\text{mg/cm}^3$ ; **RMSD** = Root-mean-square-deviation; **Var ( $\sigma^2$ )** = Varianz; **MSD** = Mean-square-deviation; **VK ( $\sigma/\mu$ )** = Variationskoeffizient in %;  **$x_{1-4}-\mu/\mu$**  = prozentualer Unterschied vom Mittelwert (relative bias); **Ø** = Durchschnittswerte des Validierungskollektivs

In den 64-Zeiler CT-Messungen betrug der trabekuläre BMD-Mittelwert  $81,82 \text{ mg/cm}^3$ , die durchschnittliche Standardabweichung  $0,80 \text{ mg/cm}^3$ . Für die Varianz wurde ein Wert von  $0,64 \text{ mg}^2/\text{cm}^6$  errechnet. Der Variationskoeffizient war mit  $0,97 \%$  niedriger als in den 4-Zeiler CT- und DXA-Messungen. Auch der Präzisionsfehler (prozentuale Abweichung der Einzelmessungen vom Mittelwert) war mit  $0,85 \%$  niedriger als in den 4-Zeiler CT- und DXA-Validierungsmessungen (*siehe Tab. 2c*).

Der „Root-mean-square (RMS)“, die „root-mean-square-deviation (RMSD)“ und die mittlere quadratische Abweichung (MSD) wiesen mit  $81,83 \text{ mg/cm}^3 \pm 0,85 \text{ mg/cm}^3$ , bzw.  $0,66 \text{ mg}^2/\text{cm}^6$  erneut nahezu keinen Unterschied zum arithmetischen Mittelwert, der Standardabweichung und Varianz auf.

## 5.2 Ergebnisse der Knochendichtemessungen

### 5.2.1 DXA-Messungen

Die DXA-Messungen wurden sowohl im anterior-posteriorem (ap) als auch im lateralen (lat) Strahlengang durchgeführt; daraus wurde anschließend der Durchschnittswert (Gesamt) gebildet (*siehe Tab. 3*). Die BMD-Werte (Gesamt) für die einzelnen Wirbelkörper unterschieden sich dabei mit  $512,08 \pm 158,17 \text{ mg/cm}^2$  bis  $518,22 \pm 150,16 \text{ mg/cm}^2$  kaum, der Durchschnittswert aller Wirbelkörper betrug dabei  $518,76 \pm 153,93 \text{ mg/cm}^2$ . Die Wirbelkörper ohne Fraktur wiesen einen durchschnittlichen BMD-Wert von  $533,88 \pm 160,58 \text{ mg/cm}^2$ , der BMD-Wert der frakturierten Wirbelkörper fiel dagegen mit  $502,73 \pm 156,73 \text{ mg/cm}^2$  um ca.  $6 \%$  niedriger aus. Die lateralen Messungen wiesen allesamt etwas höhere BMD-Werte auf als die ap-Messungen. So betrug der  $\text{BMD}_{\text{lat}}$  für Th11+12+L1  $553,53 \pm 162,04 \text{ mg/cm}^2$ , der BMD für die ap-Messung dagegen  $483,99 \pm 152,95 \text{ mg/cm}^2$ , was einem Unterschied von  $12 \%$  entspricht.

Bei den BMC-Werten (bone mineral content) zeigte sich zwischen ap- und lateraler Messung kein relevanter Unterschied, so betrug der BMC für die laterale Messung durchschnittlich  $5,09 \pm 2,09 \text{ g}$ , für den  $\text{BMD}_{\text{ap}}$   $5,26 \pm 2,17 \text{ g}$ . Die frakturierten Wirbelkörper wiesen einen minimal niedrigeren BMC-Wert auf als die nicht frakturierten Wirbelkörper ( $5,17 \pm 2,12 \text{ g}$  vs.  $5,19 \pm 2,04 \text{ g}$ ).

Die T-Werte wurden exemplarisch nur für den Durchschnittswert aus ap- und lateralen Messungen (Gesamt) angeführt, dabei ergab sich mit  $T = -5,60 \pm 1,22$  für alle Wirbelkörper ein hoch-osteoporotischer Wert.

**Tab. 3:** Ergebnisse der Knochendichtemessungen in der DXA

	<b>DXA<sub>ges.</sub></b>	<b>DXA<sub>ap</sub></b>	<b>DXA<sub>lat</sub></b>
<b>BMD T11</b>	518,22 ± 150,16	488,69 ± 149,20	547,75 ± 157,88
<b>BMD T12</b>	517,00 ± 156,95	482,88 ± 159,26	551,07 ± 160,04
<b>BMD L1</b>	512,08 ± 158,17	480,39 ± 151,27	561,76 ± 168,93
<b>BMD T11+12</b>	517,60 ± 153,60	485,79 ± 154,04	549,41 ± 158,66
<b>BMD T11+L1</b>	520,65 ± 153,93	484,54 ± 150,01	554,75 ± 163,33
<b>BMD T12+L1</b>	520,03 ± 157,27	481,64 ± 155,02	556,41 ± 164,31
<b>BMD T11+12+L1</b>	518,76 ± 153,93	483,99 ± 152,95	553,53 ± 162,04
<b>BMD WK Ø #</b>	533,88 ± 160,58	499,34 ± 157,99	567,20 ± 167,98
<b>BMD WK mit #</b>	502,73 ± 156,73	466,08 ± 155,27	538,37 ± 163,34
<b>BMC T11</b>	4,68 ± 1,83	4,75 ± 1,83	4,60 ± 1,87
<b>BMC T12</b>	5,39 ± 2,18	5,50 ± 2,34	5,28 ± 2,07
<b>BMC L1</b>	5,46 ± 2,23	5,52 ± 2,24	5,39 ± 2,25
<b>BMC T11+12</b>	5,04 ± 2,04	5,13 ± 2,13	4,94 ± 1,99
<b>BMC T11+L1</b>	5,07 ± 2,07	5,14 ± 2,13	4,99 ± 2,10
<b>BMC T12+L1</b>	5,42 ± 2,20	5,52 ± 2,29	5,33 ± 2,16
<b>BMC T11+12+L1</b>	5,07 ± 2,11	5,26 ± 2,17	5,09 ± 2,09
<b>BMC WK Ø #</b>	5,19 ± 2,04	5,27 ± 2,06	5,11 ± 2,05
<b>BMC WK mit #</b>	5,17 ± 2,12	5,26 ± 2,20	5,08 ± 2,08
<b>T-Score T11</b>	-5,21 ± 1,24	-	-
<b>T-Score T12</b>	-5,84 ± 1,29	-	-
<b>T-Score L1</b>	-5,75 ± 1,38	-	-
<b>T-Score T11+12</b>	-5,53 ± 1,30	-	-
<b>T-Score T11+L1</b>	-5,48 ± 1,34	-	-
<b>T-Score T12+L1</b>	-5,80 ± 1,33	-	-
<b>T-Score T11+12+L1</b>	-5,60 ± 1,22	-	-
<b>T-Score WK Ø #</b>	-5,91 ± 1,32	-	-
<b>T-Score WK mit #</b>	-5,11 ± 1,20	-	-

Angabe von Mittelwerten ± Standardabweichung; **DXA<sub>ges.</sub>** = Durchschnittswert aus ap- und lateraler Messung; **DXA<sub>ap</sub>** = Messung im anterior-posteriorem Strahlengang; **DXA<sub>lat</sub>** = Messung im lateralen Strahlengang; **BMD** = bone mineral density (in mg/cm<sup>2</sup>); **BMC** = bone mineral content (in g); **T-Score** = Angabe in Standardabweichungen [ $\sigma$ ]; **WK Ø #** = Durchschnittswert der Wirbelkörper ohne Fraktur; **WK mit #** = Durchschnittswert der Wirbelkörper mit Fraktur

### 5.2.2 QCT-Messungen (4-Zeiler und 64-Zeiler-CT)

Analog zu den DXA-Messungen wurden die Ergebnisse aus den Messungen in der quantitativen Computertomographie in einer Tabelle zusammengefasst, wobei 4-Zeiler-CT und 64-Zeiler-CT Messungen in einer gemeinsamen Tabelle aufgeführt wurden (*siehe Tab. 4*). Im 64-Zeiler-CT wurde lediglich der trabekuläre BMD-Wert angegeben, im 4-Zeiler CT sowohl der trabekuläre als auch der kortikale BMD-Wert.

Der durchschnittliche trabekuläre BMD-Wert aller Wirbelkörper betrug im 4-Zeiler-CT  $83,42 \pm 29,24 \text{ mg/cm}^3$ , im 64-Zeiler-CT  $83,64 \pm 28,27 \text{ mg/cm}^3$ . Für den BMD-Wert aller frakturierten Wirbelkörper ergab sich ein BMD von  $80,84 \pm 31,47 \text{ mg/cm}^3$  (4-Zeiler-CT) und  $82,35 \pm 29,15 \text{ mg/cm}^3$  (64-Zeiler-CT), die nicht frakturierten Wirbelkörper wiesen analog zu den DXA-Messungen mit BMD =  $86,80 \pm 32,33$  (4-Zeiler-CT), bzw.  $85,34 \pm 33,02$  (64-Zeiler-CT) um 5-7 % höhere BMD-Werte auf.

Im 4-Zeiler CT wurde der T-Wert nur als Durchschnittswert aus den Wirbelkörpern Th11, Th12 und L1 angegeben, im 64-Zeiler CT dagegen wurde für jeden einzelnen Wirbelkörper ein T-Wert erstellt. Im 4-Zeiler CT betrug der T-Wert  $-3,44 \pm 1,10$ , im 64-Zeiler CT  $-3,31 \pm 1,06$ . Der höchste T-Wert wurde im Wirbelkörper Th 12 mit  $-3,20 \pm 1,21$  gemessen, der niedrigste mit  $-3,51 \pm 1,05$  am Wirbelkörper L1. Aufgrund unterschiedlicher Techniken und somit unterschiedlicher Einheiten der BMD-Werte sind die T-Werte der quantitativen Computertomographie ( $\text{mg/cm}^3$ ) und der Dual-Röntgen-Absorptiometrie ( $\text{mg/cm}^2$ ) nicht direkt miteinander vergleichbar.

Als zusätzliche Information wurde in der 4-Zeiler CT ein kortikaler BMD-Wert (CORT) angegeben, dieser betrug durchschnittlich  $271,47 \pm 92,93 \text{ mg/cm}^3$ . Der kortikale BMD-Wert der nicht-frakturierten Wirbelkörper lag wiederum mit  $282,77 \pm 90,72 \text{ mg/cm}^3$  höher als der kortikale BMD-Wert der frakturierten Wirbelkörper (=  $262,85 \pm 90,58 \text{ mg/cm}^3$ ).

In keinem der beiden Verfahren (4-Zeiler und 64-Zeiler CT) wurde ein integrierter BMD-Wert aus trabekulärer und kortikaler Knochenstruktur angegeben.

**Tab. 4:** Ergebnisse der Knochendichtemessungen in der quantitativen Computertomographie (4-Zeiler und 64-Zeiler-CT)

	<b>CT4z</b>	<b>CT64z</b>
<b>BMD T11</b>	82,44 ± 33,40	85,72 ± 32,04
<b>BMD T12</b>	86,18 ± 34,65	86,72 ± 32,76
<b>BMD L1</b>	81,71 ± 34,48	78,49 ± 28,71
<b>BMD T11+12</b>	84,31 ± 34,01	86,22 ± 32,40
<b>BMD T11+L1</b>	82,08 ± 29,71	82,10 ± 30,58
<b>BMD T12+L1</b>	83,95 ± 34,57	82,60 ± 31,02
<b>BMD T11+12+L1</b>	83,42 ± 29,24	83,64 ± 28,27
<b>BMD WK Ø #</b>	86,80 ± 32,33	85,34 ± 33,02
<b>BMD WK mit #</b>	80,84 ± 31,47	82,35 ± 29,15
<b>CORT T11</b>	270,58 ± 94,45	-
<b>CORT T12</b>	272,97 ± 96,62	-
<b>CORT L1</b>	279,77 ± 97,29	-
<b>CORT T11+12</b>	271,78 ± 90,55	-
<b>CORT T11+L1</b>	275,17 ± 91,00	-
<b>CORT T12+L1</b>	276,37 ± 97,00	-
<b>CORT T11+12+L1</b>	271,47 ± 92,93	-
<b>CORT WK Ø #</b>	282,77 ± 90,72	-
<b>CORT WK mit #</b>	262,85 ± 90,58	-
<b>T-Score T11</b>	-	-3,23 ± 1,20
<b>T-Score T12</b>	-	-3,20 ± 1,21
<b>T-Score L1</b>	-	-3,51 ± 1,05
<b>T-Score T11+12</b>	-	-3,22 ± 1,20
<b>T-Score T11+L1</b>	-	-3,37 ± 1,13
<b>T-Score T12+L1</b>	-	-3,35 ± 1,14
<b>T-Score T11+12+L1</b>	- 3,44 ± 1,10	-3,31 ± 1,06
<b>T-Score WK Ø #</b>	-	-3,29 ± 1,13
<b>T-Score WK mit #</b>	-	-3,39 ± 1,06

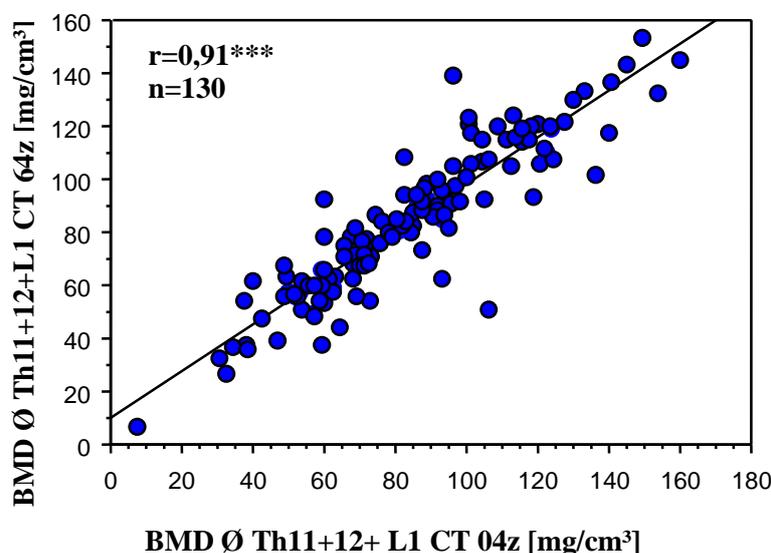
Angabe von Mittelwerten ± Standardabweichung; **CT64z** = 64-Zeiler Computertomograph; **CT4z** = 4-Zeiler Computertomograph; **BMD** = trabekuläre bone mineral density (in mg/cm<sup>3</sup>); **CORT** = kortikaler BMD-Wert in mg/cm<sup>3</sup>; **T-Score** = Angabe in Standardabweichungen [ $\sigma$ ]; **WK Ø #** = Durchschnittswert der Wirbelkörper ohne Fraktur; **WK mit #** = Durchschnittswert der Wirbelkörper mit Fraktur

### 5.3 Vergleich und Korrelation der Knochendichtewerte der einzelnen osteodensitometrischen Messmethoden

Die Korrelationen mit den Werten der Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) wurden mit den Knochendichtewerten des Durchschnitts der ap- und lateralen Messungen durchgeführt. Wichtig ist es erneut zu erwähnen, dass in den beiden Modalitäten (DXA vs. QCT) unterschiedliche Einheiten für die BMD-Werte verwendet werden ( $\text{mg}/\text{cm}^2$  in der DXA,  $\text{mg}/\text{cm}^3$  im QCT). Dabei ergibt sich in der DXA ein mittlerer T-Score von -5,60, während im 4-Zeiler CT mit  $T = -3,44$  und im 64-Zeiler-CT mit  $T = -3,31$  niedrigere Werte angegeben werden.

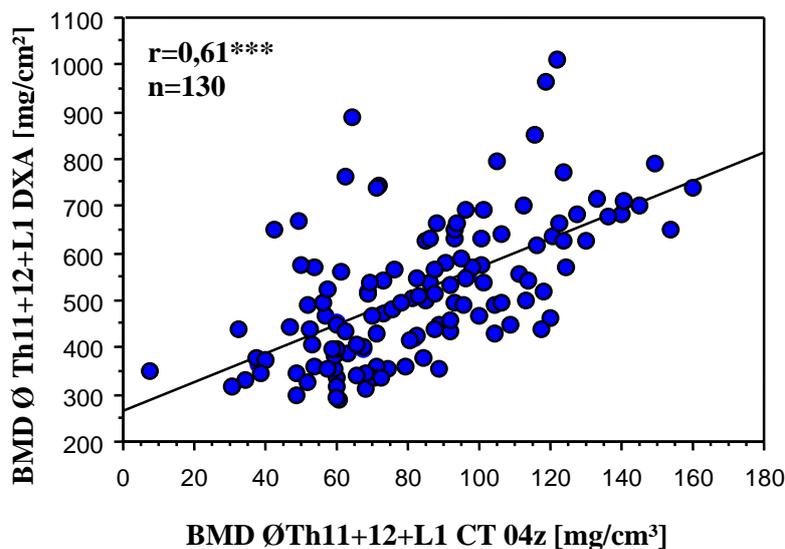
Dennoch zeigen sich hinsichtlich der BMD-Werte zwischen allen Modalitäten jeweils hochsignifikante Korrelationen (*siehe Abb. 11a-11c*), wobei zwischen 4-Zeiler und 64-Zeiler CT mit  $r = 0,91$  eine höhere Signifikanz besteht als zwischen DXA und den jeweiligen CT-Modalitäten ( $r = 0,61$  für DXA und 4-Zeiler CT,  $r = 0,52$  für DXA und 64-Zeiler CT).

**Abb. 11a:** Korrelation der BMD-Werte (gemessen mit 64-Zeiler und 4-Zeiler CT) dargestellt in einem Streudiagramm



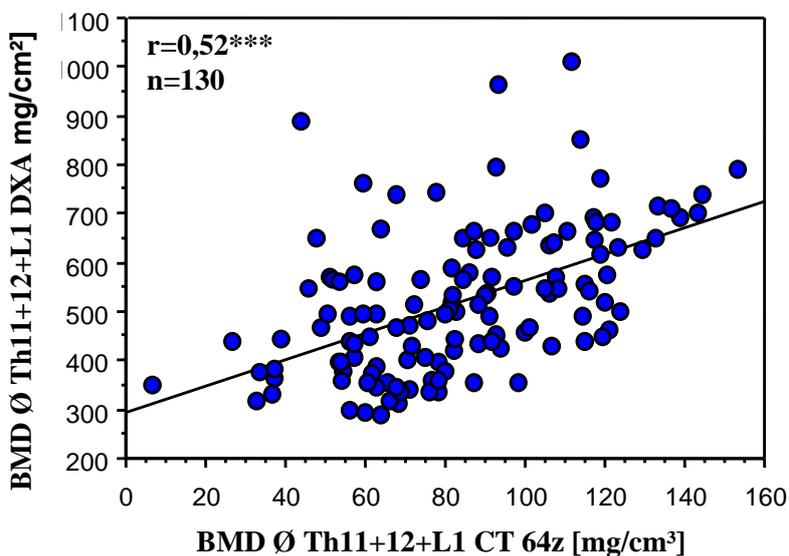
$r$  = Pearson-Korrelationskoeffizient;  $n$  = Stichprobe; CT 64z = 64-Zeiler Computertomograph; CT 4z = 4-Zeiler Computertomograph; BMD = bone mineral density; Ø Th11 + 12 + L1 = Durchschnittswert der Wirbelsäulensegmente Th11, Th12, L1; \*\*\* = Signifikanzniveau  $p$ -value  $< 0,0001$

**Abb. 11b:** Korrelation der BMD-Werte (gemessen mit DXA und 4-Zeiler CT) dargestellt in einem Streudiagramm



$r$  = Pearson-Korrelationskoeffizient;  $n$  = Stichprobe; **DXA** = Dual X-ray Absorptiometry; **CT 4z** = 4-Zeiler Computertomograph; **BMD** = bone mineral density; **Ø Th11+12+L1** = Durchschnittswert der Wirbelsäulensegmente Th11, Th12, L1; \*\*\* = Signifikanz-niveau  $p$ -value < 0,0001

**Abb. 11c:** Korrelation der BMD-Werte (gemessen mit DXA und 64-Zeiler CT) dargestellt in einem Streudiagramm



$r$  = Pearson-Korrelationskoeffizient;  $n$  = Stichprobe; **DXA** = Dual X-ray Absorptiometry; **CT 64z** = 64-Zeiler Computertomograph; **BMD** = bone mineral density; **Ø Th11+12+L1** = Durchschnittswert der Wirbelsäulensegmente Th11, Th12, L1; \*\*\* = Signifikanzniveau  $p$ -value < 0,0001

## 5.4 Korrelation der Messmethoden mit Versagenslasten und –spannungen

### 5.4.1 Korrelation von DXA und Versagenslasten/-spannungen

Die Korrelationen der Knochendichtewerte der DXA mit den Versagenslasten und –spannungen wurden jeweils mit den Ergebnissen der ap-, lateralen- und Durchschnittswerten aus ap- und lateraler Messung durchgeführt. Dabei wurde unterschieden zwischen BMD- und BMC-Werten sowie Versagenslasten (*siehe Tab. 5a*) und Versagensspannungen (*siehe Tab. 5b*). Zudem wurden Korrelationen erstellt zu den einzelnen Wirbelkörpern sowie zum Durchschnittswert des gesamten Dreiersegments, den nicht-frakturierten und nur frakturierten Wirbelkörpern.

Für die einzelnen Wirbelkörper ergab sich für den BMD-Wert (Gesamt) ein  $r = 0,62-0,70$ , für den Durchschnittswert aus Th11-L1 ein  $r = 0,67$  (*siehe Abb. 12a*). Betrachtete man nur die nicht-frakturierten Wirbelkörper, bzw. nur die frakturierten Wirbelkörper, so zeigte sich hier mit  $r = 0,66$  und  $r = 0,65$  kein Unterschied. Die BMD-Werte (Th11-L1) aus ap- und lateraler Messung waren mit  $r = 0,68$ , bzw.  $r = 0,66$  nahezu identisch zum Gesamt-BMD.

Für die BMC-Werte zeigten sich identische Korrelationen zu den BMD-Werten, so war der Korrelationskoeffizient  $r = 0,59-0,71$  für die einzelnen Wirbelkörper und  $r = 0,67$  für den Durchschnittswert der 3 Wirbelkörper eines Segments (*siehe Abb. 12b*). Die Korrelationen mit den BMC-Werten aus der lateralen Messung waren in diesem Fall minimal niedriger als in den ap- und Gesamt-Messungen ( $r = 0,63$  für Th11+Th12+L1). Erneut zeigte sich kein Unterschied zwischen frakturierten und nicht frakturierten Wirbelkörpern.

Insgesamt waren alle Korrelationen mit einem  $p < 0,0001$  hochsignifikant. Für den Brustwirbelkörper Th11 ergab sich stets der niedrigste Korrelationskoeffizient, für den Lendenwirbelkörper L1 der höchste. Frakturierte und nicht-frakturierte Wirbelkörper unterschieden sich nicht hinsichtlich der Korrelationen. Die Korrelationen mit den Werten aus lateraler Messung und ap-Messung waren nahezu identisch, einzig bei den BMC-Werten zeigten sich minimale Unterschiede ( $ap > lateral$ ). Für den Durchschnittswert aus ap- und lateraler Messung ergaben sich stets mindestens gleichwertige Korrelationen zu den ap- und lateralen Messungen.

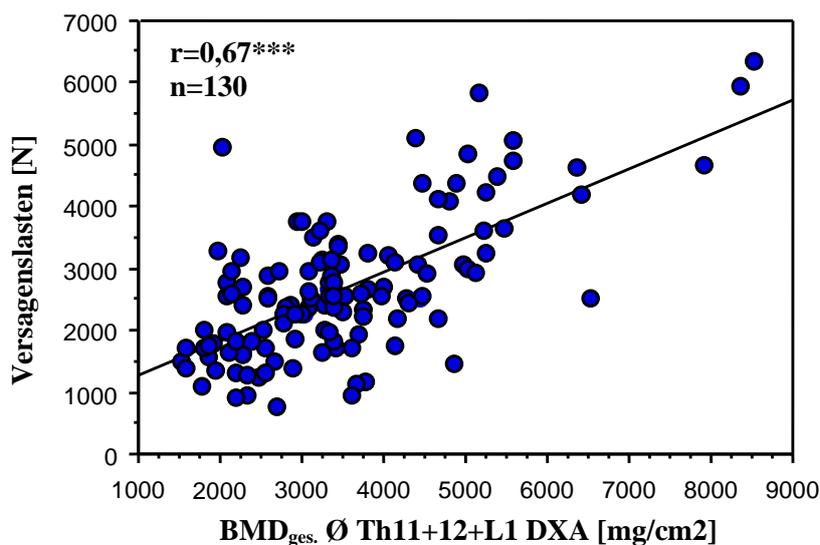
## 5. Ergebnisse

**Tab. 5a:** Korrelationen der Versagenslasten mit den Knochendichteparametern (gemessen in der DXA)

Messbereich	Gesamt (r)	ap (r)	lateral (r)
BMD Th11	0,62***	0,62***	0,59***
BMD Th12	0,64***	0,65***	0,62***
BMD L1	0,70***	0,69***	0,69***
BMD Th11+L1	0,68***	0,68***	0,66***
BMD Th11+12+L1	0,67***	0,68***	0,66***
BMD WK Ø #	0,66***	0,66***	0,64***
BMD WK mit #	0,65***	0,65***	0,64***
BMC Th11	0,58***	0,58***	0,57***
BMC Th12	0,63***	0,64***	0,59***
BMC L1	0,71***	0,68***	0,65***
BMC Th11+L1	0,65***	0,66***	0,63***
BMC Th11+12+L1	0,67***	0,66***	0,62***
BMC WK Ø #	0,65***	0,69***	0,60***
BMC WK mit #	0,65***	0,65***	0,63***

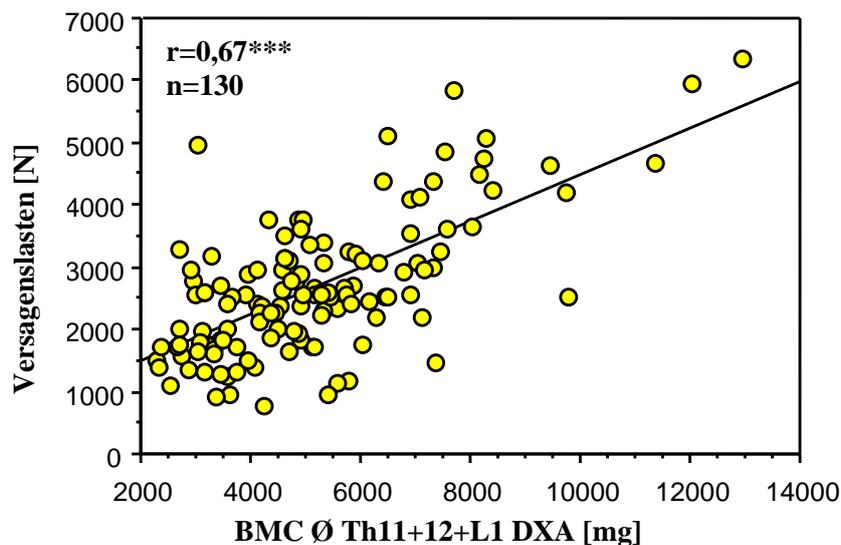
$r$  = Pearson-Korrelationskoeffizient; **Th11+12+L1** = Wirbelkörper Th11, Th12, L1; **WK Ø #** = Korrelation der Versagenslasten mit dem Durchschnittswert der Wirbelkörper ohne Fraktur; **WK mit #** = Korrelation der Versagenslasten mit dem Durchschnittswert der Wirbelkörper mit Fraktur; **Gesamt** = Durchschnittswert aus ap- und lateraler Messung; **ap** = Messung im anterior-posteriorem Strahlengang; **lateral** = Messung im lateralen Strahlengang; **BMD** = bone mineral density (in mg/cm<sup>2</sup>); **BMC** = bone mineral content; \* = Signifikanzniveau p-value < 0,05; \*\* = p-value < 0,01; \*\*\* = p-value < 0,0001

**Abb. 12a:** Korrelation der BMD-Werte Gesamt (gemessen in der DXA) mit den Versagenslasten dargestellt, in einem Streudiagramm



$r$  = Pearson-Korrelationskoeffizient;  $n$  = Stichprobe; **DXA** = Dual X-ray Absorptiometry; **BMD<sub>ges.</sub>** = bone mineral density als Durchschnittswert aus ap- und lateraler Messung; **Ø Th11+12+L1** = Durchschnittswert der Wirbelsäulensegmente Th11, Th 12, L1; \*\*\* = Signifikanzniveau p-value < 0,0001

**Abb. 12b:** Korrelation der BMC-Werte Gesamt (gemessen in der DXA) mit den Versagenslasten dargestellt, in einem Streudiagramm



$r$  = Pearson-Korrelationskoeffizient;  $n$  = Stichprobe; **DXA** = Dual X-ray Absorptiometry; **Ø Th11+12+L1** = Durchschnittswert der Wirbelsäulensegmente Th11, Th12, L1; **BMC** = bone mineral content als Durchschnittswert aus ap- und lateraler Messung; \*\*\* = Signifikanzniveau  $p$ -value < 0,0001

Nach Berechnung der Korrelationen von DXA-Knochendichteparametern (BMD-Werte, BMC-Werte) und Versagensspannungen zeigten sich signifikant niedrigere Korrelationskoeffizienten als nach Korrelation der Knochendichteparameter mit den Versagenslasten. Für den BMD-Wert lag der Korrelationskoeffizient durchschnittlich um ca. 25 %, für den BMC-Wert um bis zu 45 % niedriger (*siehe Tab. 5b*). Für die einzelnen Wirbelkörper bewegte sich der Korrelationskoeffizient von  $r = 0,42$  für Wirbelkörper Th11 bis  $r = 0,54$  für Wirbelkörper Th11, der Korrelationskoeffizient für den Durchschnittswert betrug  $r = 0,50$ . Die Korrelationskoeffizienten für die frakturierten, bzw. nicht frakturierten waren mit  $r = 0,47$  und  $r = 0,48$  nahezu identisch, ap- und laterale Messungen zeigten keine signifikanten Unterschiede zu den Gesamtmessungen.

Für die BMC-Werte ergaben sich erneut bis zu 25 % niedrigere Korrelationen, teils zeigten sich mit einem  $p < 0,05$  und  $> 0,0001$  nur moderat signifikante Korrelationen zu den Versagensspannungen. Für den Durchschnittswert aus Th11+Th12+L1 ergab sich ein  $r = 0,37$ , für die nicht-frakturierten  $r = 0,39$  und für die frakturierten  $r = 0,36$ . Erneut waren die lateralen Messungen minimal und nicht-signifikant niedriger als die ap- und Gesamtmessungen ( $r = 0,34$  für Ø Th11+Th12+L1).

**Tab. 5b:** Korrelationen der Versagensspannungen mit den Knochendichteparametern (gemessen in der DXA)

Messbereich	Gesamt (r)	ap (r)	lateral (r)
BMD Th11	0,42***	0,45***	0,38***
BMD Th12	0,46***	0,48***	0,41***
BMD L1	0,54***	0,54***	0,53***
BMD Th11+L1	0,51***	0,52***	0,48***
BMD Th11+12+L1	0,50***	0,52***	0,47***
BMD WK Ø #	0,48***	0,50***	0,45***
BMD WK mit #	0,47***	0,49***	0,45***
BMC Th11	0,29**	0,31***	0,27**
BMC Th12	0,34***	0,38***	0,28***
BMC L1	0,42***	0,45***	0,29***
BMC Th11+L1	0,38***	0,45***	0,35***
BMC Th11+12+L1	0,37***	0,40***	0,34***
BMC WK Ø #	0,39***	0,43***	0,34***
BMC WK mit #	0,36***	0,37***	0,33***

r = Pearson-Korrelationskoeffizient; **Th11+12+L1** = Wirbelkörper Th11, Th12, L1; **WK Ø #** = Korrelation der Versagenslasten mit dem Durchschnittswert der Wirbelkörper ohne Fraktur; **WK mit #** = Korrelation der Versagenslasten mit dem Durchschnittswert der Wirbelkörper mit Fraktur; **Gesamt** = Durchschnittswert aus ap- und lateraler Messung; **ap** = Messung im anterior-posteriorem Strahlengang; **lateral** = Messung im lateralen Strahlengang; **BMD** = bone mineral density (in mg/cm<sup>2</sup>); **BMC** = bone mineral content; \* = Signifikanzniveau p-value < 0,05; \*\* = p-value < 0,01; \*\*\* = p-value < 0,0001

#### 5.4.2 Korrelation von 4-Zeiler CT und Versagenslasten/-spannungen

Die Korrelationen der Knochendichtewerte aus den 4-Zeiler-CT-Messungen mit den Versagenslasten und -spannungen wurden in einer gemeinsamen Tabelle zusammengefasst (siehe Tab. 6), es wurde unterschieden zwischen trabekulärem BMD (BMD) und kortikalem BMD (CORT). Alle Korrelationen waren mit einem p<0,0001 hochsignifikant.

Bei der Korrelation der Versagenslasten mit den BMD-Werten für Th11+12+L1 betrug der Korrelationskoeffizient  $r = 0,57$  (siehe Abb. 13a), die Korrelationen der nicht-frakturierten Wirbelkörper und frakturierten Wirbelkörper waren mit  $r = 0,58$  identisch. Der höchste Korrelationskoeffizient für die einzelnen Wirbelkörper wurde für den Brustwirbelkörper Th12 mit  $r = 0,52$  errechnet, der niedrigste für den Brustwirbelkörper Th11 mit  $r = 0,46$ .

Die Korrelationen der Versagenslasten mit den kortikalen BMD-Werten (CORT) waren um 10-30 % für den Wirbelkörper Th11 signifikant höher als mit den trabekulären

BMD-Werten (BMD). Der höchste Korrelationskoeffizient für die einzelnen Wirbelkörper errechnete sich für den Wirbelkörper Th11 mit  $r = 0,65$ , der niedrigste für den Lendenwirbelkörper L1 mit  $r = 0,57$ . Für den Durchschnitt der Wirbelkörper Th11+12+L1 ergab sich eine Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,64$  (siehe Abb. 13b), die Korrelationskoeffizienten  $r = 0,63$  für die frakturierten und  $r = 0,62$  für die nicht-frakturierten unterschieden sich nur minimal.

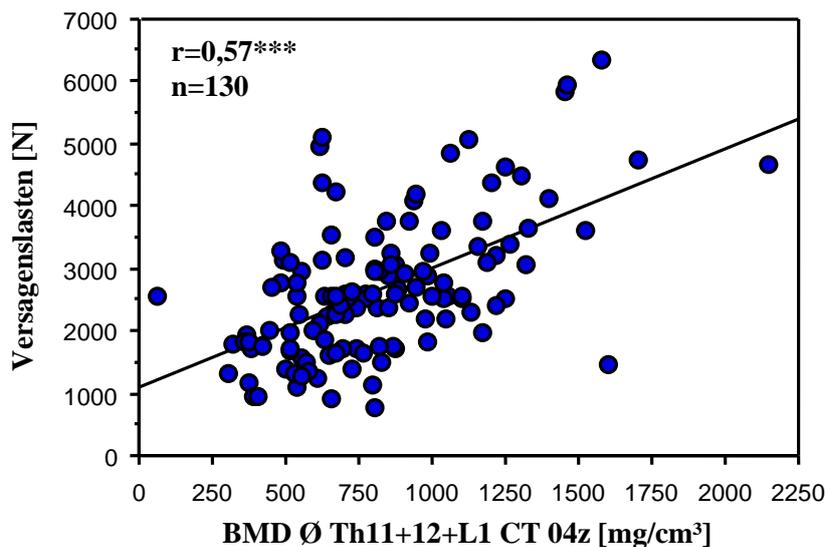
Analog zu den DXA-Messungen zeigten sich nach Berechnung der Korrelationen von 4-Zeiler-CT-Werten und Versagensspannungen sowohl für die trabekulären als auch für die kortikalen BMD-Werte teils signifikant niedrigere Korrelationskoeffizienten als nach Korrelation der Knochendichteparameter mit den Versagenslasten. Dabei unterschieden sich trabekuläre und kortikale BMD-Werte für den Durchschnittswert des gesamten Dreiersegments mit einem  $r = 0,45$  nicht, frakturierte und nicht-frakturierte Wirbelkörper waren wieder nahezu identisch.

**Tab. 6:** Korrelationen der Versagenslasten und Versagensspannungen mit den Knochendichteparametern (gemessen im 4-Zeiler CT)

Messbereich	Versagenslasten (r)	Versagensspannung (r)
BMD Th11	0,46***	0,34***
BMD Th12	0,52***	0,39***
BMD L1	0,51***	0,43***
BMD Th11+L1	0,54***	0,44***
BMD Th11+12+L1	0,57***	0,45***
BMD WK Ø #	0,58***	0,43***
BMD WK mit #	0,58***	0,46***
CORT Th11	0,65***	0,47***
CORT Th12	0,63***	0,44***
CORT L1	0,57***	0,38***
CORT Th11+L1	0,64***	0,46***
CORT Th11+12+L1	0,64***	0,45***
CORT WK Ø #	0,62***	0,45***
CORT WK mit #	0,63***	0,50***

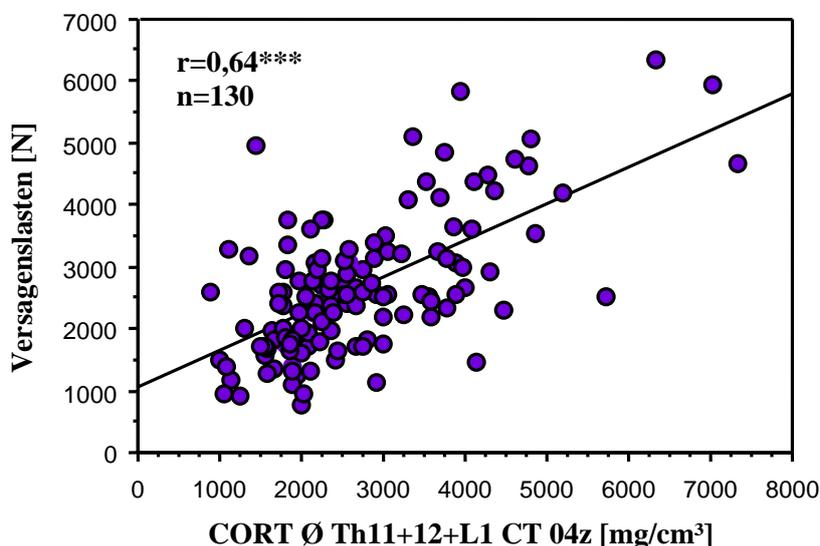
$r$  = Pearson-Korrelationskoeffizient; **Th11+12+L1** = Wirbelkörper Th11, Th12, L1; **WK Ø #** = Korrelation der Versagenslasten mit dem Durchschnittswert der Wirbelkörper ohne Fraktur; **WK mit #** = Korrelation der Versagenslasten mit dem Durchschnittswert der Wirbelkörper mit Fraktur; **BMD** = trabekuläre bone mineral density (in  $\text{mg}/\text{cm}^3$ ); **CORT** = kortikaler BMD-Wert (in  $\text{mg}/\text{cm}^3$ ); \* = Signifikanzniveau  $p$ -value  $< 0,05$ ; \*\* =  $p$ -value  $< 0,01$ ; \*\*\* =  $p$ -value  $< 0,0001$

**Abb. 13a:** Korrelation der BMD-Werte (gemessen im 4-Zeiler CT) mit den Versagenslasten, dargestellt in einem Streudiagramm



$r$  = Pearson-Korrelationskoeffizient;  $n$  = Stichprobe; CT 04z = 4-Zeiler Computertomograph; Ø Th11+12+L1 = Durchschnittswert der Wirbelsäulensegmente Th11, Th12, L1; BMD = trabekuläre bone mineral density (in mg/cm<sup>3</sup>); \*\*\* = Signifikanzniveau p-value < 0,0001

**Abb. 13b:** Korrelation der CORT-Werte (gemessen im 4-Zeiler CT) mit den Versagenslasten, dargestellt in einem Streudiagramm



$r$  = Pearson-Korrelationskoeffizient;  $n$  = Stichprobe; CT 04z = 4-Zeiler Computertomograph; Ø Th11+12+L1 = Durchschnittswert der Wirbelsäulensegmente Th11, Th12, L1; CORT = kortikaler BMD-Wert (in mg/cm<sup>3</sup>); \*\*\* = Signifikanzniveau p-value < 0,0001

### 5.4.3 Korrelation von 64-Zeiler CT und Versagenslasten/-spannungen

Im 64-Zeiler-Computertomographen wurden nur trabekuläre BMD-Werte angegeben. Es wurde erneut zwischen Versagenslasten und –spannungen unterschieden, dies wurde tabellarisch zusammengefasst (*siehe Tab. 7*). Für die Versagenslasten wurden stets hochsignifikante Korrelationen errechnet ( $p < 0,0001$ ), für die Versagensspannungen teils nur moderat signifikante mit  $p < 0,05$  und  $> 0,0001$ .

Für die Versagenslasten und den durchschnittlichen BMD-Wert für das gesamte Dreiersegment (Th11+12+L1) wurde ein  $r = 0,51$  (*siehe Abb. 14*) errechnet, für die nicht-frakturierten Wirbelkörper ergab sich ein  $r = 0,52$ , für die frakturierten  $r = 0,51$ . Die höchste Korrelation für die einzelnen Wirbelkörper ergab sich für den Lendenwirbelkörper L1 mit einem  $r = 0,52$ , die niedrigste für den Brustwirbelkörper Th11 mit einem  $r = 0,41$ .

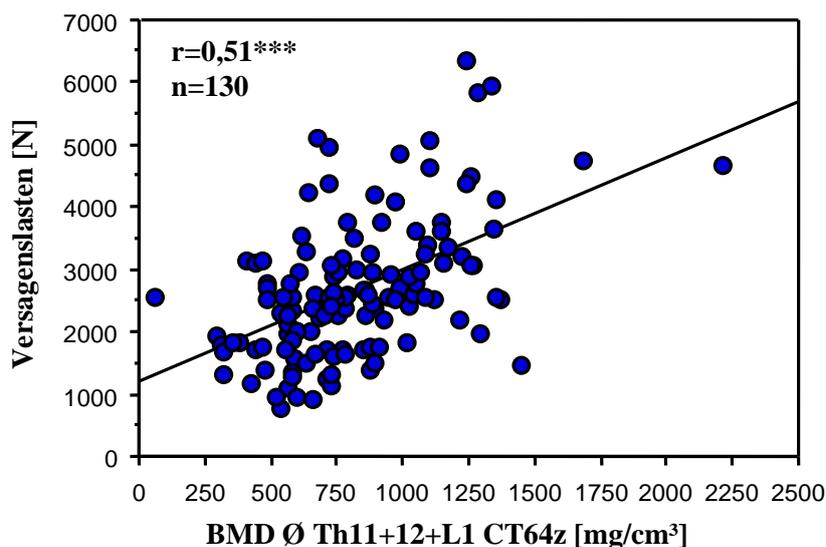
Nach Berechnung der Korrelationen von BMD-Werten aus dem 64-Zeiler CT und den Versagensspannungen zeigten sich um 15-25 % niedrigere (nicht-signifikant bei  $p > 0,05$ ) Korrelationen als für Versagenslasten. Für den BMD Th11+Th12+L1 ergab sich ein  $r = 0,42$ , frakturierte und nicht-frakturierte waren mit  $r = 0,40$  identisch.

**Tab. 7:** Korrelationen der Versagenslasten und Versagensspannungen mit den Knochendichteparametern (gemessen im 64-Zeiler CT)

Messbereich	Versagenslasten (r)	Versagensspannung (r)
BMD Th11	0,41***	0,31**
BMD Th12	0,48***	0,39***
BMD L1	0,52***	0,45***
BMD Th11+L1	0,49***	0,40***
BMD Th11+12+L1	0,51***	0,42***
BMD WK Ø #	0,52***	0,40***
BMD WK mit #	0,51***	0,40***

**r** = Pearson-Korrelationskoeffizient; **Th11+12+L1** = Wirbelkörper Th11, Th12, L1; **WK Ø #** = Korrelation der Versagenslasten mit dem Durchschnittswert der Wirbelkörper ohne Fraktur; **WK mit #** = Korrelation der Versagenslasten mit dem Durchschnittswert der Wirbelkörper mit Fraktur; **BMD** = trabekuläre bone mineral density (in  $\text{mg}/\text{cm}^3$ ); \* = Signifikanzniveau  $p$ -value  $< 0,05$ ; \*\* =  $p$ -value  $< 0,01$ ; \*\*\* =  $p$ -value  $< 0,0001$

**Abb. 14:** Korrelation der BMD-Werte (gemessen im 64-Zeiler CT) mit den Versagenslasten dargestellt, in einem Streudiagramm



$r$  = Pearson-Korrelationskoeffizient;  $n$  = Stichprobe; **CT 64z** = 64-Zeiler Computertomograph; **Ø Th11+12+L1** = Durchschnittswert der Wirbelsäulensegmente Th11, Th12, L1; **BMD** = trabekuläre bone mineral density (in  $\text{mg}/\text{cm}^3$ ); \*\*\* = Signifikanzniveau  $p$ -value  $< 0,0001$

## 5.5 Signifikanzvergleich

### 5.5.1 Vergleich von DXA und 4-Zeiler CT

In den folgenden Tabellen werden die Korrelationen aus DXA und 4-Zeiler-CT miteinander verglichen, wobei auf eine Darstellung der BMC-Werte verzichtet wurde. Die kortikalen BMD-Werte aus der 4-Zeiler-CT-Messung sind in Klammern (CORT) dargestellt.

Beim Vergleich der Korrelationskoeffizienten von Versagenslasten und BMD-Werten (*siehe Tab. 8a*) zeigte sich, dass die Korrelationen der DXA-Parameter durchschnittlich um ca. 20 % höher sind als die entsprechenden Korrelationen aus dem 4-Zeiler CT, allerdings bei einem  $p > 0,05$  nicht signifikant. Der größte prozentuale Unterschied wurde für den Lendenwirbelkörper L1 mit 27 % errechnet, wobei sich hier ein moderat signifikanter Unterschied zeigte, der geringste prozentuale Unterschied für den Durchschnitt der frakturierten Wirbelkörper (WK mit #) mit 10 %.

Die kortikalen BMD-Werte des 4-Zeiler-Computertomographen erzielen bessere Korrelationen als die trabekulären BMD-Werte und sind nur um 5-10% niedriger als die Korrelationen der DXA-BMD-Werte mit den Versagenslasten. Die höchste Korrelation wird für Th11+Th12+L1 mit  $r = 0,64$  gefunden (vgl. DXA  $r = 0,67$ ), die niedrigste für den Lendenwirbelkörper L1 mit  $r = 0,57$  (vgl. DXA  $r = 0,70$ ).

Beim Vergleich der Korrelationskoeffizienten von Versagensspannungen und Knochendichteparametern zeigen sich in der DXA sowohl für die trabekulären als auch für die kortikalen BMD-Werte aus der 4-Zeiler-CT-Messung etwas höhere Korrelationen (siehe Tab. 8b), wobei auch hier die kortikalen BMD-Werte nur um 5-10 % niedrigere Korrelationen aufweisen. Bei keinem der Parameter konnte jedoch mit  $p > 0,05$  ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

**Tab. 8a:** Vergleich der Korrelationen der Knochendichteparameter (gemessen im DXA und 4-Zeiler CT) mit den Versagenslasten

Messbereich	DXA (r)	CT 04z (r)	Signifikanz
<b>BMD Th11</b> (CORT)	0,62***	0,46*** (0,65***)	0,07 <sup>n.s.</sup> (0,7 <sup>n.s.</sup> )
<b>BMD Th12</b> (CORT)	0,64***	0,52*** (0,63***)	0,14 <sup>n.s.</sup> (0,9 <sup>n.s.</sup> )
<b>BMD L1</b> (CORT)	0,70***	0,51*** (0,57***)	0,02* (0,08 <sup>n.s.</sup> )
<b>BMD Th11+L1</b> (CORT)	0,68***	0,54*** (0,64***)	0,69 <sup>n.s.</sup> (0,6 <sup>n.s.</sup> )
<b>BMD Th11+12+L1</b> (CORT)	0,67***	0,57*** (0,64***)	0,20 <sup>n.s.</sup> (0,7 <sup>n.s.</sup> )
<b>BMD WK Ø #</b> (CORT)	0,66***	0,58*** (0,62***)	0,31 <sup>n.s.</sup> (0,6 <sup>n.s.</sup> )
<b>BMD WK mit #</b> (CORT)	0,65***	0,58*** (0,63***)	0,40 <sup>n.s.</sup> (0,80 <sup>n.s.</sup> )

r = Pearson-Korrelationskoeffizient; **DXA** = Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometry; **CT 04z** = 4-Zeiler Computertomograph; **BMD** = bone mineral density; **(CORT)** = kortikaler BMD-Wert (Angabe nur im 4-Zeiler-CT); **WK Ø #** = Durchschnittswert der Wirbelkörper ohne Fraktur; **WK mit #** = Durchschnittswert der Wirbelkörper mit Fraktur; \* = Signifikanzniveau p-value < 0,05; \*\* = p-value < 0,01; \*\*\* = p-value < 0,0001; **n.s.** = nicht signifikant

**Tab. 8b:** Vergleich der Korrelationen der Knochendichteparameter (gemessen im DXA und 4-Zeiler CT) mit den Versagensspannungen

Messbereich	DXA (r)	CT 04z (r)	Signifikanz
<b>BMD Th11</b> (CORT)	0,42***	0,34*** (0,47***)	0,45 <sup>n.s.</sup> (0,62 <sup>n.s.</sup> )
<b>BMD Th12</b> (CORT)	0,46***	0,35*** (0,44***)	0,30 <sup>n.s.</sup> (0,84 <sup>n.s.</sup> )
<b>BMD L1</b> (CORT)	0,54***	0,43*** (0,38***)	0,25 <sup>n.s.</sup> (0,10 <sup>n.s.</sup> )
<b>BMD Th11+L1</b> (CORT)	0,51***	0,44*** (0,46***)	0,47 <sup>n.s.</sup> (0,60 <sup>n.s.</sup> )
<b>BMD Th11+12+L1</b> (CORT)	0,50***	0,45*** (0,45***)	0,60 <sup>n.s.</sup> (0,60 <sup>n.s.</sup> )
<b>BMD WK Ø #</b> (CORT)	0,48***	0,43*** (0,45***)	0,63 <sup>n.s.</sup> (0,77 <sup>n.s.</sup> )
<b>BMD WK mit #</b> (CORT)	0,47***	0,46*** (0,50***)	0,92 <sup>n.s.</sup> (0,77 <sup>n.s.</sup> )

**r** = Pearson-Korrelationskoeffizient; **DXA** = Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometry; **CT 04z** = 4-Zeiler Computertomograph; **BMD** = bone mineral density; **(CORT)** = kortikaler BMD-Wert (Angabe nur im 4-Zeiler-CT); **WK Ø #** = Durchschnittswert der Wirbelkörper ohne Fraktur; **WK mit #** = Durchschnittswert der Wirbelkörper mit Fraktur; \* = Signifikanzniveau p-value < 0,05; \*\* = p-value < 0,01; \*\*\* = p-value < 0,0001; **n.s.** = nicht signifikant

### 5.5.2 Vergleich von DXA und 64-Zeiler CT

Beim Vergleich der Korrelationskoeffizienten von Versagenslasten und BMD-Werten in der DXA bzw. Versagenslasten und trabekulären BMD-Werten (kortikale BMD-Werte wurden nicht gemessen) im 64-Zeiler CT (*siehe Tab. 9a*) zeigten sich teils signifikant niedrigere Korrelationen im 64-Zeiler-CT. Durchschnittlich betrug der Unterschied ca. 25 %, der größte Unterschied wurde für den Brustwirbelkörper Th11 mit 34 % (p < 0,05) errechnet, der kleinste für die nicht frakturierten Wirbelkörper mit 21 % (bei p > 0,05).

**Tab. 9a:** Vergleich der Korrelationen der Knochendichteparameter (gemessen im DXA und 64-Zeiler CT) mit den Versagenslasten

Messbereich	DXA (r)	CT 64z (r)	p-value
BMD Th11	0,62***	0,41***	0,02*
BMD Th12	0,64***	0,48***	0,06 <sup>n.s.</sup>
BMD L1	0,70***	0,52***	0,02*
BMD Th11+L1	0,68***	0,49***	0,02*
BMD Th11+12+L1	0,67***	0,51***	0,04*
BMD WK Ø #	0,66***	0,52***	0,08 <sup>n.s.</sup>
BMD WK mit #	0,65***	0,51***	0,09 <sup>n.s.</sup>

r = Pearson-Korrelationskoeffizient; **DXA** = Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometry; **CT 64z** = 64-Zeiler Computertomograph; **BMD** = bone mineral density; **WK Ø #** = Durchschnittswert der Wirbelkörper ohne Fraktur; **WK mit #** = Durchschnittswert der Wirbelkörper mit Fraktur; \* = Signifikanzniveau p-value < 0,05; \*\* = p-value < 0,01; \*\*\* = p-value < 0,0001; **n.s.** = nicht signifikant

Auch zwischen diesen Modalitäten fand sich kein signifikanter Unterschied (p stets > 0,05) zwischen den Korrelationskoeffizienten von BMD-Werten und Versagensspannungen. Jedoch waren auch hier die DXA-Korrelationen höher als die 64-Zeiler-CT-Korrelation (durchschnittlich 15-20 %). Der geringste prozentuale Unterschied ergab sich dabei für die frakturierten Wirbelkörper mit 14 % (siehe Tab. 9b).

**Tab. 9b:** Vergleich der Korrelationen der Knochendichteparameter (gemessen im DXA und 64-Zeiler CT) mit den Versagensspannungen

Messbereich	DXA (r)	CT 64z (r)	p-value
BMD Th11	0,42***	0,31**	0,31 <sup>n.s.</sup>
BMD Th12	0,46***	0,39***	0,50 <sup>n.s.</sup>
BMD L1	0,54***	0,45***	0,34 <sup>n.s.</sup>
BMD Th11+L1	0,54***	0,40***	0,15 <sup>n.s.</sup>
BMD Th11+12+L1	0,50***	0,42***	0,42 <sup>n.s.</sup>
BMD WK Ø #	0,48***	0,40***	0,49 <sup>n.s.</sup>
BMD WK mit #	0,47***	0,40***	0,52 <sup>n.s.</sup>

r = Pearson-Korrelationskoeffizient; **DXA** = Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometry; **CT 64z** = 64-Zeiler Computertomograph; **BMD** = bone mineral density; **WK Ø #** = Durchschnittswert der Wirbelkörper ohne Fraktur; **WK mit #** = Durchschnittswert der Wirbelkörper mit Fraktur; \* = Signifikanzniveau p-value < 0,05; \*\* = p-value < 0,01; \*\*\* = p-value < 0,0001; **n.s.** = nicht signifikant

### 5.5.3 Vergleich von 64-Zeiler CT und 4-Zeiler CT

Beim Vergleich der beiden CT-Modalitäten hinsichtlich Versagenslasten zeigen sich bei den trabekulären BMD-Werten um ca. 5-10 % höhere Korrelationskoeffizienten im 4-Zeiler-CT (bei  $p > 0,05$  nicht signifikant). Vergleicht man jedoch kortikale BMD-Werte aus der 4-Zeiler-CT-Messung mit den trabekulären BMD-Werten aus der 64-Zeiler-Messung, so ergeben sich deutliche größere und teils signifikante Unterschiede (*siehe Tab. 10a*). Der größte Unterschied wird dabei für den Brustwirbelkörper Th11 mit 37 % gefunden ( $p < 0,05$ ), beim Durchschnitt des Dreiersegmentes ergibt sich ein Unterschied von 20 % ( $p > 0,05$ ; 10 % Unterschied beim trabekulären BMD in beiden Modalitäten).

**Tab. 10a:** Vergleich der Korrelationen der Knochendichteparameter (gemessen im 64-Zeiler und 4-Zeiler CT) mit den Versagenslasten

Messbereich	CT 64z (r)	CT 04z (r)	Signifikanz
<b>BMD Th11</b> (CORT)	0,41***	0,46*** (0,65)	0,62 <sup>n.s.</sup> (0,007*)
<b>BMD Th12</b> (CORT)	0,48***	0,52*** (0,63)	0,67 <sup>n.s.</sup> (0,08 <sup>n.s.</sup> )
<b>BMD L1</b> (CORT)	0,52***	0,51*** (0,57)	0,91 <sup>n.s.</sup> (0,57 <sup>n.s.</sup> )
<b>BMD Th11+L1</b> (CORT)	0,49***	0,54*** (0,64)	0,59 <sup>n.s.</sup> (0,08 <sup>n.s.</sup> )
<b>BMD Th11+12+L1</b> (CORT)	0,51***	0,57*** (0,64)	0,50 <sup>n.s.</sup> (0,12 <sup>n.s.</sup> )
<b>BMD WK Ø #</b> (CORT)	0,52***	0,58*** (0,62)	0,49 <sup>n.s.</sup> (0,27 <sup>n.s.</sup> )
<b>BMD WK mit #</b> (CORT)	0,51***	0,58*** (0,63)	0,46 <sup>n.s.</sup> (0,18 <sup>n.s.</sup> )

**r** = Pearson-Korrelationskoeffizient; **CT 64z** = 64-Zeiler Computertomograph; **CT 04z** = 4-Zeiler Computertomograph; **BMD** = bone mineral density; **(CORT)** = kortikaler BMD-Wert (Angabe nur im 4-Zeiler-CT); **WK Ø #** = Durchschnittswert der Wirbelkörper ohne Fraktur; **WK mit #** = Durchschnittswert der Wirbelkörper mit Fraktur; \* = Signifikanzniveau  $p$ -value  $< 0,05$ ; \*\* =  $p$ -value  $< 0,01$ ; \*\*\* =  $p$ -value  $< 0,0001$ ; **n.s.** = nicht signifikant

**Tab. 10b:** Vergleich der Korrelationen der Knochendichteparameter (gemessen im 64-Zeiler und 4-Zeiler CT) mit den Versagensspannungen

Messbereich	CT 64z (r)	CT 04z (r)	p-value
<b>BMD Th11</b> (CORT)	0,31**	0,34** (0,47***)	0,79 <sup>n.s.</sup> (0,13 <sup>n.s.</sup> )
<b>BMD Th12</b> (CORT)	0,39***	0,39*** (0,44***)	1,00 <sup>n.s.</sup> (0,63 <sup>n.s.</sup> )
<b>BMD L1</b> (CORT)	0,45***	0,43*** (0,38***)	0,84 <sup>n.s.</sup> (0,50 <sup>n.s.</sup> )
<b>BMD Th11+L1</b> (CORT)	0,40***	0,44*** (0,46***)	0,70 <sup>n.s.</sup> (0,56 <sup>n.s.</sup> )
<b>BMD Th11+12+L1</b> (CORT)	0,42***	0,45*** (0,45***)	0,77 <sup>n.s.</sup> (0,77 <sup>n.s.</sup> )
<b>BMD WK Ø #</b> (CORT)	0,41***	0,43*** (0,45***)	0,86 <sup>n.s.</sup> (0,71 <sup>n.s.</sup> )
<b>BMD WK mit #</b> (CORT)	0,40***	0,46*** (0,50***)	0,58 <sup>n.s.</sup> (0,35 <sup>n.s.</sup> )

**r** = Pearson-Korrelationskoeffizient; **CT 64z** = 64-Zeiler Computertomograph; **CT 04z** = 4-Zeiler Computertomograph; **BMD** = bone mineral density; **(CORT)** = kortikaler BMD-Wert (Angabe nur im 4-Zeiler-CT); **WK Ø #** = Durchschnittswert der Wirbelkörper ohne Fraktur; **WK mit #** = Durchschnittswert der Wirbelkörper mit Fraktur; \* = Signifikanzniveau p-value < 0,05; \*\* = p-value < 0,01; \*\*\* = p-value < 0,0001; **n.s.** = nicht signifikant

Auch bei den Versagensspannungen weisen die Knochendichtewerte aus den 4-Zeiler-CT-Messungen höhere Korrelationen auf als die BMD-Werte aus den 64-Zeiler-Messungen, signifikante Unterschiede finden sich jedoch nicht (*siehe Tab. 10b*). Für den Durchschnitt aus Th11+Th12+L1 wird sowohl für den kortikalen als auch für den trabekulären 4-Zeiler-CT-BMD-Wert eine um 7 % höhere Korrelation gefunden als für den BMD-Wert aus der 64-Zeiler-CT-Messung.

### **6. Diskussion**

Ziel dieser Studie war es die verschiedenen osteodensitometrischen Messverfahren (DXA, 4-Zeiler Computertomographie, 64-Zeiler Computertomographie) hinsichtlich ihrer Genauigkeit und Wertigkeit in der retrospektiven Vorhersage der mechanischen Kompetenz thorakolumbaler Wirbelsäulensegmente direkt miteinander zu vergleichen. Dadurch sollte ausgearbeitet werden, ob auch nach bereits erfolgter Fraktur auf die biomechanische Kompetenz vor der Frakturierung geschlossen werden kann.

Dabei wurde zu Beginn die Reproduzierbarkeit und Präzision der einzelnen Messmethoden geprüft, indem an 7 zufällig aus dem Gesamtkollektiv ausgewählten Wirbelsäulenpräparaten der BMD-Wert in 4 aufeinander folgenden Messungen bestimmt wurde. Anschließend wurden die Knochendichteparameter von 130 Wirbelsäulenpräparaten, bestehend jeweils aus den Segmenten Th 11 – L 1, die nach biomechanischer Testung bereits Frakturen aufwiesen, jeweils mit DXA, 4-Zeiler-CT und 64-Zeiler-CT gemessen und die ermittelten Knochendichteparameter mit den dazugehörigen bekannten Versagenslasten und –spannungen verglichen.

### **6.1 Methodikdiskussion**

#### **6.1.1 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine biomechanische, experimentelle Studie. Der Vorteil prospektiver Studien besteht darin, dass sie eine höhere Wertigkeit aufweisen. In solchen Studien konnte in der Vergangenheit gezeigt werden, dass ein enger Zusammenhang zwischen Knochenmineraldichte (BMD) und Frakturrisiko besteht. Dabei bestätigte sich die Hypothese, dass ein niedriger BMD-Wert mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert ist (Ross et al. 1990; Seeley et al. 1991; Cummings et al. 1993; Ross et al. 1993; Wasnich et al. 1994; Stone et al. 2003; Langsetmo et al. 2010; Pinheiro et al. 2010; Siris et al. 2014). Um eine ausreichende Anzahl von Ergebnissen, in diesem Fall Frakturen, zu erreichen, ist jedoch die Messung und Beobachtung einer großen Zahl von Probanden über einen langen Zeitraum erforderlich, was neben einer hohen Strahlenbelastung mit einem sehr hohen logistischen Aufwand und wesentlich höheren Kosten verbunden ist.

Mehrfach konnte man durch biomechanische, experimentelle Studien hohe Korrelationen zwischen Versagenslasten und dem in der QCT und DXA gemessenen Knochenmineralgehalt nachweisen (siehe aufgeführte Studien in Kap. 6.2.3). Dabei

werden Versagenslasten und –spannungen, die durch biomechanische Tests erfasst wurden, mit den Ergebnissen der unterschiedlichen osteodensitometrischen Messmethoden verglichen, wodurch ein Frakturrisiko abgeschätzt werden kann. Jedoch kann durch die allein mittels axialer Kompression bestimmten Versagenslasten und –spannungen nicht direkt auf das Frakturrisiko geschlossen werden. Beispielsweise durch einen Sturz wirken sich Belastungen auf in situ individuell aus, dabei spielt insbesondere auch die Körpergröße und das Körpergewicht jedes Individuums eine wichtige Rolle (Hayes et al. 1991; Hayes und Bouxsein 1997; Myers und Wilson 1997; Duan et al. 2001). Zusammenfassend lässt sich jedoch sagen, dass biomechanische, experimentelle Studien unterschiedliche osteodensitometrische Verfahren hinsichtlich Frakturrisikoeinschätzung gut miteinander vergleichen können.

In der vorliegenden Studie erfolgten die osteodensitometrischen Messungen an Wirbelsäulensegmenten mit bereits frakturierten Wirbelkörpern. Die Frakturen wurden in einer vorherigen Studie mittels biomechanischer Testung durchgeführt, dabei wurden Versagenslasten und –spannungen ermittelt. Dies ist von besonderer klinischer Relevanz, da Patienten mit ausgeprägter Osteoporose häufig Frakturen im thorakolumbalen Übergang aufweisen (Cummings 2002; Pisani et al. 2016).

### **6.1.2 Osteodensitometrische Verfahren**

In der hier vorliegenden Studie wurden zur osteodensitometrischen Messung mit der Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometry (DXA) und der quantitativen Computertomographie klinisch etablierte Verfahren verwendet. Aktuell handelt es sich bei der DXA um den Goldstandard der Knochendichtemessung in der klinischen Routine. Die quantitative Computertomographie konnte trotz Differenzierung zwischen trabekulärer und kortikaler Knochenstruktur sowie Volumenmessung ( $\text{mg}/\text{cm}^3$ ) die DXA in der Routine bislang nicht verdrängen.

### **6.1.3 Einschätzung des Frakturrisikos**

Ein wichtiger zu erörternder Punkt besteht darin, dass ein erhöhtes Frakturrisiko nicht alleine durch die osteodensitometrisch bestimmte Knochendichte beurteilt werden kann. Der von der WHO mit Unterstützung der `International Osteoporosis Foundation`, `National Osteoporosis Foundation` (NOF), `American Society for Bone and Mineral Research` und der `International Society for Clinical Densitometry` im Jahr 2008 entwickelte „Fracture Risk Assessment Tool“ (FRAX<sup>®</sup>) schließt neben dem BMD-Wert

im Bereich des Schenkelhalses weitere Risikofaktoren mit ein. Zu diesen gehören beispielsweise das Alter, eine positive Familienanamnese, Nikotinabusus, Glukokortikoidtherapie und sekundäre Formen der Osteoporose (van den Bergh et al. 2010; Silverman und Calderon 2010; Siris et al. 2014). Angaben zu medizinischer und sozialer Vorgeschichte lagen in unserer Studie jedoch nicht vor, lediglich Körpergröße und Körpergewicht waren bekannt.

### **6.1.4 Formalinfixierung und Aufbewahrung**

Der Einfluss der Formalinfixierung der Wirbelsäulenpräparate auf die Knochendichtemessung und das biomechanische Verhalten wurde in verschiedenen Studien kontrovers diskutiert. Während ältere Studien insbesondere auf die biomechanischen Eigenschaften einen Einfluss der Formalinfixierung sehen (Currey et al. 1995; Wilke et al. 1996), kommen neuere Studien auf andere Ergebnisse. Lochmüller et al. konnten 2001 in einer Studie an 7 formalinfixierten Wirbelsäulenpräparaten mit umgebendem Weichteilmantel nachweisen, dass es nach 10-monatiger Fixierung in einer 5%-igen Formalin-/95%-igen Ethanollösung zu keiner signifikanten Veränderung des Knochenmineralgehalts kommt. Van Haaren et al. konnten 2008 in einer Studie an Femora und Humeri von Ziegen diese Ergebnisse bestätigen. Nach einer Fixierung über einen Zeitraum über 12 Monate kam es zu keiner signifikanten Änderung des BMD-Wertes. Auch die biomechanischen Eigenschaften wurden dabei untersucht. Dabei zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Bereich der Steifigkeit (‘stiffness’) und Festigkeit (‘strength’) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe bestehend aus frischen Femora und Humeri. Auch Ohman et al. (2008) konnten bis zu 4 Wochen nach Fixierung keinen signifikanten Unterschiede zwischen den Versagenslasten frischer und Formalin-fixierter Knochenpräparate nachweisen. Die aktuellste Studie über den Einfluss der Formalinfixierung wurde 2015 durchgeführt. Dabei wurden jedoch nur 6 einzelne Wirbelkörper über 6 Monate in einer 3,5 %-igen Formalinlösung aufbewahrt. Eine signifikante Änderung des Knochenmineralgehalts zeigte sich nicht (Baum et al. 2015). Der Einfluss der Formalinfixierung auf Knochenmineralgehalt und biomechanische Eigenschaften bleibt somit insbesondere bei Lagerung über einen längeren Zeitraum nicht gänzlich geklärt.

Hinsichtlich des biomechanischen Verhaltens der Präparate ist zudem die Aufbewahrung dieser entscheidend. Dabei spielt nachweislich der Feuchtigkeitsgrad eine

Rolle. Daher wurden die Präparate durchgehend in Flüssigkeit gelagert und vor den Testungen in einer Unterdruckkammer entlüftet.

### 6.2 Ergebnisdiskussion

#### 6.2.1 Genauigkeit und Präzision der osteodensitometrischen Verfahren

Eine möglichst hohe Genauigkeit oder Reproduzierbarkeit (engl.: *precision*) eines osteodensitometrischen Messverfahrens ist erforderlich, um kleinste Veränderung des Knochenmineralgehalts zu detektieren und somit Auskunft über beginnende osteoporotische Veränderungen bzw. über positive Therapieeffekte geben zu können. Die übliche Berechnung der Genauigkeit erfolgt anhand von bereits etablierten Methoden. Dabei wird der Variationskoeffizient als Genauigkeitsparameter verwendet, der sich aus dem Quotienten der Standardabweichung und des Mittelwertes der Einzelmessungen errechnet (Glüer et al. 1995). Um die Genauigkeit noch exakter darzustellen, sollte der quadratische Mittelwert („root-mean-square“) berechnet werden, dadurch können „root-mean-square-deviation“ (~Standardabweichung) und „mean-square-deviation“ (~Varianz) angegeben werden (Glüer et al. 1995, Bonnicksen et al. 2001).

Die Genauigkeit der Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometry als osteodensitometrisches Verfahren wurde in der Literatur fast ausschließlich in-vivo getestet. Jergas et al. konnten in einer Studie aus dem Jahr 1995 an 260 postmenopausalen Frauen, bei welchen jeweils 2 osteodensitometrische Messungen in der DXA am thorakolumbalen Übergang durchgeführt wurden, eine Genauigkeit/Reproduzierbarkeit („precision“) von CV = 1,31 % für den BMD-Wert im anterior-posterioren Strahlengang nachweisen. Diese Ergebnisse konnten durch weitere Studien bestätigt werden (Genant et al. 1996, Adams 1997). Aktuellere Studien befassten sich abermals mit dieser Thematik. Dabei zeigten neuere DXA-Geräte ähnliche Werte für die Reproduzierbarkeit auf. Boyanov (2008) berechnete in einer Studie anhand von 2 Knochendichtemessungen an einem DXA-Gerät der Firma Hologic an 30 Frauen am selben Tag einen CV von 1,35 %. Hind et al. wiederum konnten in einer Studie aus dem Jahr 2010 einen Wert für den CV in % von 0,41 % nachweisen. Dabei wurden die Messungen an einem Gerät der Firma GE (wie in der vorliegenden Studie) durchgeführt. Eventuell sind diese exzellenten Zahlen darauf zurückzuführen, dass es sich bei dem Studiengut um Patienten im Alter von durchschnittlich 34,8 Jahren handelte, so dass osteoporotische Veränderungen oder Knochendichte-ändernde Erkrankungen nahezu ausgeschlossen werden können. Dies

bedingt eine bessere Reproduzierbarkeit der Methodik (Adams 1997). Fan et al. verglichen 2008 in einer Studie die Reproduzierbarkeit von DXA-Geräten der Firma GE und Hologic. Dabei zeigten sich keinerlei Unterschiede, für beide Geräte wurden für den thorakolumbalen Übergang jeweils Werte um 1,0 % für den CV errechnet. In einem Review über Qualitätssicherung in der DXA postulierten Kim et al. 2014 einen CV von 1,9 % für die Lendenwirbelsäule, dabei wurden an 30 Probanden 2 Messungen und an 15 Probanden 3 Messungen durchgeführt. Eine Angabe des Herstellers des DXA-Gerätes fand sich nicht.

Für die Reproduzierbarkeit der osteodensitometrischen Messungen des thorakolumbalen Übergangs im lateralen Strahlengang wurden mit 1,5-3 % für den CV durchschnittlich etwas schlechtere Werte gemessen. Als Ursache hierfür beschrieb Felsenberg et al. 1999 die Tatsache, dass es durch den längeren Weg der Strahlung durch die Weichteile bei lateralen Messungen zu einer erhöhten Strahlungsschwächung kommt, was eine deutlich erschwerte Konturdetektion bedingt und dadurch auch eine schlechtere Reproduzierbarkeit.

Auch in anderen Studien wurde eine ähnliche Präzision der DXA festgestellt. Eine große retrospektive Kohortenstudie zeigte für die Präzision der Messtechnik einen CV = 1,7 % (Leslie et al. 2011). Ähnliche Werte mit einem CV = 0,6 – 2,1 % wurden auch in 2 anderen Studien gefunden, dabei wurden jedoch gesunde Leistungssportler auch im Hinblick auf die Körperfettverteilung untersucht (Bilsborough et al. 2014; Barlow et al. 2015). In einem wissenschaftlichen Artikel über die Bildgebung bei Osteoporose wird die DXA als standardisiertes Verfahren mit einer hohen Präzision (CV = 2 – 2,5%) charakterisiert (Link 2016).

In der vorliegenden Studie wurde die Validierung für die DXA im anterior-posterioren Strahlengang durchgeführt. Für den CV wurde durchschnittlich ein Wert von 1,13 % errechnet. Die Berechnung des „root-mean-square“ und der „root-mean-square-deviation“ zeigte keinen signifikanten Unterschied zum errechneten Variationskoeffizienten mit CV = 1,14 %. Im Vergleich zu den diskutierten Studien passt dieser Wert gut zu den bereits vorliegenden Ergebnissen der Reproduzierbarkeitsmessung. Allerdings ist zu beachten, dass dieser Wert in einer ex-vivo Studie an Wirbelsäulenpräparaten ohne umgebendes Weichteilgewebe und ohne posteriore Elemente erzielt wurde. Vergleicht man jedoch die Genauigkeit von ex-vivo und in-vivo-Messungen in oben aufgeführten Studien, so unterscheiden sich diese nur gering. Somit eignen sich hinsichtlich dieses Parameters sowohl ex-vivo als auch in-vivo-

Knochendichtemessungen der Wirbelsäule sehr gut für experimentell-biomechanische Studien zur Berechnung des Frakturrisikos.

**Tab. 11:** Literaturübersicht über die Genauigkeit/Reproduzierbarkeit der Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometry (DXA)

<b>Studie</b>	<b>CV in % für ap-BMD</b>	<b>CV in % für lat-BMD</b>
<b>Jergas et al. 1995:</b>	1,31 %	1,98 %
<b>Genant et al. 1996:</b>	0,5-1,5 %	2-3 %
<b>Adams 1997:</b>	ca. 1 %	1,60 %
<b>Boyanov 2008:</b>	1,35 %	1,67 %
<b>Fan et al. 2008:</b>	ca. 1 %	
<b>Blake 2009:</b>	1-1,5 %	
<b>Hind et al. 2010:</b>	0,41 %	
<b>Leslie et al. 2011:</b>	1,7 %	
<b>Kim et al. 2014:</b>	1,9 %	
<b>Bilsborough et al. 2014:</b>	0,6-1,5 %	
<b>Barlow et al. 2015:</b>	1,7-2,1 %	
<b>Link 2016:</b>	2-2,5 %	
<b>Aktuelle Studie:</b>	<b>1,13 %</b>	

CV in % = Variationskoeffizient (Standardabweichung/Mittelwert) in Prozent; **ap-BMD** = BMD-Wert gemessen im anterior-posterioren Strahlengang; **lat-BMD** = BMD-Wert gemessen im lateralen Strahlengang

Zur Bestimmung der Reproduzierbarkeit der Knochendichtemessung in der quantitativen Computertomographie (QCT) lassen sich in der Literatur wesentlich weniger Studien finden. In der Studie von Glüer et al. von 1995, in der allgemein die Methoden zur Berechnung der Reproduzierbarkeit von Verfahren zur Knochendichtemessung erörtert wurden, wird der 'precision error' für die Wirbelsäule in einer Größenordnung von ca. 2-3 % (CV in %) angegeben. Andere Studien weisen hingegen bessere Werte auf. Genant et al. beschrieben 2008 Werte für den CV in % von 1-2 %, was in etwa der Reproduzierbarkeit der DXA entspricht. Adams beschreibt 2009 in ihrem technischen Bericht über die quantitative Computertomographie, dass Ungenauigkeiten von maximal 1-1,5 % (CV in %) nachzuweisen sind. Der CV in einer Studie von Papadakis et al. aus dem Jahr 2009 betrug ca. 1,5 %. Interessanterweise

variieren diese Zahlen je nach Messort. Während sich bei Wu et al. 2009 bei Knochendichtemessungen im Bereich des Schenkelhalses Ergebnisse von ca. 1 % für den CV zeigten, waren die Werte für den CV im Bereich des Radius mit 2-3 % durchschnittlich schlechter (Engelke et al. 2009). In einer aktuellen Studie, die jedoch an einem ESP (European Spine Phantom) durchgeführt wurde, wurde für einen 80-Zeiler-CT ein CV von 0,8 – 1,9 % nachgewiesen. Dabei wurden 3 Phantome mit jeweils unterschiedlichen Knochenmineralgehalt gescannt (Wang et al. 2017).

Im Gegensatz zu den DXA-Messungen zeigten sich in der vorliegenden Studie für die QCT-Messungen etwas bessere Werte für den CV in % als in vorangegangenen Studien (*siehe Tab. 12*). Vor allem im 64-Zeiler-CT konnte mit CV = 0,97 % (1,05 % für „root-mean-square“ und „root-mean-square-deviation“) eine sehr gute Reproduzierbarkeit erreicht werden. Der Variationskoeffizient für den 4-Zeiler-Tomographen fiel dagegen mit 1,39 % (1,45 % für „root-mean-square“ und „root-mean-square-deviation“) gering ab. Betrachtet man aber den Durchschnitt der Angaben zu den Variationskoeffizienten aus den besprochenen Studien (ca. 1-1,5 %), so ist die Genauigkeit beider QCT-Messungen sehr gut. Zudem entsprechen auch hier ex-vivo Messungen der Genauigkeit von in-vivo Messungen.

**Tab. 12:** Literaturübersicht über die Genauigkeit/Reproduzierbarkeit der quantitativen Computertomographie (QCT)

<b>Studie</b>	<b>CV in % für BMD spine</b>
<b>Glüer et al. 1995:</b>	2-3 %
<b>Genant et al. 2008:</b>	1-2 %
<b>Adams 2009:</b>	1-1,5 %
<b>Engelke et al. 2009:</b>	2-3 % → <i>gemessen im Bereich des Radius</i>
<b>Papadakis et al. 2009:</b>	<1,5 %
<b>Wu et al. 2009:</b>	ca. 1 % → <i>gemessen am `femoral neck`</i>
<b>Wang et al. 2017:</b>	0,8-1,9 % → <i>gemessen am `spine phantom`</i>
<b>Aktuelle Studie</b>	<b>0,97 % für 64-CT, 1,39 % für 4-CT</b>

CV in % = Variationskoeffizient (Standardabweichung/Mittelwert) in Prozent; BMD spine = BMD-Wert gemessen im thorakolumbalen Übergang

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl die Dual-Energie-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) als auch die quantitative Computertomographie (4-Zeiler-CT und 64-Zeiler-CT) ein sehr hohes Maß an Reproduzierbarkeit und Genauigkeit der Methodik bezüglich ex-vivo Knochendichtemessungen an Wirbelsäulenpräparaten ohne umgebendes Weichteilgewebe und posteriore Elemente aufweisen. In der quantitativen Computertomographie lässt sich, womöglich durch Unterscheidung von trabekulärem und kortikalem Knochen, eine etwas bessere Reproduzierbarkeit erreichen. Dadurch ist eine effektivere Detektion von minimalen Veränderungen in der Knochendichte möglich, was z.B. im Rahmen der Therapiekontrolle und –steuerung von Vorteil sein könnte.

Insgesamt kann man jedoch festhalten, dass beide osteodensitometrischen Verfahren durch eine hohe Reproduzierbarkeit der Messtechnik in ähnlich hohem Maße die Korrelation von Knochendichtewerte mit den dazugehörigen Versagenslasten und –spannungen erlauben, was Rückschlüsse auf ein mögliches Frakturrisiko ermöglicht.

### **6.2.2 Vergleichbarkeit und Korrelation der aus den osteodensitometrischen Verfahren gewonnenen Parametern**

Eine direkte Vergleichbarkeit der Knochendichtewerte der unterschiedlichen osteodensitometrischen Verfahren (DXA vs. QCT) ist nur sehr eingeschränkt möglich. Insbesondere die Nachteile eines Summationsbildes durch die DXA spielen hier eine Rolle. In diesem Verfahren wird eine Flächendichte (Masse/Fläche) gemessen, es entstehen Überlagerungsbilder aus kortikalem und trabekulärem Knochen. Die quantitative Computertomographie dagegen ist eine 3-dimensionale bildgebende Modalität, die Querschnittsbilder der Wirbelkörper liefert, auf denen man kortikalen und trabekulären Knochen voneinander unterscheiden kann (Oei et al. 2016). Durch die QCT kann also eine wirkliche Dichte (Masse/Volumen) berechnet werden. Folglich ist ein direkter Vergleich von DXA-Messwerten mit QCT-Messwerten nur sehr eingeschränkt möglich. Insbesondere können die berechneten T-Werte aufgrund der unterschiedlichen Messmethode und die dadurch gewonnenen Parametern (BMD in  $\text{mg}/\text{cm}^2$  in DXA,  $\text{mg}/\text{cm}^3$  in QCT) nicht direkt miteinander verglichen werden (Cann 2004; Link 2012). Eine hohe Korrelation der in beiden Modalitäten gemessenen BMD-Werte konnte jedoch Khoo et al. 2009 nachweisen.

Die Ergebnisse in dieser Studie zeigten einen mittleren T-Score in der DXA von -5,60, im 4-Zeiler-CT -3,44 und im 64-Zeiler-CT -3,31. Wie erörtert können nur die aus der DXA gewonnenen T-Werte zur Einteilung der Osteoporose nach WHO verwendet

werden. Demnach fanden sich in der hier vorliegenden Studie hochosteoporotische Wirbelkörper. Adams et al. (2009) beschäftigten sich eingehend mit der quantitativen Computertomographie und dem Vergleich zwischen T-Scores aus der DXA und QCT. Dabei wurde postuliert, dass T-Scores aus der QCT nicht den DXA-Werten entsprechen. Dennoch wurde eine Osteoporoseeinteilung anhand von trabekulären BMD-Werten erstellt. Demnach wiesen die Wirbelkörper dieser Studie mit trabekulären BMD-Werten um die  $80 \text{ mg/cm}^3$  nach dieser Einteilung nur grenzwertig osteoporotische Werte ( $< 80 \text{ mg/cm}^3$  Osteoporose;  $>80 \text{ mg/cm}^3$  Osteopenie) auf. Diese Einteilung, die bislang auch nicht in die Diagnosestellung einer Osteoporose nach WHO eingegangen ist, sollte daher kritisch hinterfragt werden. Womöglich bedingt dies auch eine Unterschätzung der Osteoporose in der quantitativen Computertomographie.

Die Korrelationen der BMD-Werte der jeweiligen osteodensitometrischen Verfahren waren jeweils zwischen allen Modalitäten (DXA vs. 4-Zeiler-CT; DXA vs. 64-Zeiler-CT; 4-Zeiler-CT vs. 64-Zeiler-CT) signifikant. Insbesondere die BMD-Werte beider CT-Modalitäten korrelierten hochsignifikant ( $r = 0,91$ ). Zwischen den in der DXA und QCT gewonnenen BMD-Werten betragen die Korrelationen  $r = 0,61$  (4-Zeiler-CT) bzw.  $0,52$ . (64-Zeiler-CT). Somit ist davon auszugehen, dass mit den gewonnenen Daten eine sehr gute Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen osteodensitometrischen Modalitäten hinsichtlich Korrelationen mit Versagenslasten und -spannungen erzielt werden kann.

### **6.2.3 Wertigkeit der osteodensitometrischen Verfahren (DXA, QCT) hinsichtlich der retrospektiven Vorhersage eines Frakturrisikos**

Zur Beurteilung und Einschätzung der hier vorliegenden Studienergebnisse ist der Vergleich zu vorangegangenen Studien notwendig. Dabei zeigte die Korrelation von Versagenslasten mit in der DXA gemessenen Knochendichteparametern unterschiedliche Ergebnisse. Einige Studien hatten sich mit der Fragestellung befasst, ob DXA-Messungen in lateraler Projektion höhere Zusammenhänge mit den Versagenslasten aufweisen als DXA-Messungen in ap-Projektion.

Bjarnason und Mitarbeiter haben 1996 einen Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,71$  für den im lateralen Strahlengang bestimmten BMD-Wert berechnet, für den ap-BMD-Wert nur von  $r = 0,51$ . Dies wurde auf die Tatsache zurückgeführt, dass in ap-Messungen die posterioren Anteile der Wirbelkörper, also Wirbelbögen und Dornfortsätze, die Knochendichtewerte beeinflussen. Dieses Problem wird durch die

Messung in lateraler Position umgangen, so dass sich höhere Korrelationen ergeben. Allerdings wurden in dieser Studie die biomechanischen Tests ausschließlich an einzelnen Wirbelkörpern durchgeführt, was eine geringere Vergleichbarkeit zur in-vivo Situation im Gegensatz zur biomechanischen Testung von funktionellen Dreiersegmenten mit intakten Zwischenwirbelscheiben und erhaltenem Bandapparat bedingt. Zudem war die Stückzahl mit  $n = 32$  der getesteten Wirbelkörpern relativ niedrig. Folglich haben sich die meisten ex-vivo-Studien bei der Korrelation von Versagenslasten und Knochendichtewerten insbesondere auf die lateralen DXA-Messungen konzentriert. Singer et al. erreichten 1995 für laterale DXA-Messungen einen Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,86$ . Dabei wurden einzelne Wirbelkörper biomechanisch getestet.

Neuere Studien bewegen sich hinsichtlich der Korrelationskoeffizienten im Bereich der vorliegenden Studie. Roux et al. haben 2010 in einer biomechanischen Studie an 31 einzelnen Lendenwirbelkörpern L3 für die DXA in lateraler Projektion ein  $r = 0,70$  nachgewiesen. Im selben Jahr haben Jiang und Mitarbeiter für laterale BMD-Werte in der DXA denselben Wert ( $r = 0,70$ ) für 73 biomechanisch getestete 2-er Segmente der Lendenwirbelsäule errechnet. In einem ähnlichen Studienaufbau zu der hier vorliegenden Studie mit Dreier-Segmenten und biomechanischer Testung mittels axialer Kompression konnten für die ex-situ-AP-Messungen Korrelationen von  $r = 0,77$  und für die lateralen Messungen von  $r = 0,83$  nachgewiesen werden. Für die BMC-Werte zeigten sich Korrelationen von  $r = 0,70$  (AP), bzw.  $r = 0,85$  (lateral) (Bürklein et al. 2001).

Zur Vorhersagekraft von isoliert im QCT vorgenommenen osteodensitometrischen Messungen hinsichtlich der Versagenslasten lassen sich in der Literatur weniger Studien finden. Link und Mitarbeiter (1997) berechneten in einer Studie an 38 Wirbelsäulenpräparaten aus dem thorakolumbalen Übergang für den trabekulären BMD ein  $r = 0,81$ . In darauf folgenden Studien wurden ähnliche Korrelationskoeffizienten zwischen Versagenslasten und Knochendichteparametern aus der QCT erreicht. Konermann und Mitarbeiter haben 1999 an 110 einzelnen Wirbelkörpern aus dem Bereich Th12-L5 QCT-Messungen und anschließend biomechanische Frakturtests durchgeführt. Dadurch ergab sich für den trabekulären BMD-Wert ein Korrelationskoeffizient von  $r = 0,85$ . Martin et al. berechnete 1998 anhand von 16 einzelnen Wirbelkörpern ein  $r = 0,82$ . Haidekker et al. befassten sich 1999 konkret mit der unterschiedlichen Funktion von Kortikalis und Spongiosa. 24 einzelne lumbale Wirbelkörper wurden biomechanisch getestet, anschließend wurden sowohl für

den trabekulären als auch für den kortikalen BMD Korrelationen erstellt. Hierbei zeigte sich interessanterweise kein Unterschied, für beide Werte ergab sich ein  $r = 0,82$ . Waldt et al. haben 36 Wirbelsäulenbewegungssegmente, bestehend aus jeweils 2 Wirbelkörpern und erhaltenem Bandapparat, einer biomechanischen Testung unterzogen, nachdem im CT verschiedene Parameter, u.a. der BMD-Wert, gemessen wurden. Hierfür ergab sich ein Korrelationskoeffizient von  $r = 0,76$  für die Versagenslasten und den BMD-Wert.

Wenige biomechanische Studien haben sich gleichzeitig mit der Korrelation von Versagenslasten und DXA bzw. Versagenslasten und QCT befasst. In einer groß angelegten Studie aus dem Jahr 2002 verglichen Lochmüller et al. erstmals osteodensitometrische Messverfahren (DXA, QCT, pQCT, QUS) innerhalb einer Studie hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft von Versagenslasten, die durch biomechanische Testung an funktionellen Dreiersegmenten gemessen wurden. Dabei wurden 127 Leichen zuerst unter in-vivo- Bedingungen in der DXA, allerdings ausschließlich im ap-Strahlengang, gemessen. Die QCT-Messungen erfolgten wiederum erst nach Entnahme der Wirbelsäulen unter ex-situ Bedingungen. Analog zur vorliegenden Studie wurde die biomechanische Testung an thorakolumbalen Dreiersegmenten ohne posteriore Elemente durchgeführt. Für die DXA wurde ein  $r = 0,72$  erzielt. Für die in der quantitativen Computertomographie berechneten BMD-Werte wurde für den kortikalen BMD-Wert mit  $r = 0,73$  ein etwas höherer Korrelationskoeffizient errechnet als für den trabekulären BMD-Wert ( $r = 0,64$ ).

Edmonston et al. führten 1997 an 16 Wirbelsäulen, bestehend aus den Wirbelkörpern Th1-L5, jedoch nach Entfernung der posterioren Elemente, osteodensitometrische Messungen in Form von DXA-Messungen in lateraler Projektion und QCT-Messungen durch. Die Bestimmung der Versagenslasten durch biomechanische Testung erfolgte wiederum an einzelnen Wirbelkörpern, so dass sich schließlich Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,82-0,86$  für die DXA und  $r = 0,60-0,71$  für die QCT ergaben. Eine weitere vergleichende Studie wurde von Cheng und Mitarbeiter 1997 durchgeführt. Bei der osteodensitometrischen Messung und biomechanischen Testung von 62 einzelnen menschlichen Lendenwirbelkörpern (L3) ohne posteriore Elemente und umgebendes Weichteilgewebe wurde für die DXA ein Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,80$  errechnet, für die QCT  $r = 0,78$  (trabekulärer BMD). Eine aktuelle ex-situ Studie an 76 Femurknochen wies ähnliche Korrelationskoeffizienten auf. Dabei wurde für die DXA ein  $r = 0,69$  und für die QCT ein  $r = 0,71$  berechnet (Johannesdottir et al. 2017).

Neuere in-vivo-Studien wiesen ähnlich Ergebnisse auf. Dabei bezogen sich die Korrelationen des Knochenmineralgehalts auf das Auftreten neuer Frakturen. In einer großangelegten retrospektiven Kohortenstudie aus dem Jahr 2011 mit einem ausschließlich weiblichen Studienkollektiv von insgesamt 37032 Frauen wurde für den in der DXA gemessenen BMD-Wert und das Auftreten einer neuen Fraktur (Angabe `vertebral fracture`) einen Korrelationskoeffizient von  $r = 0,73$  errechnet. Dabei wurde jedoch ein Hybridmodell mit Einbeziehung des BMD-Wertes sowohl des Schenkelhalses als auch der Lendenwirbelsäule verwendet (Leslie et al. 2011). Für die QCT liegt eine 5-Jahres Fall-Kontroll-Studie aus dem Jahr 2014 vor, die an 1100 Frauen und Männern (Alter > 45 Jahre) durchgeführt wurde. Dabei konnte ein  $r = 0,67-0,7$  errechnet werden, wobei neben dem trabekulären BMD auch die `strenght` und `load-to-strength-ratio` miteinbezogen wurden (Kopperdahl et al. 2014). In vergleichenden in-vivo Studien finden sich für die QCT etwas höhere Korrelationskoeffizienten als für die DXA. In einer prospektiven Kohortenstudie an 306 Männern über einen Beobachtungszeitraum von 6,5 Jahren korrelierten neu aufgetretene Wirbelkörperfrakturen mit den zu Beginn der Studie erhobenen Knochendichtewerte mit  $r = 0,76$  für die DXA und  $r = 0,82$  für die QCT (Wang et al. 2012).

Die hier vorliegende Studie befasste sich mit den Versagenslasten im axialen Kompressionsversuch vor der Frakturierung und den Knochendichteparametern nach der Frakturierung. Die Korrelationen waren sowohl in der DXA ( $r = 0,67$ ) als auch in der quantitativen Computertomographie (4-Zeiler-CT:  $r = 0,64$  für den kortikalen BMD-Wert,  $r = 0,57$  für den trabekulären BMD-Wert; 64-Zeiler-CT:  $r = 0,51$  für den trabekulären BMD-Wert) insgesamt etwas niedriger als in den Versuchsreihen mit prospektivem Studiendesign, d.h. Knochendichtemessungen vor biomechanischer Frakturierung. Zwischen Knochendichtewerten und Versagensspannungen zeigten sich in allen 3 Modalitäten niedrigere und teils nur moderat signifikante Korrelationen (DXA:  $r = 0,50$ ; 4-Zeiler-CT:  $r = 0,45$  für den kortikalen und trabekulären BMD-Wert; 64-Zeiler-CT:  $r = 0,41$  für den trabekulären BMD-Wert).

Neben dem Studiendesign könnte dies damit zusammenhängen, dass es sich bei den Wirbelsäulenpräparaten ausschließlich um hochosteoporotisches Material handelte. Zudem wurde die Formalinfixierung über einen sehr langen Zeitraum durchgeführt (> 1 Jahr). Die in der Literatur aufgeführten Studien zu diesem Thema beschreiben nur kürzere Zeiträume. Daher können Einflüsse auf Knochendichte und biomechanisches Verhalten

nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Zu beachten ist, dass diese Studie eine hohe Fallzahl aufweist und die biomechanischen Testungen und osteodensitometrischen Messungen an funktionellen Dreiersegmenten und unter gleichen Bedingungen für DXA und QCT durchgeführt wurden. Die Aussagekraft und Ergebnisse können somit möglicherweise höher eingestuft werden können.

In jedem Fall aber zeigt sich, dass retrospektive osteodensitometrische Messungen an Wirbelsäulensegmenten nach biomechanisch erfolgter Fraktur hochsignifikante Korrelationen mit bekannten Versagenslasten aufweisen. Betrachtet man die Knochendichte von nicht-frakturierten und frakturierten Wirbelkörpern, so fällt auf, dass in allen 3 Modalitäten die nicht-frakturierten Wirbelkörper nur minimal höhere Knochendichtewerte aufweisen als die frakturierten Wirbelkörper (durchschnittlich 5 %). Die Korrelationen der Knochendichtewerte mit Versagenslasten und –spannungen waren dabei zwischen frakturierten und nicht-frakturierten Wirbelkörpern identisch. Zusammenfassend bedeutet dies, dass beide osteodensitometrischen Messverfahren auch bei nachgewiesener Fraktur eines oder mehrerer Wirbelkörper ein Frakturrisiko gut abschätzen können.

Vergleicht man nun die osteodensitometrischen Messmethoden untereinander, so zeigt sich überraschenderweise die quantitative Computertomographie (sowohl 4-Zeiler-CT als auch 64-Zeiler-CT) trotz dreidimensionalem Verfahren und Volumenbestimmung ( $\text{mg}/\text{cm}^3$ ) der DXA nicht überlegen, bzw. wurden teilweise etwas niedrigere Korrelationskoeffizienten festgestellt. Insbesondere der trabekuläre BMD fiel im Vergleich zu den DXA-Werten ab, während der kortikale BMD-Wert aus der 4-Zeiler-CT-Messung nur minimal niedrigere Korrelationen aufwies als der DXA-BMD-Wert. Diese niedrigeren Korrelationen aus der quantitativen Computertomographie könnten dadurch erklärt werden, dass in diesem Verfahren aufgrund der Auswertungsprogramme trotz der Möglichkeit der Unterscheidung zwischen trabekulärer und kortikaler Knochenstruktur lediglich die Messung der trabekulären Knochenstruktur möglich war, bzw. durch das Auswertungsprogramm im 4-Zeiler-CT separate Messungen für trabekuläre und kortikale Knochenstruktur. In der DXA mit allen erwähnten Nachteilen eines Summationsbildes fließen sowohl kortikale als auch trabekuläre Strukturen in den BMD mit ein. Zudem wurden durch ex-situ-Bedingungen limitierende Faktoren der DXA-Messungen, beispielsweise die Technik eines Summationsbildes, minimiert.

Wie in Kapitel 2.1 bereits erläutert, ist die Corticalis insbesondere bei ausgeprägter Osteoporose mitentscheidend für die Stabilität der Wirbelkörper (Bala et al.

2015). In den Studien von Lochmüller et al. 2002 und Eckstein et al. 2004 konnte bereits gezeigt werden, dass die Corticalis höhere Korrelationen mit Versagenslasten aufweist als die trabekuläre Knochenstruktur, jedoch wird die höchste Korrelation für die totale Knochendichte (trabekulär + cortical) erzielt. Dies entspricht sehr gut den Ergebnissen unserer Studie, da hier für den kortikalen BMD-Wert aus der 4-Zeiler-CT-Messung der höhere Korrelationskoeffizient erzielt wird. Die totale Knochendichte als wahrscheinlich optimale Knochendichtedarstellung konnte nicht dargestellt werden. Zu diskutieren bleiben hier daher die Auswertungsprogramme in der QCT und die Frage, ob durch eine Optimierung dieser bei sehr guten technischen Voraussetzungen bessere Resultate erzielt werden könnten. In jedem Fall erlaubt die quantitative Computertomographie eben durch Unterscheidung von trabekulärem und kortikalem Knochen eine sensitivere Detektion von Änderungen im Knochenmineralgehalt, was in einer aktuell Studie erneut bestätigt wurde (Mao et al. 2017).

Die Neuentwicklung des `trabecular bone score` (TBS) als Versuch der Bewertung der Mikroarchitektur des trabekulären Knochens in der DXA in Kombination mit dem BMD (Silva et al. 2014; Oei et al. 2016) und die Weiterentwicklung der `finite-element-analysis` (FEM) in der quantitativen Computertomographie (Zhang et al. 2017) werden die Einschätzung des Frakturrisikos in beiden Modalitäten noch verbessern.

### 6.3 Schlussfolgerung

Aus der Beantwortung der eingangs gestellten Fragen lassen sich folgende konkreten Schlussfolgerungen ziehen:

*1. Mit welcher Präzision und Genauigkeit lassen sich ex-situ Messungen an osteoporotischen Wirbelsäulenpräparaten in der DXA und in der quantitativen Computertomographie (4-Zeiler CT und 64-Zeiler CT) reproduzieren?*

Mit allen untersuchten osteodensitometrischen Verfahren (DXA, 64-Zeiler-CT und 4-Zeiler-CT) konnte im Rahmen von ex-situ Untersuchungen an osteoporotischen Wirbelsäulenpräparaten ohne posteriore Elemente und umgebendes Weichteilgewebe eine sehr hohe Reproduzierbarkeit (CV in der DXA = 1,13 %; CV im 4 Zeiler-CT = 1,39 %, CV im 64-Zeiler-CT = 0,97 %) erreicht werden. Die quantitative Computertomographie ermöglicht aufgrund der

Unterscheidung zwischen kortikalem und trabekulärem Knochen eine minimal höhere Reproduzierbarkeit.

Beide Verfahren (DXA und QCT) weisen jedoch insgesamt eine hohe Wertigkeit hinsichtlich Detektion von minimalen Änderungen der Knochendichte und des Rückschlusses auf ein mögliches Frakturrisiko auf.

### *2. Inwieweit können die unterschiedlichen Knochendichteparameter der jeweiligen osteodensitometrischen Messmethoden miteinander verglichen werden?*

Der Vergleich der BMD-Werte der einzelnen osteodensitometrischen Verfahren zeigt jeweils hochsignifikante Korrelationen ( $p < 0,0001$ ). Die beiden CT-Modalitäten (4-Zeiler- und 64-Zeiler-CT) zeigen dabei, wie vermutet, die höchsten Übereinstimmungen mit  $r = 0,91$ . Die Korrelationen zwischen DXA und QCT betragen  $r = 0,61$  (4-Zeiler-CT) bzw.  $r = 0,52$  (64-Zeiler-CT). Dadurch ist eine sehr gute Vergleichbarkeit der einzelnen osteodensitometrischen Modalitäten hinsichtlich Korrelationen mit Versagenslasten und –spannungen möglich. Ein direkter Vergleich der T-Scores ist jedoch nicht möglich, da es sich bei der DXA um ein Summationsbild mit Angabe des BMD in  $\text{mg}/\text{cm}^2$  handelt, in der quantitativen Computertomographie wiederum wird als dreidimensionales Verfahren der BMD in  $\text{mg}/\text{cm}^3$  berechnet.

### *3. Wie hoch ist die Korrelation der verschiedenen Knochendichteparameter der einzelnen Messmethoden mit bekannten Versagenslasten und Versagensspannungen aus dem axialen Kompressionsversuch? Können die unterschiedlichen osteodensitometrischen Messverfahren (DXA, 4-Zeiler CT, 64-Zeiler CT) auch retrospektiv, nach biomechanisch induzierter Frakturierung die biomechanische Kompetenz abschätzen?*

In beiden osteodensitometrischen Messmethoden (DXA und QCT) zeigen sich hochsignifikante Korrelationen ( $p < 0,0001$ ) mit zuvor erhobenen Versagenslasten aus dem axialen Kompressionsversuch. Mit den Versagensspannungen lassen sich teils nur moderate Korrelationen ( $p < 0,01$ ) finden.

Die Dual-Energie-Röntgen-Absorptiometrie weist dabei mit  $r = 0,67$  etwas höhere Korrelationen auf als die quantitative Computertomographie (4-Zeiler-CT:  $r = 0,64$  für  $BMD_{CORT}$ ,  $r = 0,57$  für  $BMD_{trab}$ ; 64-Zeiler-CT:  $r = 0,51$  für  $BMD_{trab}$ ). In dieser werden die trabekuläre und kortikale Knochenstruktur nur separat gemessen. Die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) scheint damit der quantitativen Computertomographie in der retrospektiven Vorhersage der mechanischen Kompetenz bereits frakturierter thorakolumbaler Wirbelkörper in experimentellen, biomechanischen Studien überlegen.

Abschließend kann festgehalten werden, dass beide osteodensitometrischen Verfahren (DXA und QCT) eine sehr hohe Genauigkeit und somit Wertigkeit aufweisen. Die quantitative Computertomographie ermöglicht aufgrund der Unterscheidung zwischen kortikalem und trabekulärem Knochen und der sehr hohen Reproduzierbarkeit der Methode eine genauere Quantifizierung und Lokalisation von Änderungen des Knochenmineralgehalts, was zum Beispiel in der initialen Therapiesteuerung von Vorteil ist. Jedoch scheint eine Einteilung in osteoporotische bzw. osteopenische Werte anhand des trabekulären BMD-Wertes noch nicht ausreichend validiert. Beide osteodensitometrische Verfahren weisen hochsignifikante Korrelationen mit Versagenslasten von bereits frakturierten Wirbelsäulensegmenten auf, was bedeutet, dass DXA und QCT unter ex-situ Bedingungen auch bei nachgewiesener Fraktur eine Vorhersage bezüglich einer Frakturrisikoeinschätzung ermöglichen. Die DXA erlaubt dabei eine etwas höhere retrospektive Vorhersage hinsichtlich der mechanischen Kompetenz thorakolumbaler Wirbelkörper und ist aktuell auch weiterhin der Goldstandard im klinischen Alltag. Die quantitative Computertomographie scheint momentan eher in der experimentellen Medizin angesiedelt zu sein. Neueste Entwicklungen wie der `trabecular bone score` in der DXA oder die Weiterentwicklung der `finite element analysis` in der Computertomographie werden möglicherweise auch den klinischen Alltag beeinflussen. Dies muss in weiteren vergleichenden klinischen Untersuchungen überprüft werden.

### 7. Zusammenfassung

Die Osteoporose zählt weltweit zu den zehn häufigsten Krankheiten und wird aufgrund des demographischen Übergangs zu einem zunehmend sozioökonomischen Problem. Osteoporose-bedingte Frakturen, insbesondere im Bereich der thorakolumbalen Wirbelsäule, führen häufig zu einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität. Die frühzeitige Diagnosestellung und richtige Einschätzung des Frakturrisikos wird somit immer wichtiger. Hierfür haben sich zwei unterschiedliche osteodensitometrische Verfahren (Dual-Energie-Röntgen-Absorptiometrie und quantitative Computertomographie) als führend gezeigt, wobei die DXA im klinischen Alltag derzeit als Goldstandard bei der Diagnosestellung gilt.

In der vorliegenden Studie wurden diese beiden osteodensitometrischen Messverfahren (DXA, QCT) hinsichtlich ihrer Genauigkeit und Reproduzierbarkeit miteinander verglichen. Anschließend sollte geklärt werden, ob nach biomechanisch induzierter Frakturierung eine retrospektive Vorhersage der mechanischen Kompetenz thorakolumbalen Wirbelsäulensegmente möglich ist und inwieweit sich beide Verfahren hinsichtlich der Frakturrisikoeinschätzung unterscheiden.

Insgesamt wurden 154 Wirbelsäulensegmente des thorakolumbalen Übergangs (Th11-L1) untersucht. In einer vorherigen Studie wurden mittels axialer Kompression in einem standardisierten biomechanischen Verfahren Frakturen verursacht. Dabei wurden Versagenslasten (in Newton) registriert, Versagensspannungen ( $\text{N}/\text{cm}^2$ ) konnten aus der radiologisch bestimmten Querschnittsfläche der Wirbelkörper errechnet werden. Nach Ausschluss von Präparaten nach bestimmten Ausschlusskriterien (osteophytische Anbauten, Malignome, andere Mineralisationsstörungen) erfolgte an 130 Dreier-Segmenten (Alter  $80 \pm 10$  Jahre) die Messung in ap- und lateraler Projektion in der DXA. Anschließend wurden osteodensitometrische Messungen mit der quantitativen Computertomographie (4-Zeiler-CT und 64-Zeiler-CT) durchgeführt. Die Messungen wurden in beiden Verfahren durch je 4 wiederholte Messungen an 7 zufällig ausgewählten Präparaten validiert. Dabei wurden der Variationskoeffizient und die relative bias errechnet. Nach Vergleich der Knochendichtewerte der einzelnen Messverfahren wurden anschließend Korrelationen (Pearson-Korrelation bei Normalverteilung) zwischen den Knochendichtewerten und den biomechanischen Daten der Versagenslasten und Versagensspannungen erstellt.

Der Variationskoeffizient (CV) der validierten Messungen in der DXA betrug 1,13 %, in der quantitativen Computertomographie für den 4-Zeiler-CT CV=1,39 %, für den 64-Zeiler-CT CV=0,97 %.

Die BMD-Werte aller 3 Modalitäten (DXA, 64-Zeiler-CT, 4-Zeiler-CT) zeigten untereinander allesamt hochsignifikante Korrelationen ( $r = 0,61$  für DXA und 4-Zeiler-CT,  $r = 0,52$  für DXA und 64-Zeiler-CT und  $r = 0,91$  für 4-Zeiler- und 64-Zeiler-CT).

Der Korrelationskoeffizient zwischen Versagenslasten (in N) und BMD-Werten (BMD Th11-L1<sub>DXA ges.</sub>) der DXA (Dual-X-ray-Absorptiometrie) lag bei  $r = 0,67$ , für den BMC-Wert ergab sich mit  $r = 0,67$  (BMC Th11-L1<sub>DXA ges.</sub>) kein Unterschied. In der quantitativen Computertomographie zeigten sich insgesamt mit  $r = 0,64$  (BMD<sub>CORT</sub> Th11-L1<sub>4-CT</sub>), bzw.  $r = 0,57$  (BMD<sub>trab</sub> Th11-L1<sub>4-CT</sub>) im 4-Zeiler-CT und mit  $r = 0,51$  (BMD<sub>trab</sub> Th11-L1<sub>64-CT</sub>) im 64-Zeiler-CT etwas niedrigere Korrelationskoeffizienten.

Für die Versagensspannungen (N/cm<sup>2</sup>) zeigten sich in allen Modalitäten teils signifikant niedrigere Korrelationen. In der DXA lag der Korrelationskoeffizient für den BMD bei  $r = 0,50$  (BMD Th11-L1<sub>DXA ges.</sub>), für den BMC bei  $r = 0,37$  (BMC Th11-L1<sub>DXA ges.</sub>). Im 4-Zeiler-CT dagegen ergab sich sowohl für den trabekulären als auch für den kortikalen BMD ein  $r = 0,45$  (BMD<sub>trab/CORT</sub> Th11-L1<sub>4-CT</sub>), im 64-Zeiler-CT wiederum zeigte sich der niedrigste Wert mit  $r = 0,41$  (BMD<sub>trab</sub> Th11-L1<sub>64-CT</sub>).

Die Korrelationen mit Versagenslasten in der DXA waren somit teilweise signifikant höher als in der quantitativen Computertomographie (insbesondere beim 64-Zeiler-CT).

Die Ergebnisse demonstrieren, dass beide osteodensitometrischen Methoden (Dual-Röntgen-Absorptiometrie und quantitative Computertomographie) eine sehr hohe Messgenauigkeit und Reproduzierbarkeit aufweisen, so dass es durch beide Modalitäten möglich ist, kleinste Veränderungen des Knochenmineralgehalts zu detektieren und somit beginnende osteoporotische Veränderungen zu diagnostizieren.

Die quantitative Computertomographie erlaubt durch die sehr hohe Reproduzierbarkeit der Messmethode und die Unterscheidung von kortikalem und trabekulärem Knochen womöglich eine genauere Detektion, in jedem Fall aber die Lokalisierung von Änderungen des Knochenmineralgehalts. Dies ist beispielsweise in der Therapiesteuerung von Vorteil, da Effekte einer medikamentösen Therapie primär Auswirkung auf die trabekuläre Knochenstruktur haben, welche durch eine hohe metabolische Aktivität gekennzeichnet ist. Aufgrund der eingeschränkten Praktikabilität

der quantitativen Computertomographie (Aufwand der Untersuchung, Kosten, Strahlenbelastung, fehlende Expertise) wird diese Methode im klinischen Alltag eher selten eingesetzt.

Die errechneten BMD-Werte der hier verwendeten Messverfahren weisen hochsignifikante Korrelationen auf. Dennoch lassen sich BMD-Werte und T-Scores aus DXA und quantitativer Computertomographie aufgrund unterschiedlicher Einheiten ( $BMD_{DXA}$  in  $g/cm^2$ ;  $BMD_{QCT}$  in  $g/cm^3$ ) nicht direkt miteinander vergleichen, wobei ausschließlich die T-Scores aus der DXA für Diagnose einer Osteoporose nach WHO-Definition von 1994 zugelassen sind. Für eine mögliche Definition der Osteoporose anhand des trabekulären BMD-Wertes in der quantitativen Computertomographie gibt es aktuell noch keine ausreichende Validierung, was möglicherweise eine Unterschätzung der Diagnose einer Osteoporose bedingt.

Ebenso können die beiden osteodensitometrischen Verfahren auch retrospektiv, nach biomechanisch induzierter Fraktur die biomechanische Kompetenz thorakolumbalen Wirbelsäulensegmente abschätzen. Dies ist klinisch relevant, da an Osteoporose erkrankte Patienten häufig Wirbelkörperfrakturen im thorakolumbalen Übergang aufweisen, so dass Knochendichtemessungen auch bei nachgewiesener Fraktur das Frakturrisiko abschätzen können. Die Dual-Energie-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) erzielt dabei etwas höhere Korrelationen mit Versagenslasten und –spannungen als die quantitative Computertomographie (QCT). In dieser wiederum weisen die kortikalen BMD-Werte höhere Korrelationen auf als die trabekulären BMD-Werte. Die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) scheint somit in biomechanischen experimentellen Untersuchungen der quantitativen Computertomographie (QCT) hinsichtlich Frakturrisikoeinschätzung überlegen zu sein und bleibt aktuell auch im klinischen Alltag der Goldstandard. In wieweit neueste Entwicklungen wie der `trabecular bone score` in der DXA oder die Weiterentwicklung der `finite element analysis` in der Computertomographie, besonders auch im Hinblick auf in-vivo-Bedingungen, die Vorhersagekraft für das Frakturrisiko und somit möglicherweise auch den klinischen Alltag beeinflussen werden, muss in weiteren vergleichenden klinischen Untersuchungen überprüft werden.

## 8. Literaturverzeichnis

1. **Adams JE** 1997. Single and Dual energy X-Ray absorptiometry. Eur. Radiol. 7; Suppl. 2(1997): 20-31
2. **Adams JE** 2009. Quantitative computed tomography. European Journal of Radiology 71 (2009): 415–424
3. **Alarkawi D, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR** 2016. Contribution of Lumbar Spine BMD to Fracture Risk in Individuals with T-Score Discordance. J Bone Miner Res. 2016 Feb;31(2): 274-80.
4. **Bala Y, Zebaze R, Seeman E** 2015. Role of cortical bone in bone fragility. Curr Opin Rheumatol. 2015 Jul; 27(4): 406-13.
5. **Banse X, Devogelear JP, Munting E, Delloye C, Cornu O, Grynepas M** 2001. Inhomogeneity of Human Vertebral Cancellous Bone: Systematic Density and Structure Patterns Inside the Vertebral Body. Bone Vol. 28, No. 5; May 2001: 563–571
6. **Barlow MJ, Oldroyd B, Smith D, Lees MJ, Brightmore A, Till K, Jones B, Hind K** 2015. Precision Error in Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Body Composition Measurements in Elite Male Rugby League Players. J Clin Densitom. 2015 Oct-Dec; 18(4): 546-50.
7. **Baum T, Grande Garcia E, Burgkart R, Gordijenko O, Liebl H, Jungmann PM, Gruber M, Zahel T, Rummeny EJ, Waldt S, Bauer JS** 2015. Osteoporosis imaging: effects of bone preservation on MDCT-based trabecular bone microstructure parameters and finite element models. BMC Med Imaging. 2015 Jun 26;15:22.
8. **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.
9. **Bilsborough JC, Greenway K, Opar D, Livingstone S, Cordy J, Coutts AJ** 2014. The accuracy and precision of DXA for assessing body composition in team sport athletes. J Sports Sci. 2014;32(19): 1821-8.
10. **Bjarnason K, Hassager C, Svendsen OL, Stang H, Christiansen C** 1996. Anteroposterior and Lateral Spinal DXA for the Assessment of Vertebral Body Strength: Comparison with Hip and Forearm Measurement. Osteoporosis Int. (1996) 6: 37-42
11. **Blake GM, Jagathesan T, Herd RJ, Fogelman I** 1994. Dual-Energy X-ray absorptiometry of the lumbar spine: the precision of paired anteroposterior/lateral studies. BR J Radiol. 67: 624-630
12. **Blake GM, Fogelman I** 2009. The clinical role of dual energy X-ray absorptiometry. European Journal of Radiology 71 (2009): 406–414
13. **Bonnick SL, Johnston CC Jr, Kleerekoper M, Lindsay R, Miller P, Sherwood L, Siris E** 2001. Importance of precision in bone density measurements. J Clin Densitom. 2001; 4(2): 105-10
14. **Boyanov M** 2008. Estimation of lumbar spine bone mineral density by dual-energy X-ray absorptiometry: standard anteroposterior scans vs subregional analyses of whole-body scans. The British Journal of Radiology 81 (2008): 637-642

- 15. Briot K, Paternotte S, Kolta S, Eastell R, Felsenberg D, Reid DM, Glüer CC, Roux C** 2013. FRAX®: Prediction of Major Osteoporotic Fractures in Women from the General Population: The OPUS Study. PLoS One. 2013; 8:e83436.
- 16. Broadus AE** 1996. Mineral balance and homeostasis. In: Favus MJ, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 3rd ed. Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 1996: 57–63.
- 17. Burckhardt P** 1998. Osteoporosis and nutrition. Therapeutische Umschau. 55(11): 712-6
- 18. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A** 2007. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005–2025. J Bone Miner Res 22 (2007): 465–475
- 19. Bürklein, D., E. Lochmuller** 2001. Correlation of thoracic and lumbar vertebral failure loads with in situ vs. ex situ dual energy X-ray absorptiometry. Journal of biomechanics 34(5): 579-587.
- 20. Cheng XG, Nicholson PH, 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 Min Res. 12; 10 (1997): 1721-1728
- 21. Cody DD, Goldstein SA, Flynn MJ, Brown EB** 1991. Correlations between vertebral regional bone mineral density (rBMD) and whole bone fracture load. Spine 16: 146-154
- 22. Consensus development conference** 1993. Diagnosis, Prophylaxis, and Treatment of Osteoporosis. The American Journal of Medicine Vol. 94: 646-650
- 23. Cann CE** 2004. Warum sind QCT-T- Werte in der Regel niedriger als PA-DXA; Eine Literaturübersicht und Zusammenfassung. Mindways Software, Inc. 2003
- 24. Crone-Münzebrock W, Spielmann RP, Meenen NM** 1989. The relationship between CT-determined mineral content and liability to fracture of normal and metastatic vertebrae. Fortschr. Röntgenstr. 151; 3 (1989): 326-330
- 25. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, Genant HK, Palermo L, Scott J, Vogt TM** 1993. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Lancet 1993; 341: 72-75
- 26. Cummings SR, Melton III JL** 2002. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet 2002; 359: 1761–67
- 27. Curry T, Dowdy JE, Murry RC** 1990. Christensen's physics of diagnostic radiology. 4. Philadelphia, London: Lea & Febiger
- 28. Currey JD, Brear K, Zioupos P, Reilly GC** 1995. Effect of formaldehyde fixation on some mechanical properties of bovine bone. Biomaterials. (1995); 16 (16): 1267-71.
- 29. DVO Leitline Osteoporose** 2014
- 30. Damilakis J, Adams JE, Guglielmi G, Link TM** 2010. Radiation exposure in X-ray-based imaging techniques used in osteoporosis. Eur Radiol (2010) 20: 2707–2714
- 31. Del Rio L, Pons F, Huguet M, Setoain FJ** 1995. Anteroposterior versus lateral bone mineral density of spine assessed by dual X-ray absorptiometry. Eur J Nucl Med. 22: 407-412

- 32. Delmas PD, van de Langerijt L, Watts NB, Eastell R, Genant H, Grauer A, Cahall DL** 2005. Underdiagnosis of Vertebral Fractures Is a Worldwide Problem: The IMPACT Study. Journal of Bone and Mineral Research Vol. 20, No. 4 (2005): 557-563  
J Bone Miner Res. 2001 Dec;16(12):2276-83.
- 33. Duan Y, Seeman E, Turner CH** 2001. The biomechanical basis of vertebral body fragility in men and women. J Bone Miner Res. 2001 Dec;16(12): 2276-83.
- 34. Dunn WL, Wahner HW, Riggs BL** 1980. Measurement of bone mineral content in human vertebrae and hip by dual photon absorptiometry. Radiology 136: 485-487
- 35. Eckstein F, Fischbeck M, Kuhn V, Link TM, Priemel M, Lochmüller EM** 2004. (a) Determinants and heterogeneity of mechanical competence throughout the thoracolumbar spine of elderly women and men. Bone. (2004) Aug;35(2): 364-74.
- 26. Eckstein F, Wunderer C, Boehm H, Kuhn V, Priemel M, Link TM, Lochmüller EM** 2004 (b). Reproducibility and side differences of mechanical tests for determining the structural strength of the proximal femur. J Bone Miner Res. 19; 3 (2004): 379-85
- 37. Edmonston SJ, Singer KP, Day RE, Price RI, Breidahl PD** 1997. Ex-Vivo Estimation of Thoracolumbar Vertebral Boda Compressive Strength: The relative Contributions of Bone Densitometry and Vertebral Morphometry. Osteoporosis Int. 7 (1997): 142-148
- 38. Einhorn TA** 1996. The bone organ system: form and function. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. Osteoporosis. San Diego, CA, Academic Press, 1996:3–22
- 39. Engelke K, Glüer CC** 2006. Quality and performance measures in bone densitometry. Osteoporos Int. (2006) 17: 1283–1292
- 40. Engelke K, Adams JE, Armbrecht G, Augat P, Bogado CE, Bouxsein ML, Felsenberg D, Ito M, Prevrhal S, Hans DB, Lewiecki EM** 2008. Clinical Use of Quantitative Computed Tomography and Peripheral Quantitative Computed Tomography in the Management of Osteoporosis in Adults: The 2007 ISCD Official Positions. Journal of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health Vol. 11, No. 1 (2008): 123-162
- 41. Engelke K, Libanati C, Liu Y, Wang H, Austin M, Fuerst T, Stampa B, Timm W, Genant HK** 2009. Quantitative computed tomography (QCT) of the forearm using general purpose spiral whole-body CT scanners: Accuracy, precision and comparison with dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Bone 45 (2009): 110–118
- 42. Ensrud KE, Ewing SK, Stone KL, Cauley JA, Bowman PJ, Cummings SR** 2003. Intentional and Unintentional Weight Loss Increase Bone Loss and Hip Fracture Risk in Older Women. Journal of American Geriatrics Society Vol. 51 (2003): 1740–1747
- 43. Fan B, Lewiecki EM, Sherman M, Lu Y, Miller PD, Genant HK, Shepherd JA** 2008. Improved precision with Hologic Apex software. Osteoporos Int. 2008; 19 (11): 1597-602
- 44. Faulkner KG, von Stetten E, Miller P** 1999. Discordance in patient classification using T-scores. J Clin Densitom. 2;3 (1999): 343-50.
- 45. Felsenberg D, Gowin W** 1999. Knochendichtemessung mit Zwei-Spektren-Methoden. Der Radiologe 39 (1999): 186-193

- 46. Franck H, Munz M, Secherrer M** 1995. Evaluation of dual-energy X-ray absorptiometry bone mineral measurement – comparison of a single-beam and fan-beam design: the effect of osteophytic calcification on spine bone mineral density. Calcif Tissue Int. 56: 192-195
- 47. Genant HK, Engelke K, Fuerst 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. Journal of Bone and Mineral Research Vol. 11, No. 6 (1996): 707-730
- 48. Genant HK, Engelke K, Prevrhal S** 2008. Advanced CT bone imaging in osteoporosis. Rheumatology 47 (2008): iv9–iv16
- 49. Gilsanz V, Loro ML, Roe TF, Sayre J, Gilsanz R, EE Schulz** 1995. Vertebral Size in Elderly Women with Osteoporosis. J Clin Invest. Vol. 95: 2332-2337
- 50. Glüer CC, Blake G, Lu Y, Blunt BA, Jergas M, Genant HK** 1995. Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques. Osteoporosis Int. 5:262-70
- 51. Haidekker MA, Andresen R, Werner HJ** 1999. Relationship between structural parameters, bone mineral density and fracture load in lumbar vertebrae, based on high-resolution computed tomography, quantitative computed tomography and compression tests. Osteoporos Int. 9; 5 (1999): 433-440
- 52. Hayes WC, Bouxsein ML** 1997. Biomechanics of cortical and trabecular bone: Implications for assessment of fracture risk. Eds. Basic Orthopaedic Biomechanics, 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven: 69-111
- 53. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA** 2013. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. Arch Osteoporos. 2013; 8(1-2): 136.
- 54. Hind K, Oldroyd B, Truscott JG** 2010. In vivo precision of the GE Lunar iDXA densitometer for the measurement of total-body, lumbar spine, and femoral bone mineral density in adults. J Clin Densitom. 2010; 13(4): 413-417.
- 55. Homminga J, Van-Rietbergen B, Lochmüller EM, Weinans H, Eckstein F, Huiskesa R** 2004. The osteoporotic vertebral structure is well adapted to the loads of daily life, but not to infrequent “error” loads. Bone 34 (2004): 510– 516
- 56. Hui** 1988. Age and Bone Mass as Predictors of Fracture in a Prospective Study. Journal of Clinical Invest. Volume 81, 1804-1809
- 57. Ioannidis G, Papaioannou A, Hopman WM, Akhtar-Danesh N, Anastassiades T, Pickard L, Kennedy CC, Prior JC, Olszynski WP, Davison KS, Goltzman D, Thabane L, Gafni A, Papadimitropoulos EA, Brown JP, Josse RG, Hanley DA, Adachi JD** 2009. Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. Canadian Medical Association Journal DOI:10.1503
- 58. Issever AS, Link TM, Kentenich M, Rogalla P, Burghardt AJ, Kazakia GJ, Majumdar S, Diederichs G** 2009. Assessment of trabecular bone structure using MDCT: comparison of 64- and 320-slice CT using HR-pQCT as the reference standard. Eur Radiol 20 (2010): 458–468

- 59. Jergas M, Breitenseher M, Glüer CC, Yu W, Genant HK** 1995. Estimates of Volumetric Bone Density from Projectional Measurements Improve the Discriminatory Capability of Dual X-Ray Absorptiometry. Journal of Bone and Mineral Research Vol. 10, No. 7 (1995): 1101-10
- 60. Jiang G, Luo J, Pollintine P, Dolan P, Adams MA, Eastell R** 2010. Vertebral fractures in the elderly may not always be "osteoporotic". Bone 47;1 (2010): 111-116
- 61. Johannesdottir F, Thrall E, Muller J, Keaveny TM, Kopperdahl DL, Bouxsein ML** 2017. Comparison of non-invasive assessments of strength of the proximal femur. Bone. 2017 Dec; 105:93-102.
- 62. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, De Laet C, Jönsson B** 2004. Mortality after osteoporotic fractures. Osteoporos Int 15 (2004): 38–42
- 63. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Mellstrom D, Meunier PJ, Melton III LJ, O'Neill Z, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse** 2005. A Predictive Value of BMD for Hip and Other Fractures. Journal of Bone and Mineral Research Vol. 20, No. 7: 1185-1194
- 64. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N** 1994. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 9: 1137–1141.
- 65. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B** 2001. Ten Year Probabilities of Osteoporotic Fractures According to BMD and Diagnostic Thresholds. Osteoporosis Int. (2001) 12: 989–995
- 66. Kanis JA** 2002. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. Lancet. 2002 Jun 1;359(9321): 1929-36.
- 67. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Ström O, Borgström F** 2010. Development and use of FRAX® in osteoporosis. Osteoporosis Int. 21;2 (2010): S407–S413
- 68. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO), Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF)** 2013. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2013; 24(1): 23–57.
- 69. Kellie SE** 1992. Measurement of bone density with dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). J Am. Med. Assoc. 267: 286-294
- 70. Kelly TL, Crane G, Baran DT** 1994. Single X-ray absorptiometry of the forearm: precision, correlation, and reference data. Calcif Tissue Int. (1994); 54(3): 212-218.
- 71. Khoo CC, Brown K, Cann C, Zhu K, Henzell S, Low V, Gustafsson S, Price RI, Prince RL** 2009. Comparison of QCT-derived and DXA-derived areal bone mineral density and T-scores. Osteoporos Int 20 (2009): 1539–1545
- 72. Kim HS, Yang SO** 2014. Quality Control of DXA System and Precision Test of Radiotechnologists. J Bone Metab. 2014 Feb; 21(1): 2–7.
- 73. Kinney JH, Hauot DL, Balooch M, Ladd AJC, Ryaby JT, Lane NE** 2000. Three-Dimensional Morphometry of the L6 Vertebra in the Ovariectomized Rat Model of Osteoporosis: Biomechanical Implications. Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 15, No. 10 (2000)

- 74. Konermann W, Stubbe F, Link T, Meier N** 1999. Axial compressive strength of thoracolumbar vertebrae-an experimental biomechanical study. Z Orthop Ihre Grenzgeb. 137; 3 (1999): 223-231
- 75. Kopperdahl DL, Aspelund T, Hoffmann PF, Sigurdsson S, Siggeirsdottir K, Harris TB, Gudnason V, Keaveny TM** 2014. Assessment of incident Spine and Hip fractures in women and men using finite element analysis of CT scans. J Bone Miner Res. 2014 March ; 29(3): 570–580
- 76. Langsetmo L, Morin S, Kovacs CS, Kreiger N, Josse R, Adachi JD, Papaioannou A, Goltzman D, Hanley DA, Olszynski WP, Prior J, Jamal SA** 2010. Determining whether women with osteopenic bone mineral density have low, moderate, or high clinical fracture risk. Menopause. 2010; 17(5): 1010-6.
- 77. Laval-Jeantet AM, Roger B, Bouysee S, Bergot C, Mazess RB** 1986. Influence of vertebral fat content on quantitative CT density. Radiology 159;2 (1986): 463-466.
- 78. 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. Journal of Bone and Mineral Research Vol. 12, No. 4 (1997): 663-675
- 79. Lenchik L, Rogers LF, Delmas PD, Genant HK** 2004. Diagnosis of Osteoporotic Vertebral Fractures: Importance of Recognition and Description by Radiologists. American Journal of Roentgenology 183 (2004): 949-958
- 80. Leslie WD, Lix LM, Manitoba Bone Density Program** 2011. Absolute fracture risk assessment using lumbar spine and femoral neck bone density measurements: derivation and validation of a hybrid system. J Bone Miner Res. 2011 Mar; 26(3): 460-7.
- 81. Lewiecki EM, Borges JLC** 2006. Bone Density Testing in Clinical Practice. Arq Bras Endocrinol Metab Vol. 50; No. 4 (2006): 586-595
- 82. Lewiecki EM** 2009. Managing osteoporosis: Challenges and strategies. Cleveland Clinic Journal of Medicine Vol 76; No. 8 (2009): 457-466
- 83. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E** 2001. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA 285: 320–323
- 84. Link TM, Majumdar S, Konermann W, Meier N, Lin JC, Newitt D, Ouyang X, Peters PE, Genant HK** 1997. Texture analysis of direct magnification radiographs of vertebral specimens: correlation with bone mineral density and biomechanical properties. Acad Radiol. 4; 3 (1997): 167-76.
- 85. Link TM** 2012. Osteoporosis Imaging: State of the Art and Advanced Imaging. Radiology. 2012 Apr; 263(1): 3–17.
- 86. Link TM** 2016. Radiology of Osteoporosis. Canadian Association of Radiologists Journal 67 (2016) 28-40
- 87. Lochmüller EM, Miller P, Bürklein D, Wehr U, Rambeck W, Eckstein F** 2000. In Situ Femoral Dual-Energy X-ray Absorptiometry Related to Ash Weight, Bone Size and Density, and its Relationship with Mechanical Failure Loads of the Proximal Femur. Osteoporos Int (2000) 11: 361–367

- 88. Lochmüller EM, Krefting N, Bürklein D, Eckstein F** 2001. Effect of fixation, soft-tissues, and scan projection on bone mineral measurements with dual energy X-ray absorptiometry (DXA). Calcif Tissue Int. (2001); 68 (3): 140-5.
- 89. Lochmüller EM, Bürklein D, Kuhn V, Glaser C, Müller R, Glüer CC** 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 Vol. 31, No. 1 (2002): 77–84
- 90. Majumdar SR, Kim N, Colman I, Chahal AM, Raymond G, Jen H, Siminoski KG, Hanley DA, Rowe BH** 2005. Incidental Vertebral Fractures Discovered With Chest Radiography in the Emergency Department. Arch Intern Med. Vol. 165 (2005): 905-909
- 91. Mao SS, Li D, Syed YS, Gao Y, Luo Y, Flores F, Child J, Cervantes M, Kalantar-Zadeh K, Budoff MJ** 2017. Thoracic Quantitative Computed Tomography (QCT) Can Sensitive Monitor Bone Mineral Metabolism: Comparison of Thoracic QCT vs Lumbar QCT and Dual-energy X-ray Absorptiometry in Detection of Age-relative Change in Bone Mineral Density. Acad Radiol. 2017 Aug 22. pii: S1076-6332(17)30304-5.
- 92. Marshall D, Johnell O, Wedel H** 1996. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. British Medical Journal Vol. 312: 1254-1259
- 93. Martin H, Werner J, Andresen R, Schober HC, Schmitz KP** 1998. Noninvasive assessment of stiffness and failure load of human vertebrae from CT-data. Biomed Tech (Ber). 43; 4 (1998): 82-88
- 94. Mazess RB, Wahner HM** 1998. Nuclear Medicine and Densitometry. In: Riggs BL, Melton LJ (eds) Osteoporosis: etiology, diagnosis and management. Raven Press, New York: 251-295
- 95. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, Barkmann R, Boutroy S, Brown J, Chapurlat R, Elders PJ, Fujita Y, Glüer CC, Goltzman D, Iki M, Karlsson M, Kindmark A, Kotowicz M, Kurumatani N, Kwok T, Lamy O, Leung J, Lippuner K, Ljunggren Ö, Lorentzon M, Mellström D, Merlijn T, Oei L, Ohlsson C, Pasco JA, Rivadeneira F, Rosengren B, Sornay-Rendu E, Szulc P, Tamaki J, Kanis JA** 2016. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. J Bone Miner Res. 2016 May; 31(5):940-8.
- 96. Melton III LJ** 2000. Who has Osteoporosis? A Conflict Between Clinical and Public Health Perspectives. Journal of Bone and Mineral Research. Vol. 15, No. 12 (2000): 2309-2314
- 97. Milliken LA, Going SB, Lohman TG** 1996. Effects of variations in regional composition on soft tissue measurements by dual-energy X-ray absorptiometry. Int J Obes Relat Metab Disord. 20; 7 (1996): 677-682
- 98. 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
- 99. Myers ER, Wilson SE** 1997. Biomechanics of osteoporosis and vertebral fracture. Spine 22:25S-31S
- 100. National Osteoporosis Foundation** 2005. America's bone health: the state of osteoporosis and low bone mass in our nation. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation (2005)
- 101. Nelson DA, Bown EB, Flynn MJ, Cody DD, Shaffer S** 1991. Comparison of dual photon and dual-energy X-Ray bone densitometers in a clinical setting. Skeletal Radiol 20: 591-595

- 102. Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambroo PN** 1996. Risk Factors for Osteoporotic Fractures in Elderly Men. American Journal of Epidemiology Vo. 144, No. 3 (1996): 255-263
- 103. Njeh CF, Boivin CM, Langton CM** 1997. The role of ultrasound in the assessment of osteoporosis: a review. Osteoporosis Int. 7 (1997): 7-22
- 104. Oei L, Koromani F, Rivadeneira F, Zillikens MC, Oei EH** 2016. Quantitative imaging methods in osteoporosis. Quant Imaging Med Surg. 2016 Dec;6(6): 680-698.
- 105. Ohman C, Dall'Ara E, Baleani M, Van Sint Jan S, Viceconti M** 2008. The effects of embalming using a 4% formalin solution on the compressive mechanical properties of human cortical bone. Clin Biomech (Bristol, Avon). (2008) Dec; 23 (10): 1294-1298.
- 106. Osteoporosis Research Group**, University of California, Department of Radiology. 1996 Guidelines for quality assurance in radiographic examinations of the spine (Genant et al. 1996)
- 107. Papadakis AE, Karantanas AH, Papadokostakis G, Petinellis E, Damilakis J** 2009. Can Abdominal multi-detector CT diagnose spinal osteoporosis? Eur Radiol (2009) 19: 172-176
- 108. Parfitt AM** 1992. The physiologic and pathogenetic significance of bone histomorphometric data. In: Coe FL, Favus MJ, eds. Disorders of Bone and Mineral Metabolism. New York, NY, Raven Press, 1992: 475-489.
- 109. Pinheiro MM, dos Reis Neto ET, Machado FS, Omura F, Yang JHK, Szejnfeld Jm, Szejnfeld VL** 2010. Risk factors of osteoporotic fractures and low bone density in pre- and postmenopausal women. Rev Saúde Pública 2010; 44(3): 479-85
- 110. Pisani P, Renna MD, Conversano F, Casciaro E, Di Paola M, Quarta E, Muratore M, Casciaro S** 2016. Major osteoporotic fragility fractures: Risk factor updates and societal impact. World J Orthop 2016 March 18; 7(3): 171-181
- 111. Pollähne W, Minne HW** 2001. Epidemiologie, Diagnostik und klinisches Bild der Osteoporose. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz (2001) Nr. 44: 32-36
- 112. 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. Phys Med Biol. 1999 Mar; 44(3):751-64.
- 113. Raspe HH, Matthias C** 1998. Die Epidemiologie der vertebraalen Osteoporose in Europa: Prävalenz, Risikofaktoren und Krankheitslast in Deutschland (EVOS). Z Rheumatol 57 (1998): 248-250
- 114. Riggs LR, Melton III LJ, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, McDaniel L, Amin S, Rouleau PA, Khosla S** 2008. A Population-Based Assessment of Rates of Bone Loss at Multiple Skeletal Sites: Evidence for Substantial Trabecular Bone Loss in Young Adult Women and Men. Journal of Bone and Mineral Research Vol. 23, No. 2 (2008): 205-214
- 115. Ritzel H, Amling M, Hahn M, Mass R, Delling G** 1998. Quantitative Morphologie der Wirbelkörperkorkortikalis. Radiologe (1998) 38: 315±320
- 116. Ross PD, Davis JW, Vogel JM, Wasnich RD** 1990. A Critical Review of Bone Mass and the Risk of Fractures in Osteoporosis. Calcif Tissue Int (1990) 46: 149-161

- 117. Ross PD, Genant HK, Davis JW, Miller PD, Wasnich RD** 1993. Predicting Vertebral Fracture Incidence from Prevalent Fractures and Bone Density among Non-Black, Osteoporotic Women. Osteoporosis Int. (1993) 3: 120-126
- 118. Roux JP, Wegrzyn J, Arlot ME, Guyen O, Delmas PD, Chapurlat R, Boussein ML** 2010. Contribution of trabecular and cortical components to biomechanical behavior of human vertebrae: an ex vivo study. J Bone Miner Res. 25; 2 (2010): 356-361
- 119. Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, Lunt M, Silman AJ, Felsenberg D, Armbrrecht G, Banzer D, Benevolenskaya LI, Bhalla A, Armas JB, Cannata JB, Cooper C, Dequeker J, Diaz MN, Eastell R, Yershova OB, Felsch B, Gowin W, Havelka S, Hozzowski K, Ismail AA, Jajic I, Janott I, Johnell O, Kanis JA, Kragl K, Vaz AL, Lorenc R, Lyritis G, Masaryk P, Matthis C, Miazowski T, Gennari C, Pols HAP, Poor G, Raspe HH, Reid DM, Reisinger W, Scheidt-Nave C, Stepan JJ, Todd CJ, Weber K, Woolf AD, Reeve J** 2003. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). Osteoporosis Int. 14 (2003): 19–26
- 120. Schlaich C, Minne HW, Bruckner T, Wagner G, Gebest HJ, Grunze M, Ziegler R, Leidig-Bruckner G** 1998. Reduced Pulmonary Function in Patients with Spinal Osteoporotic Fractures. Osteoporosis Int (1998) 8: 261–267
- 121. Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC, Genant HK, Scott JC, Cummings SR** 1991. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Ann Intern Med. 1991; 115(11): 837-842.
- 122. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, McCloskey EV, Kanis JA, Bilezikian JP** 2014. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. J Bone Miner Res. 2014 Mar;29(3): 518-30.
- 123. Silverman SL, Calderon AD** 2010. The Utility and Limitations of FRAX: A US Perspective. Curr Osteoporosis Rep (2010) 8: 192-197
- 124. Singer K, Edmonston S, Day R, Bredahl P, Price R** 1995. Prediction of Thoracic and Lumbar Vertebral Bone Compressive Strength: Correlations with Bone Mineral Density and Vertebral Region. Bone 17; 2 (1995): 167-174
- 125. Siris ES, Selby PL, Saag KG, Borgström F, Herings RMC, Silverman SL** 2009. Impact of Osteoporosis Treatment Adherence on Fracture Rates in North America and Europe. The American Journal of Medicine (2009) 122: S3–S13
- 126. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, Harris ST, Jan de Beur SM, Khosla S, Lane NE, Lindsay R, Nana AD, Orwoll ES, Saag K, Silverman S, Watts NB** 2014. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. Osteoporosis Int. 2014 May; 25(5): 1439-43.
- 127. Stone K, Seeley DG, Lui LY, Cauley JA, Ensrud K, Browner WS, Nevitt MC, Cummings SR** 2003. BMD at Multiple Sites and Risk of Fracture of Multiple Types: Long-Term Results From the Study of Osteoporotic Fractures. Journal of Bone and Mineral Research Vol 18. No. 11: 1947-1954
- 128. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J., Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA, and the EU review panel of the IOF** 2013. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. Arch Osteoporosis. 2013; 8(1-2): 137.

- 129. Svendsen OL, Hassager C, Skodt V, Christiansen C** 1995. Impact of Soft Tissue on In Vivo Accuracy of Bone Mineral Measurements in the Spine, Hip, and Forearm: A Human Cadaver Study. Journal of Bone and Mineral Research Vol. 10, No. 6 (1995): 868-873
- 130. Van den Bergh JPW, Van Geel TACM, Lems WF, Geusens PP** 2010. Assessment of Individual Fracture Risk: FRAX and Beyond. Curr Osteoporos Rep (2010) 8: 131-137
- 131. Van Haaren EH, Van der Zwaard BC, Van der Veen EJ, Heyligers IC, Wuisman PIJM, Smit TH** 2008. Effect of long-term preservation on the mechanical properties of cortical bone in goats. Acta Orthopaedica (2008) 79; 5: 708-716
- 132. Waldt S, Meier N, Renger B, Lenzen H, Fiebich M, Rummeny EJ, Link TM** 1999. Texture analysis of high-resolution computed tomograms as a supplementary feature in the diagnosis of osteoporosis: in vitro studies on vertebral specimens. Fortschr Röntgenstr 171; 2 (1999): 136-142
- 133. Wang X, Sanyal A, Cawthon PM, Palermo L, MS, Jekir M, Christensen J, Ensrud KE, Cummings SR, Orwoll E, Black DM, MrOS, Keaveny TM, PhD** 2012. Prediction of New Clinical Vertebral Fractures in Elderly Men using Finite Element Analysis of CT Scans. J Bone Miner Res. 2012 Apr; 27(4): 808–816.
- 134. Wang L, Su Y, Wang Q, Duanmu Y, Yang M, Yi C, Cheng X** 2017. Validation of asynchronous quantitative bone densitometry of the spine: Accuracy, short-term reproducibility, and a comparison with conventional quantitative computed tomography. Sci Rep. 2017 Jul 24;7(1):6284.
- 135. Wasnich RD, Davis JW, Ross PD** 1994. Spine fracture risk is predicted by non-spine fractures. Osteoporos Int. 1994; 4(1): 1-5.
- 136. Wilke HJ, Krischak S, Claes LE** 1996. Formalin fixation strongly influences biomechanical properties of the spine. J Biomech. 1996 Dec;29(12): 1629-31.
- 137. Winner SJ, Morgan CA, Evans JG** 1989. Perimenopausal risk of falling and incidence of distal forearm fracture. British Medical Journal Vol. 298 (1989): 1486-1488
- 138. WHO technical report** 1994. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis; Genf
- 139. WHO technical report** 2003. Prevention and management of osteoporosis; Genf
- 140. Wright NC, Looker AC, Saag KG, Curtis JR, Delzell ES, Randall S, Dawson-Hughes B** 2014. The Recent Prevalence of Osteoporosis and Low Bone Mass in the United States Based on Bone Mineral Density at the Femoral Neck or Lumbar Spine. J Bone Miner Res. 2014 Nov; 29(11): 2520–2526.
- 141. Wright NC, Saag KG, Dawson-Hughes B, Khosla S, Siris ES** 2017. The impact of the new National Bone Health Alliance (NBHA) diagnostic criteria on the prevalence of osteoporosis in the United States: supplementary presentation. Osteoporos Int. 2017 Sep 21.
- 142. Wu SY, Jia HH, Hans D, Lan J, Wang LY, Li JX, Cai YZ** 2009. Assessment of volumetric bone mineral density of the femoral neck in postmenopausal women with and without vertebral fractures using quantitative multi-slice CT. J Zhejiang Univ Sci B 2009; 10 (7): 499-504

**143. Zhang M, Gao J, Huang X, Gong H, Zhang M, Liu B 2017.** Effects of Scan Resolutions and Element Sizes on Bovine Vertebral Mechanical Parameters from Quantitative Computed Tomography-Based Finite Element Analysis. J Healthc Eng. 2017; 2017: 5707568.

## 9. Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb. 1:	FRAX® (WHO Fracture Risk Assessment Tool) 15
Abb. 2:	Schematischer Versuchsaufbau 22
Abb. 3:	Lendenwirbelsäulenpräparat 23
Abb. 4:	Versuchsaufbau biomechanische Testung 24
Abb. 5:	Anterior-posteriore Röntgenaufnahme eines Wirbelsäulenpräparats 25
Abb. 6:	Positionierung des Wirbelsäulenpräparats im Osteodensometer 26
Abb. 7:	DXA-Auswertungsprogramms GE Lunar Prodigy enCore 27
Abb. 8:	Positionierung zweier Wirbelsäulenpräparate im 4-Zeiler CT 29
Abb. 9:	4-Zeiler-CT Auswertungsprogramm Siemens Syngo Osteo CT 30
Abb. 10:	64-Zeiler-CT Auswertungsprogramm Mindways QCT Pro™ 32
Abb. 11a:	Korrelation der BMD-Werte (gemessen mit 64-Zeiler und 4-Zeiler CT) dargestellt in einem Streudiagramm 41
Abb. 11b:	Korrelation der BMD-Werte (gemessen mit DXA und 4-Zeiler CT) dargestellt in einem Streudiagramm 42
Abb. 11c:	Korrelation der BMD-Werte (gemessen mit DXA und 64-Zeiler CT) dargestellt in einem Streudiagramm 42
Abb. 12a:	Korrelation der BMD-Werte Gesamt (gemessen in der DXA) mit den Versagenslasten dargestellt in einem Streudiagramm 44
Abb. 12b:	Korrelation der BMC-Werte Gesamt (gemessen in der DXA) mit den Versagenslasten dargestellt in einem Streudiagramm 45
Abb. 13a:	Korrelation der BMD-Werte (gemessen im 4-Zeiler CT) mit den Versagenslasten dargestellt in einem Streudiagramm 48
Abb. 13b:	Korrelation der CORT-Werte (gemessen im 4-Zeiler CT) mit den Versagenslasten dargestellt in einem Streudiagramm 48
Abb. 14:	Korrelation der BMD-Werte (gemessen im 64-Zeiler CT) mit den Versagenslasten dargestellt in einem Streudiagramm 50

**10. Tabellenverzeichnis**

	Seite
Tabelle 1: Effektive Strahlendosen der verschiedenen osteodensitometrischen Verfahren	9
Tabelle 2a: Validierungstabelle DXA	34
Tabelle 2b: Validierungstabelle 4-Zeiler CT	35
Tabelle 2c: Validierungstabelle 64-Zeiler CT	36
Tabelle 3: Ergebnisse der Knochendichtemessungen in der DXA	38
Tabelle 4: Ergebnisse der Knochendichtemessungen in der quantitativen Computertomographie (4-Zeiler und 64-Zeiler-CT)	40
Tabelle 5a: Korrelationen der Versagenslasten mit den Knochendichteparametern (gemessen in der DXA)	44
Tabelle 5b: Korrelationen der Versagensspannungen mit den Knochendichteparametern (gemessen in der DXA)	46
Tabelle 6: Korrelationen der Versagenslasten und Versagensspannungen mit den Knochendichteparametern (gemessen im 4-Zeiler CT)	47
Tabelle 7: Korrelationen der Versagenslasten und Versagensspannungen mit den Knochendichteparametern (gemessen im 64-Zeiler CT)	49
Tabelle 8a: Vergleich der Korrelationen der Knochendichteparameter (gemessen im DXA und 4-Zeiler CT) mit den Versagenslasten	51
Tabelle 8b: Vergleich der Korrelationen der Knochendichteparameter (gemessen im DXA und 4-Zeiler CT) mit den Versagensspannungen	52
Tabelle 9a: Vergleich der Korrelationen der Knochendichteparameter (gemessen im DXA und 64-Zeiler CT) mit den Versagenslasten	53
Tabelle 9b: Vergleich der Korrelationen der Knochendichteparameter (gemessen im DXA und 64-Zeiler CT) mit den Versagensspannungen	53
Tabelle 10a: Vergleich der Korrelationen der Knochendichteparameter (gemessen im 64-Zeiler und 4-Zeiler CT) mit den Versagenslasten	54
Tabelle 10b: Vergleich der Korrelationen der Knochendichteparameter (gemessen im 64-Zeiler und 4-Zeiler CT) mit den Versagensspannungen	55
Tabelle 11: Literaturübersicht über die Genauigkeit/Reproduzierbarkeit der Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometry (DXA)	61
Tabelle 12: Literaturübersicht über die Genauigkeit/Reproduzierbarkeit der quantitativen Computertomographie (QCT)	62

---

## **11. Danksagung**

Diese Arbeit wurde an der chirurgischen Klinik und Poliklinik Campus Innenstadt angefertigt. Für die Überlassung des Themas und umfassende Unterstützung bei der Erstellung meiner Arbeit einen herzlichen Dank an Herrn Prof. Dr. Ekkehard Euler und Herrn Dr. Dominik Bürklein.

Vielen Dank an Frau Dr. Alexandra Panteleon, die die radiologische Betreuung dieser Arbeit übernahm. Danke an alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Anatomischen Anstalt sowie des Instituts für Klinische Radiologie der LMU für die Einweisung in diverse Apparaturen.

Ein besonderer Dank für die Unterstützung und die vielen interessanten und unterhaltsamen Stunden gilt meinen Arbeitsgruppenkollegen Alex, Rupert und Thomas.

Zuletzt möchte ich mich noch ganz herzlich bei meinen Eltern bedanken, die mich durch ausdauernde Ermunterung und Unterstützung auf meinem Weg gehalten haben. Vielen Dank an meine Geschwister für das Korrekturlesen dieses Manuskripts. Und vielen Dank an meine Frau Christina, die immer für mich da ist.

---

## Eidesstattliche Versicherung

Jeličić, Tomislav

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

*Reproduzierbarkeit und Wertigkeit osteodensitometrischer Messverfahren (DXA, 4-Zeiler CT und 64-Zeiler CT) nach biomechanisch induzierter Frakturierung in der retrospektiven Vorhersage der mechanischen Kompetenz thorakolumbaler Wirbelsäulensegmente - Eine biomechanische ex-situ-Untersuchung*

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 18.10.2018

Tomislav Jeličić

---

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand