

**Aus der Anatomischen Anstalt der
Ludwig-Maximilians-Universität München**

E

ehem. Vorstand: Prof. Dr. med. R. Putz

komm. Vorstand: Prof. Dr. L. Wurzinger

**Vorhersage femoraler Versagenslasten:
Vergleich zwischen Knochendichtemessung und
trabekulärer Mikrostruktur**

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

vorgelegt von

Simone Kohlmann

aus

München

2008

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

Berichterstatter: Prof. Dr. med. F. Eckstein

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Wolf E. Mutschler
Priv. Doz. Dr. Klaus Kirchhof

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. med. E.-M. Lochmüller

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser, FACR

Tag der mündlichen Prüfung: 13.11.2008

Meinen Eltern

Abkürzungen

μCT	Mikro-Computertomographie
app.	apparent, scheinbar, Parameter, die mit Methoden gemessen wurden, mit denen der reale Wert nicht exakt wiedergegeben werden kann
ax	axial
BMC	bone mineral content, Knochenmineralgehalt
BMD	bone mineral density, Knochenmineraldichte
BUA	Breitband Ultraschall Abschwächung gemessen in dB/MHz
BV/TV	bone volume / total volume, bone fraction, Knochenvolumenfraktion
CT	Computertomographie
DXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry, Zweienergie-Röntgenabsorptiometrie
ES-CT	Einschicht-Spiral-Computertomographie
f	gesamter Femur (eine Interessensregion bei der Osteodensitometrie)
FOV	Field of View
Fract.Dim	Fraktale Dimension.
h	head, Femurkopf (eine Interessensregion bei der Osteodensitometrie)
HA	Hydroxylapatit
HR-CT	hochauflösende Computertomographie
HR-MRT	hochauflösende Magnetresonanztomographie
HU	Hounsfieldeinheit
kor	koronar
MBS	maximal bone strength, maximale Knochenfestigkeit (=VL)
MRT	Magnetresonanztomographie
MS-CT	Mehrschicht-Spiral-Computertomographie
n	neck, Femurhals (eine Interessensregion bei der Osteodensitometrie)
pQCT	periphere quantitative Computertomographie
QCT	quantitative Computertomographie
QUS	Quantitativer Ultraschall
ROC-Analyse	receiver-operator-characteristics-analysis
ROI	Region of Interest
s	Femurschaft zwischen den Trochanteren (eine Interessensregion bei der Osteodensitometrie)
SNR	signal-to-noise-ratio, Signal-Rausch-Verhältnis
SOS	Speed of Sound, Ultraschall-Knochen-Leitgeschwindigkeit gemessen in m/sec

t	Trochanter (eine Interessensregion bei der Osteodensitometrie)
THR	threshold, Grenzwert
Tr.Cn	trabecular connectivity, trabekuläre Vernetzung
Tr.N	trabecular number, trabekuläre Anzahl
Tr.Sp	trabecular separation, trabekulärer Abstand
Tr.Th	trabecular thickness, trabekuläre Dicke
u	upper neck, oberer Femurhals (eine Interessensregion bei der Osteodensitometrie)
U70u	hochauflösende Modulations-Übertragungs-Funktion des MS-CTs (sharp)
U80u	hochauflösende Modulations-Übertragungs-Funktion des MS-CTs (very sharp)
U90u	hochauflösende Modulations-Übertragungs-Funktion des MS-CTs (ultra sharp)
VL	Versagenslast (=MBS)
w	wards triangle, Wardsches Dreieck (eine Interessensregion bei der Osteodensitometrie)
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Inhalt

1	Einleitung	8
2	Literaturübersicht	11
2.1	Definition und Pathophysiologie der Osteoporose	11
2.2	Strukturanalyse des trabekulären Knochens	12
2.2.1	Histologie	12
2.2.2	Mikro-CT	13
2.2.3	Klinisch anwendbare nicht-invasive Verfahren der Strukturanalyse	14
2.3	Klinische Messmethoden in der Osteoporosediagnostik	16
2.3.1	Röntgen	16
2.3.2	DXA	16
2.3.3	Quantitative Computertomographie	17
2.3.4	Quantitativer Ultraschall (QUS).....	18
2.4	Mechanische Versagenstests des proximalen Femurs	19
2.5	Evaluation von densitometrischen Verfahren anhand von biomechanischen Tests des Femurs	20
3	Fragestellung.....	21
4	Material und Methoden	22
4.1	Untersuchungsgut.....	22
4.2	Bildgebung	22
4.2.1	Konventionelle Osteodensitometrie	22
4.2.2	Computertomographie.....	23
4.2.3	Strukturanalyse.....	25
4.3	Femurvermessung	27
4.4	Frakturstatus der Wirbelsäule.....	28
4.5	Biomechanische Tests	28
4.6	Statistische Auswertung.....	29
5	Ergebnisse	30
5.1	DXA-Messungen.....	30

5.2	Strukturmessungen mit der CT	30
5.3	Femorale Versagenslasten	32
5.4	Geschlechtsunterschiede der densitometrischen Parameter	32
5.5	Korrelationen zwischen BMD, BMC, Strukturparametern und femoralen Versagenslasten	33
5.6	Vergleich zwischen Spendern mit und ohne osteoporotischer Fraktur eines Wirbelkörpers.....	35
6	Diskussion.....	38
6.1	Methodikdiskussion, Limitationen	38
6.2	Ergebnisdiskussion.....	41
6.3	Schlussfolgerungen und Ausblick	45
7	Zusammenfassung	47
8	Literatur	49
9	Danksagung.....	59
10	Lebenslauf	60

1 Einleitung

Nach Angaben der WHO zählt die Osteoporose zu den zehn bedeutendsten Volkskrankheiten. Im Jahr 2003 waren von ihr alleine in Deutschland 7,8 Millionen Menschen betroffen [47]; die Tendenz ist steigend. Da die Osteoporose eine altersspezifische Krankheit ist, spielen hier zum einen soziodemographische Entwicklungen, d.h. das Ansteigen des Durchschnittsalters der Bevölkerung, eine große Rolle. Zum anderen kommt der so genannte säkulare Trend hinzu, der durch veränderte Lebensgewohnheiten wie weniger Bewegung, höheren Komfort und veränderte Ernährung [40] zu steigenden Zahlen von Osteoporoseerkrankungen führt; sein Einfluss wird auf zwei bis vier Prozent pro Jahr geschätzt [36].

Im Brennpunkt der Osteoporoseproblematik stehen Knochenbrüche, die sich vornehmlich an Radius, thorakolumbaler Wirbelsäule und am proximalen Femur manifestieren. Sowohl für den einzelnen betroffenen Patienten als auch aus volkswirtschaftlicher Sicht bringt die Fraktur des proximalen Femurs die gravierendsten Folgen mit sich: 10 - 20% der über Fünfzigjährigen, die an einer osteoporotischen Hüftfraktur leiden, sterben noch im Erkrankungsjahr an den Folgen dieser Fraktur. 20-30% der Patienten, die eine Hüftfraktur überleben, sind danach auf Pflege angewiesen und erleiden somit einen Verlust ihrer Mobilität und ihrer persönlichen Unabhängigkeit [112]. Die Lebenserwartung einer sechzigjährigen Person sinkt nach erlittener Hüftfraktur um mehr als elf Jahre [17].

Auch die ökonomischen Folgen der Femurfraktur sind beachtlich: Die direkten Kosten der Behandlung einer Oberschenkelhalsfraktur belaufen sich gegenwärtig auf 27.000 € Arzt- und Medikamentenkosten sind hier noch nicht mit einberechnet [95]. Insgesamt werden in Deutschland ca. 5 Mrd. Euro pro Jahr für die Behandlung osteoporotischer Frakturen aufgewandt [42]. In den USA wurden im Jahr 2005 17 Milliarden USD für insgesamt 2 Millionen osteoporotische Frakturen ausgegeben, Schätzungen zufolge wird diese Zahl bis zum Jahr 2025 noch um 50% ansteigen [15].

Allerdings kann bei frühzeitiger Erkennung und entsprechender Intervention der Entwicklung der Osteoporose entgegengewirkt werden. Es stehen effiziente Medikamente zur Verfügung, mit denen die Frakturnrate erheblich, d.h. zu 30-70% gesenkt werden kann [18;46;87]. Pro Person liegen die Kosten einer adäquaten Intervention durchschnittlich bei 330 Euro (15 Euro für die Osteodensitometrie plus 220-660 Euro für Medikamente) [95]. Aus gesundheitsökonomischer Sicht ist es daher empfehlenswert, dass das präventive Potential der Osteoporosediagnostik besser ausgeschöpft wird. Darüber hinaus bleiben derzeit 75% aller Erkrankten nach der ersten durch Osteoporose ausgelösten Fraktur unbehandelt [95].

Eine Grundvoraussetzung, präventiv tätig werden zu können, ist die diagnostische Früherkennung dieser Erkrankung. Ihr kommt daher in der Klinik eine sehr große Bedeutung zu. Das am weitesten verbreitete Verfahren für die quantitative Knochenmessung (Osteodensitometrie) ist derzeit die Zweienergie-Röntgenabsorptiometrie (DXA). Sie gilt als Goldstandard in der Osteoporosediagnostik. Mit ihr lässt sich der Knochenmineralgehalt (bone mineral content, BMC in g) und die flächenprojizierte Knochendichte (bone mineral density, BMD in g/cm^2) des Skelettes bestimmen. Der Zusammenhang zwischen verminderter BMD und erhöhtem Frakturrisiko ist an großen Gruppen von Patient(inn)en klar aufgezeigt worden. Dennoch ist es schwer, einem einzelnen Patienten aufgrund seines BMD- Wertes ein klares Frakturrisiko vorherzusagen: Es wird nämlich ein breiter Überlappungsbereich der Knochenmineraldichten gesunder und osteoporotischer Individuen beobachtet [26;108;119]. Somit scheint es offensichtlich, dass andere wichtige Faktoren beim Zustandekommen eines Knochenbruches eine Rolle spielen.

Einer dieser potentiellen Faktoren ist die trabekuläre Knochenarchitektur. Durch ihre Analyse erhofft man sich Verbesserungen in der Einschätzung des Frakturrisikos. Sie wurde basierend auf hochauflösenden bildgebenden Techniken, wie MRT und CT nicht-invasiv erforscht [7;52;54;71]. Einige Parameter und Methoden sind bereits entwickelt worden, allerdings bleiben noch viele Fragen und Probleme offen: Erstens sind die Auflösungen, die mit klinischen Geräten erzielt werden können, immer noch zu niedrig, um einzelne Trabekel darstellen zu können [7]. Es konnte aber gezeigt werden, dass solche Textur-Messungen die Möglichkeit signifikant verbessern, zwischen Patienten mit und ohne osteoporotischer Fraktur zu unterscheiden [67;69;72;75]. Zweitens kann das MRT nur am peripheren Skelett eine befriedigende Auflösung bieten. Einige Studien zeigten, dass osteoporotischer Knochen sehr heterogen ist [31], und es nur geringe Korrelationen zwischen der Knochenfestigkeit an unterschiedlichen Teilen des Skeletts gibt [2;30]. Daraus lässt sich folgern, dass es am günstigsten ist, die Messung direkt an der Stelle des Interesses durchzuführen, d.h. dem proximalen Femur und der Wirbelsäule.

Mit der Entwicklung des Multislice-CT (MS-CT) ist eine höhere Auflösung als mit dem Standard Spiral-CT möglich; somit können eine Auflösung von bis zu 0,2 mm innerhalb der Schichtebene und eine minimale Schichtdicke von 0,5 mm erzielt werden. Es ist daher zu erwarten, dass die klinische Messung der trabekulären Knochenstruktur hierdurch verbessert werden kann. Diese Technik könnte auch an Stellen mit hämatopoetischem Knochenmark und an zentraleren Stellen im Skelett eingesetzt werden, bei denen hochauflösende Bilder des trabekulären Knochens durch MRT nicht möglich sind.

Die vorliegende Studie soll daher überprüfen, ob sich die mechanische Festigkeit des proximalen Femurs durch Kenntnis trabekulärer Parameter, gemessen mittels MS-CT, besser vorhersagen lässt als durch alleinige Kenntnis der BMD, gemessen mittels DXA. Ein weiteres Ziel war es, diejenigen mikrostrukturellen Parameter und diejenigen Interessensregionen des proximalen Femurs ausfindig zu machen, welche die effizienteste Vorhersage des Frakturrisikos ermöglichen.

2 Literaturübersicht

2.1 Definition und Pathophysiologie der Osteoporose

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, welche durch eine Verminderung der Knochenmasse und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes charakterisiert ist. Hierdurch resultiert eine entsprechend reduzierte Festigkeit und eine erhöhte Frakturneigung [1].

Im Knochen finden ständig Auf- und Abbauprozesse statt. Bis zum dritten Lebensjahrzehnt überwiegt der Knochenaufbau. Zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr wird ein Maximum an Knochenmasse aufgebaut, die so genannte „Peak Bone Mass“. Diese ist bei Männern höher als bei Frauen. Die „Peak Bone Mass“ wird insbesondere von genetischen Faktoren [36;116], aber auch von Lebensbedingungen wie Ernährung, Bewegung oder Erkrankungen beeinflusst. Nachdem die „Peak Bone Mass“ erreicht ist, erfolgt ein Abfall der Knochenmasse mit maximal $\frac{1}{2}$ bis 1% pro Jahr bei gesunden Personen. Bei Frauen ist zusätzlich eine beschleunigte Phase des Knochenabbaus von etwa 10 Jahren zu verzeichnen, die nach der Menopause auftritt. Dementsprechend kann - neben den Untergruppen der lokalisierten Osteoporosen und der sekundären Osteoporosen - zwischen einer postmenopausalen und einer senilen Osteoporose unterschieden werden. Das Osteoporoserisiko wird aber immer vom Ausgangsniveau, d.h. der maximal erworbenen Knochenmasse, dem Ausmaß des Verlustes und seiner Zeitdauer bestimmt. Laut Definition der WHO [1] liegt dann eine Osteoporoseerkrankung vor, wenn der Knochenmineralgehalt, gemessen mittels DXA am proximalen Femur, um mehr als 2,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert eines Referenzkollektivs aus geschlechtsgleichen jungen gesunden Personen liegt. Die Osteoporose ist allerdings nicht nur durch einen Verlust an Knochenmasse charakterisiert, es kommt auch zu einem Knochenstrukturdefekt. Die Knochen eines erwachsenen Skeletts bestehen aus einer kompakten Rindenzone (Kortikalis), auf welche ca. 80% der gesamten Knochenmasse und 20% des gesamten Skelettvolumens entfallen, und einem gerüstartigen spongiösen Bereich (Spongiosa), welcher ca. 20% der Knochenmasse ausmacht, aber 80% der Volumenanteile des Knochens. Spongiosa und Kortikalis sollten als zwei getrennte Einheiten gesehen werden, auch weil sie sich im Alter unterschiedlich verändern. Die Osteoporose manifestiert sich zunächst und insbesondere bei der postmenopausalen Osteoporose hauptsächlich im spongiösen Bereich [60]. Die Architektur des trabekulären Knochens ist von großer Bedeutung für die Knochenfestigkeit [98]. Sie

besteht aus einem Maschenwerk aus räumlich gebogenen Knochenplatten und -bälkchen, den Trabekeln. Das Gewebe ist dynamisch, d.h. es findet eine regelmäßige Materialerneuerung statt, die sogenannte Remodellierung (Remodeling). Physiologischerweise werden von den Osteoklasten sogenannte Resorptionslakunen ausgehöhlt, welche anschließend von den Osteoblasten mit Osteoid aufgefüllt werden. Bei einem gesunden jungen Menschen halten sich diese beiden Vorgänge die Waage. Bei älteren Personen kommt es aber zu einer negativen Knochenbilanz, da die Osteoblasten vermindert leistungsfähig sind und es zugleich zu einer verminderten Apoptose der Osteoklasten kommt, wodurch sie eine verlängerte Lebenszeit aufweisen. Die Folge ist, dass die von den Osteoklasten ausgehöhlte Resorptionslakune tiefer ist, als die Osteoblasten auffüllen können. Dadurch kommt es allmählich zu einer allgemeinen Rarefizierung und Verdünnung der Knochenstrukturen, welche oftmals bis zur Perforation der Spongiosaplaten und -bälkchen führt. Durch diese Perforationen sind die Trabekel nicht mehr in der Lage, die biomechanische Festigkeit des Knochens zu gewährleisten. Da sie aber Mineral enthalten, werden sie bei der Knochendichtemessung mitgemessen, was unter anderem erklären könnte, warum mit diesem Verfahren nicht hundertprozentig zwischen Fraktur-gefährdet und Nicht-Fraktur-gefährdet unterschieden werden kann.

2.2 Strukturanalyse des trabekulären Knochens

2.2.1 Histologie

In Anbetracht der pathophysiologischen Vorgänge im osteoporotischen Knochen ist es einleuchtend, dass die Diagnostik von der alleinigen Knochendichtemessung auf die Analyse der trabekulären Struktur erweitert werden muss. In der Klinik konnte dies bis vor kurzem nur mit Hilfe von Stanzbiopsien - meist aus dem Beckenkamm – durchgeführt werden. Anhand der histologischen Untersuchung lassen sich morphologische Parameter bestimmen, wie die Anzahl der Trabekel (Trabecular Number, Tb.N), ihre Dicke (Trabecular Thickness, Tb.Th), ihr Abstand zueinander (Trabecular Separation, Tb.Sp), ihre Vernetzung (Trabecular Connectivity, Tb.Cn) und ihre Knochenvolumenfraktion (Bone Volume/ Total Volume, BV/TV). Diese bringen durchaus gute Korrelationen zwischen der Knochenstruktur und der Knochenfestigkeit als Maß für das Frakturrisiko oder das Ausmaß der Osteoporose [99]. Die Knochenbiopsie ist allerdings invasiv und destruktiv und deshalb auf wenige Indikationen beschränkt und nicht etwa zur Routinediagnostik oder zur Evaluation eines Therapieerfolges geeignet. Außerdem ist sie nur zweidimensional, so dass zur Berechnung der Strukturparameter Modellannahmen nötig sind. Das mechanische Verhalten des Knochens

kann aber nicht vollständig erklärt werden, ohne dass die dreidimensionale Natur der Knochenarchitektur in die Überlegungen mit einbezogen wird [41]. Eine weitere Einschränkung der histologischen Untersuchung ist, dass Knochenproben zur Analyse der trabekulären Struktur beim Patienten nur durch eine Beckenkammbiopsie gewonnen werden können. Die Messergebnisse können allerdings schlecht auf diejenigen Knochen des Skeletts übertragen werden, die am häufigsten von Frakturen betroffen sind, da die mikrostrukturellen Eigenschaften innerhalb eines Individuums zwischen den verschiedenen Messlokalisationen äußerst heterogen sind: Dies wurde in einer Studie von Amling et al. [5] anhand von histomorphometrischen Untersuchungen beobachtet. Auch Hildebrand et al. [49] kamen zu diesem Ergebnis, indem sie trabekuläre Knochenproben von verschiedenen Lokalisationen mittels Mikro-CT untersuchten. Zum gleichen Ergebnis kamen Eckstein et al. [31] im Rahmen einer In-vitro-Studie, wobei bei 165 Präparaten an sechs verschiedenen Messlokalisationen Micro-CT Untersuchungen durchgeführt wurden.

Aus den genannten Gründen werden nicht-invasive Methoden zur Erfassung der Mikroarchitektur des trabekulären Knochens erforscht, nämlich hochauflösende bildgebende Verfahren, die direkt am Ort des Interesses nicht-invasiv eingesetzt werden können.

2.2.2 Mikro-CT

Im experimentellen Bereich ist es möglich, mit der Mikro-CT Knochenproben direkt dreidimensional zu vermessen [34;37;59;91;109]. Mikro-CT Geräte haben eine isotrope Auflösung von unter 30µm, sodass einzelne Trabekel dargestellt werden können. Diese sind zwischen 50 und 200 µm groß.

Studien an humanen Knochenproben aus Femur und Os Ileum zeigten Korrelationen von bis zu $r^2 = 0,74$ zwischen Parametern aus histologischen Schnitten und den entsprechenden Strukturparametern, die mittels Mikro-CT gemessen wurden [55]. Ciarelli et al untersuchten in einer Studie [22] trabekuläre Knochenwürfel aus dem proximalen Femur von 26 Frauen mit Hüftfraktur und von einer Kontrollgruppe aus 32 weiblichen Präparaten, um die Mikrostruktur mit der mechanischen Kompetenz zu vergleichen. Dafür wurden die Knochenwürfel mit einem Mikro-CT gescannt und mechanisch getestet. In der Kontrollgruppe waren die Knochenvolumenfraktion (BV/TV), die Anzahl der Trabekel (Tb.N), sowie die Vernetzung der Trabekel (Tb.Cn) signifikant höher als bei den Patientinnen mit Hüftfraktur; es wurde kein Unterschied in der Dicke der Trabekel (Tb.Th) festgestellt. In beiden Untergruppen ergab sich ein starker Zusammenhang zwischen BV/TV und Tb.N. Daraus lässt sich schließen, dass bei einer vorgegebenen Knochenmasse beide Gruppen eine ähnliche Anzahl an Trabekeln aufweisen. Allerdings ergab sich ein Unterschied in der

trabekulären Architektur, d.h. in der dreidimensionalen Anordnung der Trabekel, in beiden Untergruppen.

2.2.3 Klinisch anwendbare nicht-invasive Verfahren der Strukturanalyse

Auch in vivo ist es seit kurzem möglich, indirekte mikrostrukturelle Analysen des trabekulären Knochens durchzuführen. Dies kann mit Hilfe von hochauflösenden CT und pQCT (periphere quantitative CT) Bildern, oder von hochauflösenden MRT Bildern geschehen [38;68]. Allerdings werden auch diese Verfahren aktuell nur experimentell und nicht zur Routinediagnostik angewandt.

2.2.3.1 Hochauflösende CT

Die hochauflösende Computertomographie (High Resolution CT, HR-CT) hat, mit klinischen Multislice-Spiral-CT (MS-CT) Geräten durchgeführt, eine maximale Ortsauflösung von ca. 230 μm bei einer Schichtdicke von minimal 500 μm . Somit liegt die Ortsauflösung immer noch unter der, die zur Darstellung einzelner Trabekel nötig wäre. Die HR-CT liefert also lediglich ein Summationsbild der Trabekelstruktur, welches von Partialvolumeneffekten geprägt ist. Es konnte aber gezeigt werden, dass die mittels CT akquirierten Strukturparameter mit den tatsächlichen Werten signifikant korrelieren: Müller et al. [90] verglichen Strukturparameter, welche aus hochauflösender pQCT mit einer Auflösung von 0,25 mm akquiriert wurden, mit Strukturparametern aus den korrespondierenden histologischen Schnitten. Die Ergebnisse der CT Untersuchung standen in dieser Studie in guter Übereinstimmung mit Ergebnissen aus der Histologie. In einer Studie an Wirbelsäulenpräparaten untersuchten Bauer et al. [7] inwieweit Strukturparameter, die aus hochauflösenden CT Bildern errechnet wurden, die Osteoporosediagnostik verbessern können. Hierzu wurden die Proben mittels ES- (Einzelschicht-) und MS-CT untersucht. Analoge Strukturparameter aus der Mikro-CT sowie die mittels Bruchtest bestimmte Versagenslast wurden als Goldstandard herangezogen. Es zeigten sich hohe Korrelationen von bis zu $r^2 = 0,84$ zwischen den Parametern BV/TV und Tb.Sp aus den ES- und MS-CT Messungen mit den entsprechenden Parametern aus der Mikro-CT und bis zu $r^2 = 0,81$ mit der Versagenslast. Die Autoren schlossen daraus, dass eine klinische Charakterisierung der trabekulären Struktur mittels CT möglich erscheint. In einer anderen In-vitro-Studie [74] wurden Kontaktradiographien des trabekulären Knochens des distalen Radius mit korrespondierenden HR-CT- und HR-MRT- Bildern verglichen, wobei sich Korrelationskoeffizienten von $r^2 = 0,75$ für die HR-MRT akquirierten Parameter fanden und $r^2 = 0,7$ für die HR-CT akquirierten Parameter.

2.2.3.2 Hochauflösende MRT:

Mit den aktuellen MRT-Geräten können Ortsauflösungen von bis zu 150 µm und Schichtdicken von bis zu 250 µm erzielt werden. Solche Auflösungen wurden in vivo allerdings nur für periphere Skelettanteile wie den distalen Radius, den Kalkaneus und die Phalangen erreicht.

Vieth et al. verglichen in einer Studie HR-MRT akquirierte Strukturparameter mit entsprechend korrespondierenden Parametern aus Kontaktradiogrammen von Knochenproben entsprechender Dicke [120]. Hier fanden sich hohe Korrelationen zwischen den Strukturparametern beider Methoden von bis zu $r^2 = 0,56$. Wehrli et al. untersuchten mittels MRT die distalen Radii von 36 Patientinnen und konnten mit den erhaltenen Strukturparametern besser zwischen Patientinnen mit osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen und gesunden Probanden unterscheiden als anhand der BMD des distalen Radius [123]. Von Link et al. wurden HR-MRT-Schnittbilder des Kalkaneus 50 postmenopausaler Frauen untersucht [69]. Hier konnte mit den Strukturparametern besser zwischen Patientinnen mit und ohne Hüftfraktur unterschieden werden, als mittels der BMD, gemessen am proximalen Femur. Ebenso wie für die CT konnte auch für die HR-MRT eine hohe Korrelation zwischen MRT akquirierten Strukturparametern und histologischen Schnitten bestätigt werden [65;120]. In einer Studie von Hudelmaier et al [52] wurden formalinfixierte intakte rechte Arme mit einem HR- MRT gescannt und anschließend mechanisch getestet. App.BV/TV und app.Tb.Sp konnten besser zwischen normalen, osteopenischen und osteoporotischen Frauen unterscheiden als app.Tb.N, app.Tb.Th und die fraktale Dimension. In einer Studie an proximalen Femora untersuchten Issever et al. [54] die trabekuläre Knochenstruktur mittels MS-CT mit einer Auflösung von 0,25 mm und einer Schichtdicke von 1mm und mittels HR-MRT mit einer Auflösung von 0,195x 0,195 mm sowie teilweise mit einer Schichtdicke von 0,3 mm und teilweise mit einer Schichtdicke von 0,9 mm. Die Knochenmineraldichte (BMD) wurde mittels DXA gemessen. Zusätzlich wurden bei einem Teil der Proben in der identischen ROI Mikro-CT Analysen mit einer Auflösung von 30 µm durchgeführt. Es zeigte sich, dass regionale Unterschiede der trabekulären Knochenarchitektur sowohl durch HR-CT als auch durch HR-MRT identifiziert werden können. Die mit CT und MRT akquirierten Strukturparameter wiesen jeweils gute Korrelationen mit den Daten aus der Mikro-CT auf, welche als Referenz herangezogen wurden. Wurden die Strukturparameter aus MRT und CT untereinander verglichen, korrelierte app.BV/TV gut, bezüglich der übrigen Parameter gab es deutliche Einschränkungen. Die mit CT akquirierte BV/TV korrelierte hoch mit der BMD, die mit MRT akquirierte BV/TV zeigte jedoch deutlich geringere Korrelationen.

2.3 Klinische Messmethoden in der Osteoporosediagnostik

2.3.1 Röntgen

Eine erhöhte Strahlentransparenz, eine Erweiterung der Trabekelabstände, eine strähnige Spongiosastruktur, die Bildung einer sogenannten Rahmenstruktur der Wirbelkörper durch Betonung der Grund- und Deckplatten, sowie eine Reduktion der kortikalen Dicke sind typische radiologische Osteoporosekriterien. Die Osteoporose lässt sich allerdings mittels konventionellem Röntgen erst ab einer Demineralisation des Knochens von 20-40% diagnostizieren [61;111]. Deshalb ist die konventionelle Röntgendiagnostik nicht zur Früherkennung der Osteoporose geeignet. Sie ist jedoch erste Methode der Wahl zur Abklärung von Skelettschmerzen und liefert immerhin zuverlässige Spätzeichen einer manifesten Osteoporose: typische Wirbelkörperdeformierungen in Keil- Fisch- oder Plattwirbel sowie bereits stattgefundene Deckplattenfrakturen. Eine orientierende Röntgenuntersuchung der Brust- und Lendenwirbelsäule kann außerdem vor Durchführung einer DXA Messung sinnvoll sein, um mögliche Störfaktoren - wie z.B. eine verkalkte Aorta oder eine Osteolyse sowie bereits erfolgte Wirbelkörperfrakturen - auszuschließen.

2.3.2 DXA

Die Osteodensitometrie mittels DXA (Dual X-Ray Absorptiometrie) stellt den Goldstandard in der Osteoporosediagnostik dar und ist das am weitesten verbreitete klinische Verfahren. DXA Messungen werden hauptsächlich am proximalen Femur, an der Wirbelsäule zwischen LWK 1 und LWK 4 und am distalen Radius durchgeführt. Gemessen wird der Knochenmineralgehalt (Bone Mineral Content, BMC) in g sowie die flächenprojizierte Knochendichte (Bone Mineral Density, BMD) in g/cm². Die Messwerte werden als T- und Z-Werte angegeben, wobei der T-Wert die Abweichung des Patientenwertes zu einem Mittelwert eines gesunden 30-jährigen Vergleichskollektivs gleichen Geschlechts darstellt, während sich der Z-Wert auf die Abweichung zu einem altersgleichen Vergleichskollektiv bezieht. Anhand des T-Wertes kann die Knochendichte in drei Stadien eingeteilt werden: Ein T-Wert > -1 SD entspricht einer normalen Knochendichte, bei einem T-Wert zwischen -1,5 und -2,5 SD spricht man von Osteopenie, ab einem T-Wert von unter -2,5 SD von Osteoporose.

Bei der DXA wird mit einer Röntgenröhre gearbeitet, welche Röntgenstrahlen mit zwei unterschiedlichen Energien emittiert. Hierdurch können Fehler durch umgebendes Gewebe minimiert und so die Genauigkeit der Messung erhöht werden. Beim Durchdringen des Knochens wird die Strahlung abgeschwächt, und zwar umso mehr, je dichter der Knochen

ist. Die DXA Messung basiert als planares Verfahren auf einer Projektionsaufnahme der jeweils untersuchten Region. Der Knochenmineralgehalt wird also nicht als echte Volumendichte, sondern nur als zweidimensionale Flächendichte (in g/cm²) angegeben. Durch dieses Projektionsverfahren ergeben sich gewisse Einschränkungen: Zunächst kann nicht zwischen Kortikalis und Spongiosa unterschieden werden, welche aber als zwei getrennte Einheiten betrachtet werden sollten, da sie sich unterschiedlich verändern. Ferner kann es zu Verfälschungen des Messwertes in beide Richtungen kommen: Einerseits kann beispielsweise eine verkalkte Aorta oder Spondylophyten bei degenerativen Wirbelsäulenveränderungen zu einem falsch hohen Knochendichtewert führen. Andererseits können lokal begrenzte Osteolysen ohne als solche erkannt zu werden der Grund für falsch niedrige Messergebnisse sein. Deshalb ist bei älteren Personen oftmals der Femur als Messort zu bevorzugen. Außerdem sind zusätzlich durchgeführte konventionelle Röntgenaufnahmen zum Ausschluss von Störfaktoren (s.o.) von Vorteil.

Vorteilhaft an der DXA Methode ist die Tatsache, dass sie ein sehr strahlenarmes Verfahren ist - die Strahlenbelastung liegt bei 3-30 µSv - und dass sie zudem schnell und einfach durchzuführen ist. Sie eignet sich somit sowohl zur Früherkennung als auch zur Therapieüberwachung. Verlaufskontrollen werden nach ca. einem Jahr durchgeführt. Zudem ist die Untersuchung relativ kostengünstig.

Widersprüchlich zu den eben genannten Kriterien ist allerdings, dass die DXA Messung weder als Vorsorgeuntersuchung noch als Therapiekontrolle bei bereits diagnostizierter Osteoporose ohne Frakturereignis als kassenärztliche Leistung aufgeführt ist. Lediglich bei bereits erlittener Fraktur ohne adäquates Trauma oder bekannter Osteoporose werden die Kosten von der Krankenkasse übernommen.

2.3.3 Quantitative Computertomographie

Die Quantitative Computertomographie (QCT) ist von den klinisch angewandten Messmethoden diejenige, welche die Knochenveränderungen am schnellsten und am genauesten erfasst [45]. Ferner ist sie die einzige Methode, mit der eine direkte Messung der volumetrischen Dichte (Bone mineral density, BMD in mg Hydroxylapatit/cm³ = HA/cm³) des Knochens durchgeführt werden kann. Werte über 120 HA/cm³ gelten hier als normal, Werte von 80 bis 120 HA/cm³ als Osteopenie und Werte unter 80 HA/cm³ als Osteoporose. Standardabweichungen werden bei der QCT nicht angegeben. Eine selektive Beurteilung des trabekulären und des kortikalen Knochens ist an fast jeder Stelle des Skeletts möglich, wobei die Mikroarchitektur der Spongiosa nicht dargestellt werden kann. Standardmessort der QCT

ist die LWS, da sich der trabekuläre Knochen der Wirbelkörper als erster aller Skelettabschnitte verändert, und zwar sowohl im Sinne eines osteoporotischen Knochenverlustes als auch einer Zunahme der Knochenmasse unter Therapie [107].

Gegenüber der axialen QCT sei noch die periphere QCT (pQCT) gesondert genannt. Hiermit können Messungen in der Skelettperipherie durchgeführt werden, insbesondere am distalen Radius. Eine Messung des Schenkelhalses kann nur dann durchgeführt werden, wenn das Bein stark abduziert werden kann [51]. Die Messergebnisse sollten hier allerdings aufgrund der Heterogenität des Skelettes nicht unkritisch auf das gesamte Skelett übertragen werden [44]. Der Vorteil der pQCT im Vergleich zur QCT liegt für die Patienten in der deutlich niedrigeren Strahlenbelastung, welche außerdem nur an peripheren Lokalisationen appliziert wird: 1-2 μSv bei der pQCT, 50-100 μSv bei der QCT.

2.3.4 Quantitativer Ultraschall (QUS)

Herkömmliche Ultraschallgeräte für die Untersuchung von Weichteilgeweben arbeiten mit dem Reflexionsverfahren, d.h. der Schallkopf dient gleichzeitig als Sender und Empfänger der Schallwellen. Bei der Methode der quantitativen Ultraschallmessung des Knochens hingegen wird mit dem Transmissionsverfahren gearbeitet, d.h. die Schallwelle wird hier von einem Sender durch den zu untersuchenden Knochen an einen Empfänger geleitet. Dies ist aufgrund der höheren Schallabschwächung im Knochen nötig. Bezüglich der Frequenzhöhe hat sich hier ein Breitbandpuls mit einer mittleren Frequenz von ca. 0,5 MHz bewährt, höhere Frequenzen, wie sie beispielsweise bei der Abdomensonografie verwendet werden, können aufgrund der hohen Dämpfung im Knochen hier nicht verwendet werden.

Bei den Verfahren des QUS wird zum einen die Ultraschall- Knochen-Leitgeschwindigkeit (Speed of Sound, SOS gemessen in m/sec) und zum anderen die Breitband Ultraschall Abschwächung (BUA, gemessen in dB/MHz) gemessen. Erstere gibt eine gewisse Auskunft über die Elastizität, zweite über die Dichte des Knochens [115]. Je nach Gerät sind Messungen an Kalkaneus, Radius, Tibia oder den Phalangen möglich. Neuere „Multisite“- Messgeräte ermöglichen auch Messungen der Reflexionsgeschwindigkeit an anderen Stellen, wie z.B. am Schädel, an den Processus posteriores der Wirbelsäule oder am Trochanter major. Ein großer Vorteil des QUS ist die Tatsache, dass hier auch gewisse Aussagen über die elastischen Eigenschaften der Knochenarchitektur getroffen werden können. Weitere Vorteile sind eine fehlende Strahlenbelastung, niedrige Anschaffungskosten für das Gerät, die Schnelligkeit der Messung und die Tragbarkeit des Gerätes. Nachteilig ist jedoch, dass die Interessensregionen Schenkelhals und Wirbelsäule nicht gemessen werden können, welche allerdings Prädilektionsstellen osteoporotischer Frakturen sind.

2.4 Mechanische Versagenstests des proximalen Femurs

Anhand von biomechanischen Versagenstests an Präparaten können objektive Daten bezüglich ihrer mechanischen Festigkeit erhoben werden und direkt mit den Ergebnissen unterschiedlicher densitometrischer Untersuchungen verglichen werden. So können Vor- und Nachteile der verschiedenen Methoden sehr effizient beurteilt werden. Biomechanische Tests werden sowohl an Knochenproben [22] als auch an ganzen Knochen durchgeführt, wobei letztere klinisch relevanter sind, da sie einem Versagen des Knochens bei einem Sturz näher kommen. Allerdings kann nicht direkt auf das Frakturrisiko eines Individuums geschlossen werden, da dieses neben der Festigkeit des Knochens auch von anderen Faktoren beeinflusst wird. Hier sind u.a. Größe und Gewicht eines Patienten zu nennen, ferner eine verminderte motorische Kompetenz bei älteren Personen, eine herabgesetzte Vigilanz, eine Sehschwäche u.v.m.. Nichtsdestotrotz stellen mechanische Tests insbesondere in der präklinischen Evaluation neuer Messmethoden ein wichtiges Werkzeug dar. Am Beispiel des proximalen Femurs wurden im Rahmen zahlreicher Studien im Wesentlichen folgende Möglichkeiten der Krafteinwirkung getestet und mit verschiedenen Messmethoden verglichen: Zum einen wurde die Kraft vertikal, also parallel zum Schaft eingeleitet [4;6;9;27;30;35;63;75;77;79;110]. Zum anderen wurde die Standbeinphase simuliert, d.h. die Kraft wurde in einem Winkel von ca. 24° von medial zur Schaftlängsachse eingeleitet [14;23;28;57;62;114;117]. Ein dritter, ebenso in vielen Studien benutzter Testaufbau, simuliert den Sturz auf den großen Trochanter (Side-Impact-Konfiguration) [8;12;19;20;24;25;30;32;57;62;64;75;80;92;94;105;124]. Darüber hinaus wurde der Schenkelhals von Husby et al. auf seine Rotationsfestigkeit überprüft [53], während Stromsoe et al. die Versagenslast des Femurschaftes in einer 3-Punkt-Biegung bestimmten [118]. Bezüglich der Frakturarten fand sich bei den Bruchtests mit Side-Impact-Konfiguration ein ausgeglichenes Verhältnis von Schenkelhals- und trochantären Frakturen [24;25;48], ähnlich dem Verhältnis im klinischen Bereich [56]. Bei den Testaufbauten mit vertikaler Lasteinleitung und der Simulation der Standbeinphase kam es fast ausschließlich zu Schenkelhalsfrakturen [4;6;9;28;30;79]. Um den Präzisionsfehler und die Reproduzierbarkeit mechanischer Tests zu evaluieren, testeten Eckstein et al. 55 Femurpaare in einer Side-Impact-Konfiguration [32]. Die Daten wiesen darauf hin, dass bei diesem Testaufbau mit einem Präzisionsfehler von bis zu 15% zu rechnen ist. In Anbetracht der hohen Variabilität der Versagenslast zwischen den verschiedenen Testpersonen (41%), scheint das mechanische Testen der Knochen demnach ein adäquates Mittel zu sein, um zuverlässig zwischen Individuen mit großer oder kleiner mechanischer Festigkeit des Femurs zu unterscheiden.

2.5 Evaluation von densitometrischen Verfahren anhand von biomechanischen Tests des Femurs

In den verschiedenen o.g. Studien wurden mittels der mechanischen Tests verschiedene Messverfahren getestet. Insgesamt ist zu sagen, dass sich hierbei für fast alle nicht - invasiven Messverfahren hochsignifikante Korrelationen mit der femoralen Versagenslast fanden [4;6;13;24;25;30;75;77;79;80]. Bei Tests mit vertikaler Lasteinleitung, welche mit DXA Messungen korreliert wurden, zeigte sich der Schenkelhals als Messlokalisation gegenüber anderen Messlokalisationen des proximalen Femurs leicht überlegen [30;77;79] und deutlich überlegen gegenüber Messlokalisationen an Wirbelkörpern oder Radii [30]. An fast allen Lokalisationen schnitt der BMC besser als die BMD ab. Bei der Side-Impact-Konfiguration wies die BMD jedoch tendenziell bessere Korrelationen auf als die BMC [24;25;30]. Bezüglich der besten Messlokalisation sind die Ergebnisse nicht einheitlich, z.T. erwies sich die trochantäre Messlokalisation als die Günstigste [20;62], z.T. war die Messung des Schenkelhalses gleichwertig [12;13;24;25]. Beim Vergleich der unterschiedlichen Messmethoden konnten zwischen der ortsspezifischen QCT und der DXA bei der Sturzsimulation [20;23] keine signifikanten Unterschiede bewiesen werden. Die Korrelationen des kalkanealen QUS mit der femoralen Versagenslast bei der Sturzsimulation ergaben dagegen niedrigere Werte [12;13], wobei dies primär auf die nicht-ortsspezifische Messlokalisation des kalkanealen QUS zurückgeführt wurde: Im Vergleich mit anderen, nicht-ortsspezifischen Messungen schnitt der QUS nicht schlechter ab. So ergab sich in einer Studie mit vertikaler Lasteinleitung von Lochmüller et al. [79] derselbe Korrelationskoeffizient für die BMC gemessen mittels DXA im Bereich der Wirbelkörper wie für den kalkanealen QUS.

3 Fragestellung

Die Hauptfragestellung der vorliegenden Studie war:

Verbessern mikrostrukturelle Parameter des trabekulären Knochens, bestimmt durch hochauflösende Spiral-CT, die Vorhersage der mechanischen Festigkeit des proximalen Femurs über die Vorhersagekraft hinaus, die durch die Knochendichtemessung mittels DXA gegeben ist?

Eine weitere Frage war: Welche Meßmethode ist besser geeignet zwischen Personen mit und Personen ohne Wirbelsäulenfraktur zu unterscheiden?

Spezifische Fragen, die in dieser Studie beantwortet werden sollen, waren:

- 1) Welcher Faltungskern der CT ist am besten dazu geeignet Strukturparameter des trabekulären Knochens zu bestimmen?
- 2) Welche Region des proximalen Femurs ist für die mikrostrukturelle Analyse am besten geeignet?
- 3) Erhält man durch die axiale Schichtung dieselbe Information wie durch die coronare Rekonstruktion?
- 4) Welche Parameter korrelieren am besten mit der experimentell bestimmten Knochenfestigkeit?

4 Material und Methoden

4.1 Untersuchungsgut

Als Untersuchungsgut dienten 140 linke Femora formalinfixierter humaner Präparate aus zwei Präparierkursen der Anatomischen Anstalt der Ludwig-Maximilians-Universität München. Es waren 78 Männer und 62 Frauen, die ein Durchschnittsalter von 80 ± 10 Jahren (Frauen 81 ± 9 J, Männer 79 ± 10 J) erreicht hatten. Die Personen hatten mehrere Jahre vor ihrem Tod das Einverständnis gegeben, ihren Körper der Anatomischen Anstalt zu Lehr- und Forschungszwecken zu vermachen. Da dies das einzige Einschlusskriterium in den Kurs war, sollten sie somit einen repräsentativen Durchschnitt der älteren Bevölkerung Bayerns darstellen. Eine genaue medizinische oder soziale Anamnese war nicht bekannt. Um Individuen mit Knochenerkrankungen – ausgenommen der Osteopenie und der Osteoporose – zu identifizieren, wurden Biopsien aus dem linken Beckenkamm histologisch untersucht. Von allen Femora wurden konventionelle Röntgenaufnahmen mit einem gekapselten Röntgengerät (Faxitron X-Ray Corp., Wheeling; IL, USA) angefertigt, um evtl. bestehende Frakturen oder andere lokale Knochenerkrankungen auszuschließen. Nach dem Präparierkurs wurden die proximalen Femora entnommen und von Weichteilen befreit. Die Knochen wurden bis zum Ende aller Untersuchungen in einer Formalinlösung gelagert.

4.2 Bildgebung

4.2.1 Konventionelle Osteodensitometrie

Unter Ex-situ-Bedingungen, d.h. ohne die umgebenden Weichteile, wurden DXA Aufnahmen mit einem GE Lunar Prodigy Scanner (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) angefertigt. Die Femora wurden hierzu in einer definierten Position, leicht innenrotiert (ähnlich der In-vivo-Position), in ein 15 cm hohes Wasserbad gelegt. Diese homogene Umgebung diente zur Simulation der Weichteile. Zur Auswertung stand die Software Lunar Prodigy enCore 2002 (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) zur Verfügung. Es wurde der Knochenmineralgehalt (bone mineral content, BMC in (g)) und die Knochendichte (bone mineral density, BMD in (g/cm^2)) von sechs verschiedenen Interessensregionen (regions of interest, ROI) gemessen: Schenkelhals (femoral neck, n), oberer Hals (upper neck, u), Wardsches Dreieck (Ward's triangle, w), Trochanter (trochanter, t), Femurschaft zwischen den Trochanteren (s) und gesamter Femur (f).

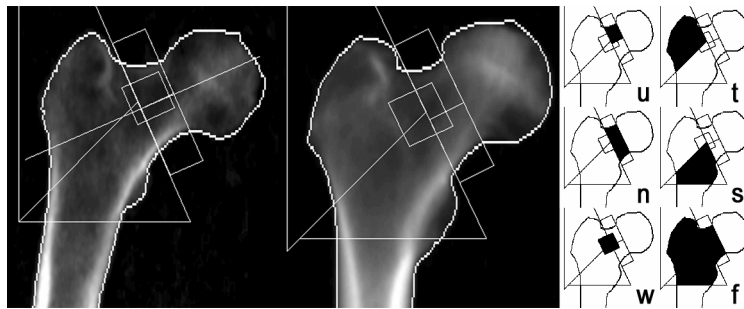


Abbildung 1: DXA Bilder eines osteoporotischen Femurs (links) und eines gesunden Femurs (rechts). Die verschiedenen Interessensregionen (regions of interest, ROI) für die Auswertung sind rechts davon dargestellt. u: upper neck, n: neck, w: Ward's triangle, t: trochanter, s: shaft, f: total femur.

4.2.2 Computertomographie

Für die Analyse der trabekulären Strukturen wurden die Proben mit einem hochauflösenden 16-Zeilen Multislice Spiral CT (Somatom Sensation 16, Siemens, Erlangen, Deutschland) untersucht. Dieses Gerät findet auch im klinischen Alltag Verwendung. Zur Vermeidung von Artefakten durch eventuelle Lufteinschlüsse wurden die Präparate vor der Bildgebung für mindestens 24 Stunden im Unterdruck in Formalinlösung entlüftet und luftdicht in Plastikbeutel verpackt. Bei der Untersuchung lag die Schaftachse wie bei einer In-vivo-Aufnahme leicht innenrotiert parallel zur Vorschubrichtung des Patiententisches. Es wurde ein Akquisitionsprotokoll benutzt, das in der klinischen Routine zur hochauflösenden Darstellung des Innenohres Verwendung findet. Unter den klinisch verfügbaren Programmen war dieses am besten geeignet um hochauflösende Bilder der trabekulären Knochenstruktur zu erhalten. Die Bildrekonstruktion erfolgte überlappend in 0,5 mm Schritten; die Schichtdicke betrug jeweils 0,75 mm. Gemessen wurde mit einer Röhrenspannung von 120 kV und mit 100mAs bei einer Matrix von 512 x 512 Pixels und einer Bildgröße (Field of View, FOV) von 100mm. Aus den Rohdaten wurden in drei verschiedenen hochauflösenden Faltungskernen (Kernels) des CTs (U70u-sharp, U80u-very sharp, U90u-ultra sharp) jeweils koronare und axiale Bilder des proximalen Femurs berechnet. Die Aufnahmeparameter wurden im Hinblick auf die trabekuläre Knochenstruktur optimiert und resultierten in einer Auflösung von 0,22 x 0,22 mm innerhalb der Schnittebene.

Tabelle 1: Scan Protokolle für die MS-CT.

CT-Faltungskern	Auflösung	Visuelle Schärfe	SNR
	(at $\rho = 2\%$) [mm]	(at $\rho = 50\%$) [mm]	
U70u	0,29	0,43	6,4
U80u	0,24	0,36	3,9
U90u	0,22	0,33	3,3

Die visuelle Schärfe entspricht der Größe von Strukturen, die noch als solche abgebildet werden können. Die Auflösung gibt den minimalen Abstand von zwei Punkten mit gutem Kontrast wieder, die noch separat dargestellt werden können. Die Angaben gelten für die axialen Schnittbilder innerhalb der Bildebene. Die Schichtdicke betrug für alle Protokolle 0,75 cm

U70u,U80u,U90u: Verschiedene Faltungskerne der MS-CT

SNR: signal-to-noise-ratio (Signal-Rausch-Verhältnis)

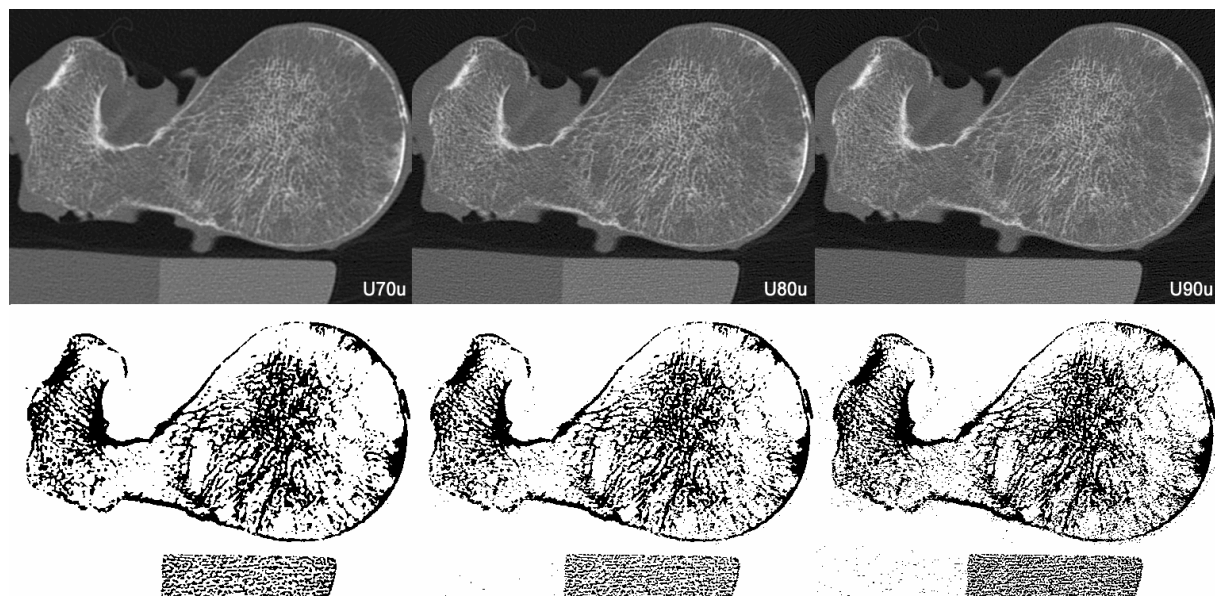


Abbildung 2: Identisches axiales Bild eines Femurkopfes, rekonstruiert in den drei verschiedenen Faltungskernen U70u, U80u und U90u der MS-CT. Die obere Reihe zeigt Originalbilder, die untere Reihe zeigt dieselben Bilder binarisiert. Der Geräuschzuwachs ist offensichtlich für Kernel U90u. Siehe Tabelle 1 für weitere Details.

Um bei der Errechnung der Strukturdaten eine Eichung vornehmen zu können, wurde bei jeder Aufnahme ein Festkörperkalibrierungsphantom (Siemens Osteo Phantom, Erlangen, Deutschland) im unteren Bildausschnitt mit untersucht. Das Signal-zu-Rausch Verhältnis (signal-to-noise-ratio, SNR) wurde berechnet, indem der Mittelwert der Knochenphase des

Phantoms (in Hounsfield-Einheiten) durch die Standardabweichung des Hintergrundes geteilt wurde. Abbildung 3 zeigt repräsentative axiale und koronare CT Bilder.

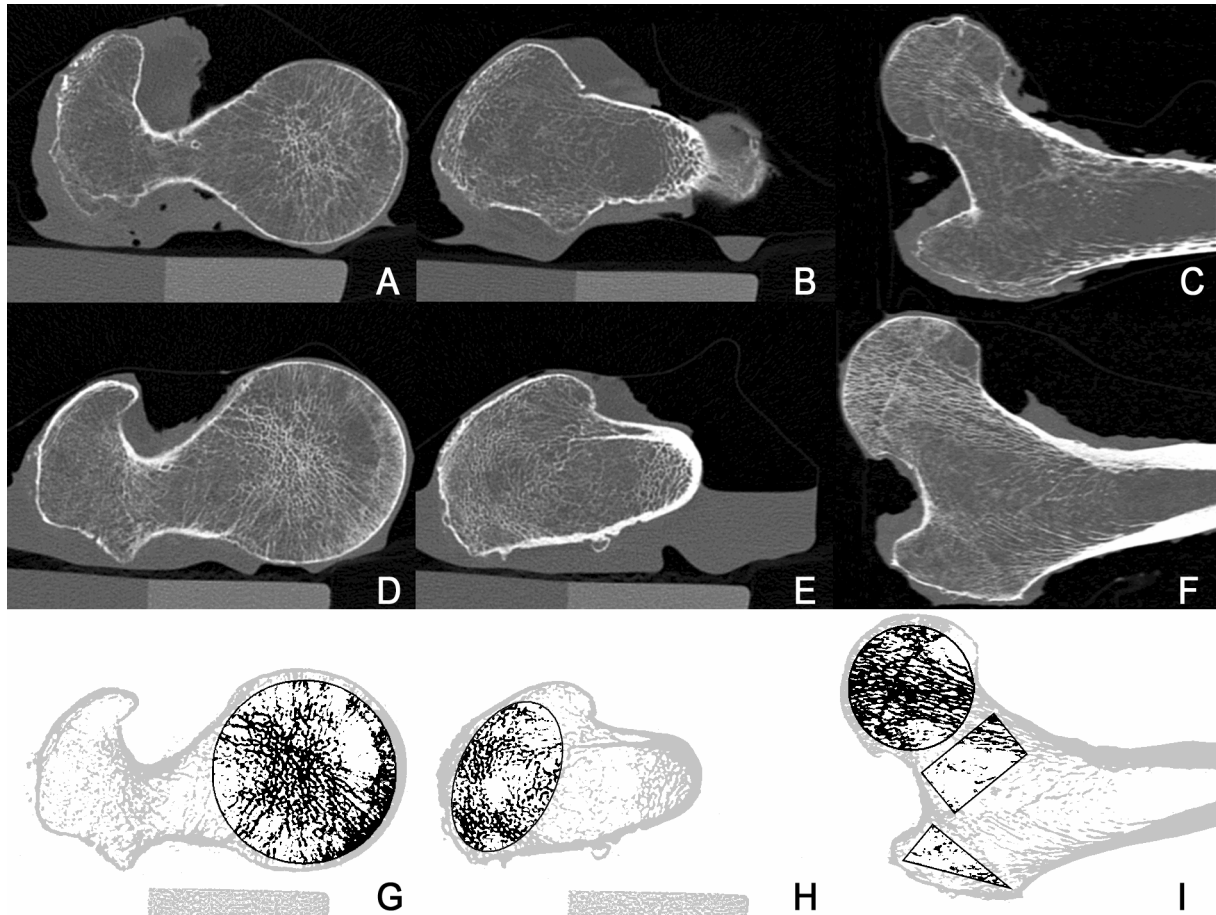


Abbildung 3: Vergleich eines osteoporotischen (A-C) und eines gesunden (D-F) Femurs. Der Verlust der Trabekel ist besonders im Schenkelhals (C), im Trochanter (B) und an der Kortikalis zu beobachten (C). G-I zeigt die binarisierten Bilder mit den ROIs die für die Auswertung gelegt wurden.

4.2.3 Strukturanalyse

Mit Hilfe radiologischer, bildgebender Verfahren wird die Struktur eines Gewebes durch verschiedene Grauwerte eines Bildes dargestellt. Die Verteilung der Grauwerte lässt also Rückschlüsse auf die Gewebsstruktur zu. Bedingt durch eine nur begrenzte Auflösung entspricht die erhaltene Textur zwar nicht der wirklichen Mikrostruktur des Gewebes; dennoch können durch eine Analyse dieser Textur Aussagen über die strukturellen Eigenschaften des Gewebes getroffen werden. Wir analysierten die Textur anhand von morphologischen und fraktalen Parametern. Hierfür wurden folgende Schritte vorgenommen:

1. Binarisierung

Um die morphologischen Parameter berechnen zu können, mussten die Bilder in binäre, d.h. zweidimensionale Datenstrukturen umgewandelt werden. In einem ersten Schritt wurde definiert, welche Pixel als Knochen („on-pixels“) und welche als Knochenmark („off-pixels“) interpretiert werden sollten. Dafür setzten wir einen optimierten globalen Schwellenwert (threshold) für alle Bilder ein. Für die Optimierung werteten wir zunächst 30 charakteristische Femurbilder visuell aus, das heißt, wir stellten den Schwellenwert so ein, dass die trabekuläre Struktur optimal wiedergegeben wurde. Dies war bei 200g Hydroxylapatit der Fall. Bei diesem Grenzwert werden dichte Knochen nicht komplett als „on-pixels“ interpretiert und osteoporotische Knochen zeigen immer noch trabekuläre Strukturen, werden also nicht komplett als „off-pixels“ interpretiert. Dieser Hydroxylapatit Grenzwert (THR_{Ca}) wurde für jedes Bild anhand von Gleichung 1 in Hounsfield Einheiten (HU) konvertiert:

$$THR_{HU} = \frac{(B_{HU} - W_{HU})}{(B_{Ca} - W_{Ca})} \cdot THR_{Ca} + W_{HU} \quad \text{Gleichung 1}$$

THR_{Ca} = threshold = Schwellenwert in g/cm^3 Hydroxylapatit

THR_{HU} = threshold = Schwellenwert in HU

B_{Ca} = Knochenphase des Kalibrierungsphantoms in g/cm^3 Hydroxylapatit

B_{HU} = Knochenphase des Kalibrierungsphantoms in HU

W_{Ca} = Wasserphase des Kalibrierungsphantoms in g/cm^3 Hydroxylapatit

W_{HU} = Wasserphase des Kalibrierungsphantoms in HU

2. Segmentierung

Nach der Binarisierung der Bilder mit dem genannten Schwellenwert wurden die zu analysierenden trabekulären Areale bestimmt. Fünf verschiedene Interessensregionen (ROIs) wurden in dieser Studie festgelegt: Eine kreisförmige ROI wurde für den Femurkopf in koronarer und axialer Schichtung gewählt, eine dreieckige ROI für den Trochanter in den axialen Bildern, eine ovale ROI für den Trochanter in den koronaren Bildern sowie eine viereckige ROI für den Femurhals in den axialen Bildern (Abb.3). Die ROIs wurden in dieser Studie manuell gesetzt, und zwar in den jeweils zehn zentralen Schichten. Hierbei sollte die Fläche möglichst groß sein bei Einhaltung von mindestens 1 mm Abstand zur Kortikalis.

3. Berechnung der Texturparameter

Zum Schluss wurden aus den so vorbereiteten Bildinformationen vier histomorphologische Texturparameter berechnet. Da aufgrund der durch Partialvolumeneffekte nur begrenzten

Auflösung der Bildgebung die trabekulären Strukturen nicht in ihrer wahren Konfiguration dargestellt werden konnten, erhielten. die morphologischen Parameter deswegen den Zusatz „apparent“ (app.).

Die Knochenvolumenfraktion (bone volume/total volume, app.BV/TV) war die Anzahl der als Knochen interpretierten „on-pixel“ geteilt durch die Anzahl aller Pixel. Dieser Parameter gibt Information über den Anteil des trabekulären Knochens als ganzes, ähnlich wie die BMD. Im Gegensatz dazu geben die Parameter trabekuläre Dicke (apparent trabecular thickness, app.Tr.Th), trabekuläre Anzahl (apparent trabecular number, app.Tr.N) und trabekulärer Abstand (apparent trabecular separation, app.Tr.Sp) Informationen über die einzelnen Trabekel.

Bei der Osteoporose sinkt der Wert BV/TV ganz ähnlich der BMD. Dieser Verlust an Knochenmasse kann auf zwei unterschiedliche Mechanismen zurückzuführen sein: Entweder werden die Trabekel dünner, d.h. app.Tr.Th sinkt, während app.Tr.N gleich bleibt, oder es gehen einige Trabekel verloren, d.h. app.Tr.N sinkt bei einem Gleichbleiben von app.Tr.Th.. Oder beide Vorgänge finden zur gleichen Zeit statt, wobei der eine oder der andere manchmal überwiegen kann. Dies hat wichtige Konsequenzen, da ein filigranes trabekuläres Netz stabiler ist als eines mit gleicher Knochendichte und weniger aber dickeren Trabekeln [7;88]. Alle drei Schritte der Texturanalyse wurden auf einer SUN Workstation, Typ Ultrasparc 5 (Mountain View, CA, USA) vorgenommen. Verwendet wurde dabei das Programm CALCDCN, das auf der Basis eines IDL- (Interactive Display Language, Research Systems, Inc., CO, USA) Interfaces arbeitet und an der University of California in San Francisco entwickelt wurde. Die Parameter wurden für jedes der zehn zentralen Bilder eines Femurs einzeln bestimmt, anschließend wurde ein Durchschnittswert für diese zehn ROIs berechnet.

4.3 Femurvermessung

Geometrische Daten wurden durch direkte Vermessung des Femurs gewonnen: Der Durchmesser des Femurkopfes wurde an seiner größten Stelle, orthogonal zur Hüftachse vermessen, während der Schenkelhalsdurchmesser an seiner dünnsten Stelle orthogonal zur Hüftachse definiert wurde. Der Femurschaft wurde an der Diaphyse subtrochantär gemessen. Der Trochanter major wurde in seiner Breite parallel zum Schaft gemessen.

4.4 Frakturstatus der Wirbelsäule

Die Wirbelsäulen der Präparate wurden ebenso wie die Femora nach dem Präparierkurs von Weichteilen befreit und geröntgt. Der Frakturstatus der thorakalen und lumbalen Wirbelsäule wurde anhand von konventionellen lateralen Röntgenaufnahmen von einem Radiologen (TML) beurteilt und der vertebrale Frakturstatus anhand des Spinal Fracture Index (SFI), welcher von Genant et al. beschrieben wurde [39], eingeteilt. Deformitäten mit mehr als 20% Höhenminderung wurden als osteoporotische Frakturen gewertet: Grad I Frakturen waren definiert als Höhenminderung zwischen 20-25 %, Grad II zwischen 25-40% und Grad III als mehr als 40%ige Höhenminderung.

4.5 Biomechanische Tests

Nach Ausführung aller zerstörungsfreien Messungen wurden die Femora Bruchversuchen unterworfen, die einen Sturz auf den Trochanter major simulierten (Side-Impact-Konfiguration, s.o.) [32]. Wir benutzten eine Universalprüfmaschine (Zwick 1445 Ulm, Deutschland) ausgestattet mit einem 10kN Kraftaufnehmer und zugehöriger Software (Version 7047.5b). Der distale Teil des Femurschaftes wurde in eine Aluröhre gespannt. Die Einspannlänge entsprach dem 4fachen Kopfumfang des jeweiligen Femurs. Er wurde mit einem Rotationsfreiheitsgrad so fixiert, dass die Femurschaftachse 10° zur Horizontalen und 15° zur Vertikalen geneigt war. Zur Vermeidung von lokalen Kraftspitzen war der Femurkopf in einen halben Tennisball gelagert (Abb.4)

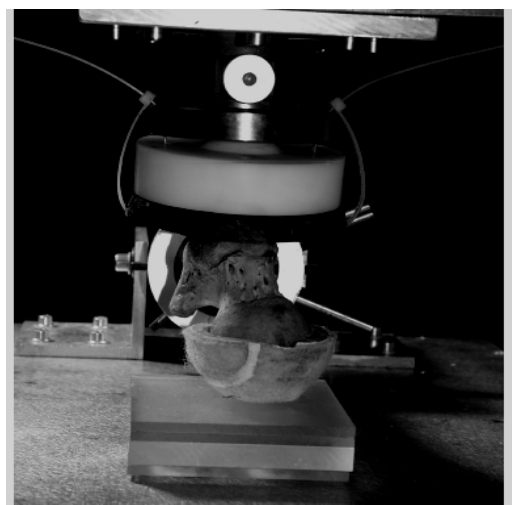
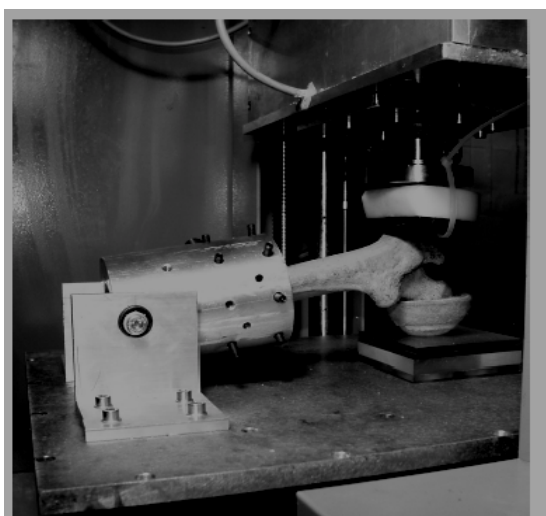


Abbildung 4: Mechanischer Test mit Sturzsimulation auf den großen Trochanter

Die Kraft wurde mit einer Geschwindigkeit von 2mm/sec vertikal über ein Gummikissen auf den Trochanter major übertragen. Zeit, Weg und Kraft wurden ab einer Vorkraft von 10N mittels eines PCs aufgezeichnet. Die Messung wurde automatisch bei 10kN Belastung oder 35mm Weg abgebrochen, konnte aber auch nach Eintreten einer Fraktur manuell beendet werden. Die Kraft wurde als Funktion des Weges dargestellt. Als Fraktur wurde ein Kraftabfall von mindestens 20% gewertet; die zuvor aufgezeichnete Maximalkraft wurde als Versagenslast definiert. Nach dem Test wurden die Frakturen anhand des visuellen Aspektes nach dem AO- System als Femurhals-, pertrochantäre und Schaft-frakturen klassifiziert.

4.6 Statistische Auswertung

Für alle Proben wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der Strukturparameter, des BMC und der BMD berechnet. Die Korrelationen zwischen den Strukturparametern, des BMC, der BMD und der Bruchlast wurden mittels linearer Regressionsanalysen berechnet. Für die Quantifizierung wurden Spearmans Korrelationskoeffizienten benutzt, da die Kolmogorov-Smirnov-Analyse bei einigen Parametern eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung ergab. Unterschiede zwischen zwei Korrelationskoeffizienten wurden mittels der Fischer-Z-Transformation auf Signifikanz überprüft. Die Unterschiede zwischen Spendern mit und ohne osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen wurden anhand des gepaarten Student's t-Testes auf Signifikanz geprüft. Zusätzlich wurden ROC- (receiver-operator-characteristics) Analysen für den BMC, die BMD und die Strukturparameter durchgeführt, um ihre Eignung zu testen, zwischen Spendern mit und ohne osteoporotischen Frakturen zu differenzieren. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,01$ für alle Tests der Studie festgelegt. Um einen Vergleich zwischen Frauen und Männern bezüglich der Strukturmeter, der BMD und der BMC durchzuführen, wurde eine altersangepasste Gruppe (n=100) und eine altersgrößen- und gewichtsangepasste Gruppe (n=55) gebildet. Da die Männer signifikant jünger und größer waren als die Frauen, wurden hierzu die ältesten und kleinsten Frauen und parallel die jüngsten und größten Männer aus der Liste ausgeschlossen, bis keine Unterschiede mehr zwischen den Gruppen bestanden. Die statistischen Berechnungen wurden mit SPSS für Windows (Chicago, Illinois, USA), JMP Version 5.1 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) und Medcalc Version 6.15 (Mariakerke, Belgium) durchgeführt.

5 Ergebnisse

5.1 DXA-Messungen

Die BMD war am niedrigsten im Wardschen Dreieck und am höchsten im Schaft, während die BMC - Werte in der ROI „gesamter Femur“ am höchsten waren (Tab.2).

Der durchschnittliche t-Score in unserem Probenmaterial lag bei -2.0 ± 1.4 . Dem t-Score zufolge lagen 33 Knochen im Normbereich, 56 waren osteopenisch und 51 osteoporotisch.

Tabelle 2: Ergebnisse der DXA Messungen. Mittlere BMD und BMC \pm Standard Abweichung (SD).

	n	u	w	t	s	f
BMD [g/cm ²]	$0,71 \pm 0,17$	$0,54 \pm 0,15$	$0,49 \pm 0,16$	$0,67 \pm 0,17$	$0,96 \pm 0,22$	$0,80 \pm 0,19$
BMC [g]	$3,81 \pm 1,08$	$1,42 \pm 0,46$	$1,59 \pm 0,68$	$10,64 \pm 3,78$	$14,30 \pm 3,70$	$28,67 \pm 8,07$

n: neck (Femurhals), u: upper neck (oberer Femurhals), w: Wards Triangle (Wardsches Dreieck), t: trochanter (Trochanter major), s: shaft (Femurschaft), f: whole femur (Femur gesamt).

BMD: bone mineral density (Knochenmineraldichte), BMC: bone mineral content (Knochenmineralgehalt)

5.2 Strukturmessungen mit der CT

Tabelle 3 zeigt die absoluten Durchschnittswerte \pm die Standardabweichungen für die einzelnen Strukturmessungen an den CT Bildern. Für den BV/TV wurden – immer an denselben Stellen gemessen - keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Faltungskernen gefunden. Demgegenüber nahmen die Parameter app Tr.N und fraktale Dimension im Faltungskern u70u die größten Werte an, während app.Tr.Sp hier am niedrigsten war. Das deutet darauf hin, dass die Knochenstruktur mit dem Faltungskern U70u am detailliertesten darzustellen war, besonders in den rekonstruierten koronaren Bildern. Dieses ist möglicherweise durch das niedrigere Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) in den hochauflösenden Faltungskernen U80u und U90u zu erklären: Die höhere Auflösung dieser Faltungskerne im Vergleich zum Faltungskern U70u war nicht in der Lage die niedrigere SNR zu kompensieren — was in weniger genau definierte trabekuläre Strukturen mit beachtlichem Rauschen resultiert (Tab.1, Abb.2). Daher wurden die weiteren Untersuchungen auf den Faltungskern U70u beschränkt.

Alle Strukturparameter zeigten signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Messorten: Am Femurkopf war app.BV/TV am höchsten, während alle anderen Parameter an diesem Messort mittlere Werte zeigten. Der Trochanter wies eine signifikant niedrigere app.Tr.N als alle anderen Regionen auf. Dafür war app.Tr.Th ungefähr doppelt so hoch als in den anderen Regionen, was zu einer nahezu gleichen app.BV/TV im Trochanter wie in der Schenkelhalsregion führte. Die fraktale Dimension wies die niedrigsten Werte im Trochanter auf.

Tabelle 3: Ergebnisse der Strukturparameter. Mittelwert \pm SD.

		app. BV/TV	app. Tr.N	app. Tr.Sp	app. Tr.Th	Fract.Dim
U70u	h ax	0,40 \pm 0,14	0,70 \pm 0,13	0,94 \pm 0,51	0,56 \pm 0,15	1,67 \pm 0,06
	h kor	0,49 \pm 0,14	0,86 \pm 0,13	0,74 \pm 0,31	0,47 \pm 0,12	1,70 \pm 0,04
	n kor	0,17 \pm 0,11	0,98 \pm 0,15	0,64 \pm 0,27	0,41 \pm 0,09	1,71 \pm 0,04
	t ax	0,18 \pm 0,12	0,47 \pm 0,07	1,17 \pm 0,66	1,06 \pm 0,36	1,63 \pm 0,06
	t kor	0,15 \pm 0,11	0,52 \pm 0,06	1,01 \pm 0,33	0,95 \pm 0,30	1,65 \pm 0,04
U80u	h ax	0,40 \pm 0,13	0,56 \pm 0,07	0,95 \pm 0,30	0,87 \pm 0,26	1,66 \pm 0,04
	h kor	0,49 \pm 0,13	0,25 \pm 0,13	5,31 \pm 4,98	0,69 \pm 0,19	1,25 \pm 0,18
	n kor	0,18 \pm 0,11	0,28 \pm 0,14	4,34 \pm 3,90	0,62 \pm 0,15	1,28 \pm 0,17
	t ax	0,20 \pm 0,12	0,30 \pm 0,15	4,33 \pm 4,14	0,57 \pm 0,14	1,28 \pm 0,19
	t kor	0,17 \pm 0,12	0,47 \pm 0,24	3,78 \pm 12,26	0,35 \pm 0,07	1,41 \pm 0,21
U90u	h ax	0,41 \pm 0,12	0,61 \pm 0,27	2,14 \pm 2,59	0,31 \pm 0,06	1,47 \pm 0,20
	h kor	0,48 \pm 0,13	0,70 \pm 0,30	1,72 \pm 1,80	0,28 \pm 0,05	1,50 \pm 0,18
	n kor	0,18 \pm 0,11	0,27 \pm 0,15	7,36 \pm 17,45	0,50 \pm 0,12	1,24 \pm 0,24
	t ax	0,21 \pm 0,12	0,33 \pm 0,17	5,00 \pm 8,25	0,47 \pm 0,11	1,29 \pm 0,23
	t kor	0,17 \pm 0,12	0,35 \pm 0,18	4,91 \pm 9,12	0,44 \pm 0,11	1,30 \pm 0,23

n_{U70u} = 140; n_{U80u,U90u} = 96

h: head (Femurkopf), n: neck (Schenkelhals), t: trochanter (Trochanter major). ax: axial, kor: koronar.

U70u, U80u, U90u: verschiedene Faltungskerne der MS-CT.

app.: apparent (scheinbar), BV/TV: bone volume/total volume (Knochenvolumenfraktion), Tr.N: trabecular number (trabekuläre Anzahl), Tr.Sp: trabecular separation (trabekulärer Abstand), Tr.Th: trabecular thickness (trabekuläre Dicke), Fract.Dim: fractal dimension (fraktale Dimension)

5.3 Femorale Versagenslasten

Die femorale Versagenslast (VL) zeigte eine große Spannbreite: Die durchschnittliche VL aller Proben lag bei $4,16 \text{ kN} \pm 1,5 \text{ kN}$ mit einem Maximum von $8,2 \text{ kN}$ und einem Minimum von $0,5 \text{ kN}$. Die Frakturen, die bei dem Side-Impact-Test entstanden, waren wie folgt aufgeteilt: 47 Schenkelhals-Frakturen (33,6 %), 40 Frakturen des Trochanters (28,6 %), 15 subtrochantäre Frakturen (10,7 %), 36 Schaftfrakturen (25,7 %) und zwei weitere Frakturen im Bereich des Femurkopfes. Bei den Schenkelhals-Frakturen lag die durchschnittliche VL bei $3,1 \text{ kN}$, bei den trochantären Frakturen bei $4,3 \text{ kN}$, bei den subtrochantären Frakturen bei $4,6 \text{ kN}$ und bei den Schaftfrakturen bei $5,0 \text{ kN}$.

5.4 Geschlechtsunterschiede der densitometrischen Parameter

Innerhalb einer Alters-angepassten Gruppe ($n=100$) wurden signifikante Unterschiede für alle BMC und BMD Parameter, für die Körpergröße und für die VL ($p < 0.05$) gefunden. Demgegenüber wurden keine Unterschiede für die Strukturparameter gefunden, mit Ausnahme der fraktalen Dimension des Trochanters, die bei den Männern signifikant ($p < 0.05$) größer war.

Tabelle 4: Vergleich der Strukturparameter, der BMC und der BMD zwischen Männern und Frauen anhand einer Alters-angepassten und einer Alters- und Größen-angepassten Gruppe.

	Altersangepasst ($n=100$)		Alters- und größenangepasst ($n=55$)	
	männlich	weiblich	männlich	weiblich
Alter [Jahre]	80 \pm 9,0	80 \pm 8,5	79 \pm 7,8	79 \pm 10,9
Größe [cm]	167 \pm 4,2	> 161 \pm 4,3	165 \pm 4,3	164 \pm 2,9
VL [kN]	4,5 \pm 1,4	> 3,5 \pm 1,1	4,5 \pm 1,6	3,7 \pm 1,2
BMC (total) [g]	31,7 \pm 6,39	> 24,1 \pm 6,01	30,9 \pm 5,63	> 25,8 \pm 6,39
BMC (trochanter) [g]	12,2 \pm 2,90	> 8,36 \pm 2,59	11,9 \pm 2,55	> 9,10 \pm 2,89
BMD(total) [g/cm ²]	0,84 \pm 0,16	> 0,73 \pm 0,17	0,82 \pm 0,14	0,77 \pm 0,17
BMD (trochanter) [g/cm ²]	0,74 \pm 0,15	> 0,59 \pm 0,14	0,72 \pm 0,12	> 0,64 \pm 0,15
BV/TV (trochanter) [1]	0,19 \pm 0,13	0,16 \pm 0,10	0,21 \pm 0,11	> 0,15 \pm 0,09
Tr.N (trochanter) [1/cm]	0,50 \pm 0,23	0,43 \pm 0,24	0,55 \pm 0,21	> 0,41 \pm 0,20
Fract.Dim (trochanter)[1]	1,44 \pm 0,17	> 1,35 \pm 0,25	1,48 \pm 0,15	> 1,35 \pm 0,24
BV/TV (head) [1]	0,41 \pm 0,14	0,38 \pm 0,14	0,39 \pm 0,12	0,40 \pm 0,13
Tr.N (head) [1/cm ²]	0,70 \pm 0,11	0,69 \pm 0,14	0,69 \pm 0,12	0,71 \pm 0,11

> kennzeichnet signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

VL: Versagenslast, BMD: bone mineral density (Knochenmineraldichte), BMC: bone mineral content (Knochenmineralgehalt)

BV/TV: bone volume/total volume (Knochenvolumenfraktion), Tr.N: trabecular number (trabekuläre Anzahl), Fract.Dim: fractal dimension (fraktale Dimension)

In einer weiteren Alters- Größen- und Gewichts-angepassten Gruppe (n=55) waren alle BMC- Werte, der trochantäre BMD- Wert und die Strukturparameter, gemessen in der axialen Schichtung des Trochanter, bei Männern und Frauen unterschiedlich ($p < 0.05$). Andere BMD- Werte und die Strukturparameter des Femurkopfes und -halses zeigten keine signifikanten Unterschiede ($p > 0.05$, siehe Abbildung 5).

5.5 Korrelationen zwischen BMD, BMC, Strukturparametern und femoralen Versagenslasten

Alle DXA-Parameter korrelierten signifikant mit der Versagenslast (Tab.5). Höchste Werte mit einem r^2 von bis zu 0.60 wurden für den BMC in der Region „upper neck“ und mit einem r^2 von 0,59 in der Region „Femur gesamt“ gemessen. An jedem Messort wies der BMC höhere Korrelationen als die BMD auf; diese Unterschiede waren allerdings nicht signifikant. Die Unterschiede der Korrelationen zwischen den verschiedenen ROIs waren ebenfalls nicht signifikant (Tab. 5). Es gab allerdings einen Trend dahingehend, dass sich die höchsten Korrelationen in den Regionen „upper neck“ und „Femur gesamt“ zeigten. Interessanterweise zeigte die Interessensregion im Trochanter – hier wurde ja bei den Bruchversuchen die Last aufgebracht - die niedrigsten r^2 Werte für den BMC.

Tabelle 5: Spearman Bestimmungsmaß (r^2) r^2 : BMD, BMC gegen Versagenslast.

VL vs.	n	u	w	t	s	f
BMD	0,50	0,55	0,48	0,50	0,47	0,52
BMC	0,57	0,60	0,57	0,51	0,55	0,59

VL: Versagenslast, n: neck (Femurhals), u: upper neck (oberer Femurhals), w: Wards Triangle (Wardsches Dreieck), t: trochanter (Trochanter major), s: shaft (Femurschaft), f: whole femur (Femur gesamt).

BMD: bone mineral density (Knochenmineraldichte), BMC: bone mineral content (Knochenmineralgehalt)

Signifikante Korrelationen wurden auch zwischen der Versagenslast und allen Strukturparametern gefunden (Tab. 6).

Tabelle 6: Spearman Bestimmungsmaß (r^2) r^2 : Strukturparameter gegen Versagenslast.

VL vs.		app. BV/TV	app. Tr.N	App. Tr.Sp	app. Tr.Th	Fract.Dim
U70u	h ax	0,40	0,43	0,47	0,19	0,50
	h kor	0,37	0,12	0,44	0,19	0,34
	n kor	0,31	0,28	0,30	0,06	0,33
	t ax	0,25	0,27	0,27	0,08	0,30
	t kor	0,22	0,23	0,23	0,12	0,25

VL: Versagenslast, app.: apparent (scheinbar), BV/TV: bone volume/total volume (Knochenvolumenfraktion), Tr.N: trabecular number (trabekuläre Anzahl), Tr.Sp: trabecular separation (trabekulärer Abstand), Tr.Th: trabecular thickness (trabekuläre Dicke), Fract.Dim: fractal dimension (fraktale Dimension)
h: head (Femurkopf), n: neck (Schenkelhals), t: trochanter (Trochanter major). ax: axial, kor: koronar.
U70u: Faltungskern der MS-CT.

Obwohl es so aussah, als ob manche Korrelationen einer Exponentialfunktion folgten, wurden alle am besten mittels linearem Regressionsmodell beschrieben (Abb. 5). Zusätzlich zur fraktalen Dimension wurden relativ hohe Korrelationen mit der VL auch für die Parameter app.Tr.Sp, app.Tr.N und app.BV/TV, insbesondere gemessen am Femurkopf, gefunden. App.Tr.Th zeigte signifikant niedrigere Korrelationen ($p < 0,01$).

Im Vergleich zum Femurkopf zeigte die ROI im Trochanter niedrigere Korrelationen mit der VL. Die ROIs in den koronaren Bildern zeigten tendenziell geringere Korrelationen als die ROIs in den axialen Schichten.

Eine Kombination aus dem BMC des gesamten Femurs mit dem Körpergewicht und app.Tr.N in einem Multiregressionsmodell verbesserte r^2 auf bis zu 0,71. Allerdings war der Unterschied verglichen mit dem BMC in der ROI „upper neck“ ($r^2 = 0,60$) nicht signifikant ($p > 0,05$). Es wären 196 Proben notwendig gewesen, um für diese Werte signifikante Unterschiede zu erhalten. Die Untergruppe aus Proben mit typischen osteoporotischen Frakturen, d.h. mit Frakturen am Hals und am Trochanter ($n = 87$) hatte eine signifikant niedrigere VL (3,7kN vs. 5,0kN, $p < 0,05$). Eine Multiregression, welche den BMC, das Körpergewicht und die Parameter app.BV/TV und app.Tr.N am Trochanter mit einbezieht, verbesserte die Korrelation mit der VL signifikant im Vergleich zum BMC alleine ($r^2 = 0,77$ vs. 0,60, $p < 0,05$).

5.6 Vergleich zwischen Spendern mit und ohne osteoporotischer Fraktur eines Wirbelkörpers

Es wurden für alle DXA Parameter signifikante Unterschiede zwischen Spendern mit und ohne osteoporotischer Fraktur der Wirbelsäule gefunden.

Außer app.Tr.Th zeigten auch die Strukturparameter signifikante Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen, abhängig von der Messlokalisation.

Höchste Az-Werte, die per ROC-Analyse berechnet wurden, zeigten sich sowohl für die DXA Messwerte als auch für die Strukturparameter in der Interessensregion Trochanter (Tab. 7 und 8): Die BMD hatte ebenso wie die app.Tr.N in den axialen Schichten einen Az- Wert von 0,73.

Tabelle 7: Per ROC-Analyse berechnete Az-Werte für Spender mit (n = 44) und ohne (n = 66) osteoporotischer Fraktur eines Wirbelkörpers.

	n	u	w	t	s	f
BMD	0.68	0.68	0.68	0.73	0.68	0.70
BMC	0.69	0.69	0.69	0.68	0.68	0.69

Mittels ANOVA Analyse wurden signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen für alle Parameter gefunden.

n: neck (Femurhals), u: upper neck (oberer Femurhals), w: Wards Triangle (Wardsches Dreieck), t: trochanter (Trochanter major), s: shaft (Femurschaft), f: whole femur (Femur gesamt).

BMD: bone mineral density (Knochenmineraldichte), BMC: bone mineral content (Knochenmineralgehalt)

Tabelle 8: Per ROC-Analyse berechnete A_z -Werte für Spender mit ($n = 44$) und ohne ($n = 66$) osteoporotischer Fraktur eines Wirbelkörpers.

			app. BV/TV	app. Tr.N	app. Tr.Sp	app. Tr.Th	Fract.Dim
U70u	h	ax	0.68	0.66	0.69	0.64	0.67
	h	cor	0.66	0.55	0.64	0.65	0.60
	n	cor	0.63	0.66	0.65	0.50	0.66
	t	ax	0.72	0.73	0.73	0.63	0.72
	t	cor	0.68	0.69	0.69	0.60	0.68

Fett gedruckte Werte zeigen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen an, basierend auf einer ANOVA Analyse.

h: head (Femurkopf), n: neck (Schenkelhals), t: trochanter (Trochanter major). ax: axial, kor: koronar.

U70u: Faltungskern der MS-CT.

app.: apparent (scheinbar), BV/TV: bone volume/total volume (Knochenvolumenfraktion), Tr.N: trabecular number (trabekuläre Anzahl), Tr.Sp: trabecular separation (trabekulärer Abstand), Tr.Th: trabecular thickness (trabekuläre Dicke), Fract.Dim: fractal dimension (fraktale Dimension)

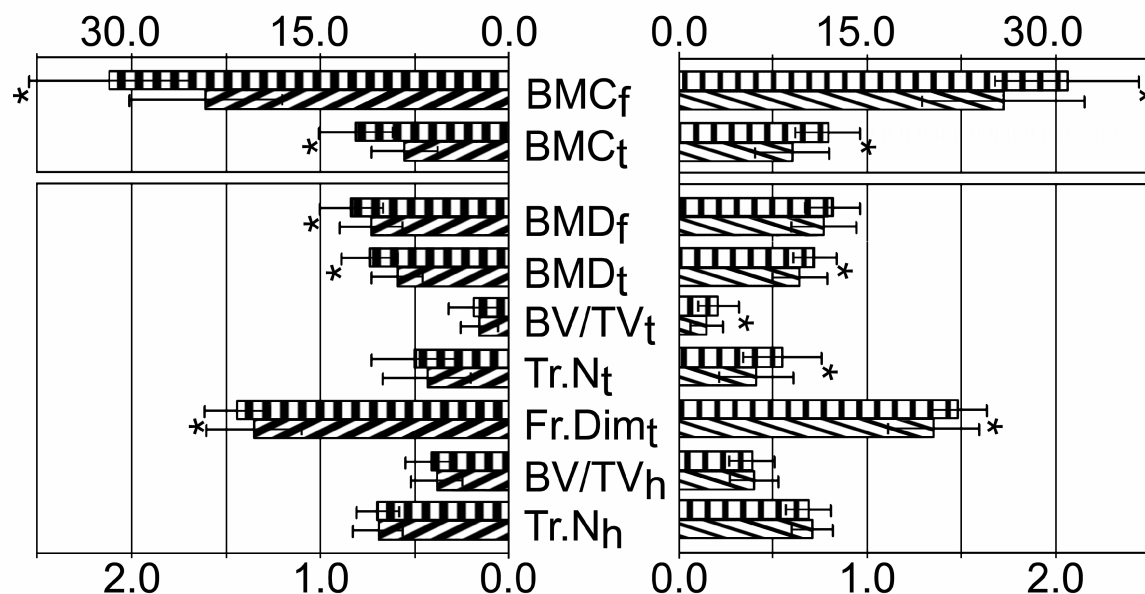


Abbildung 5: Unterschiede zwischen männlichen Individuen (senkrecht gestreift) und weiblichen Individuen (schräg gestreift) für die altersangepasste Gruppe (dicke Streifen, links) und die alters-, größen-, und gewichtsangepasste Gruppe (dünne Streifen, rechts) sind mit einem Sternchen gekennzeichnet, sofern sie signifikant sind.

BMC: bone mineral content (Knochenmineralgehalt), BMD: bone mineral density (Knochenmineraldichte), BV/TV: bone volume/total volume (Knochenvolumenfraktion), Tr.N: trabecular number (trabekuläre Anzahl), Fr.Dim: fractal dimension (Fraktale Dimension), f: whole femur (Femur gesamt), t: trochanter (Trochanter major), h: head (Femurkopf)

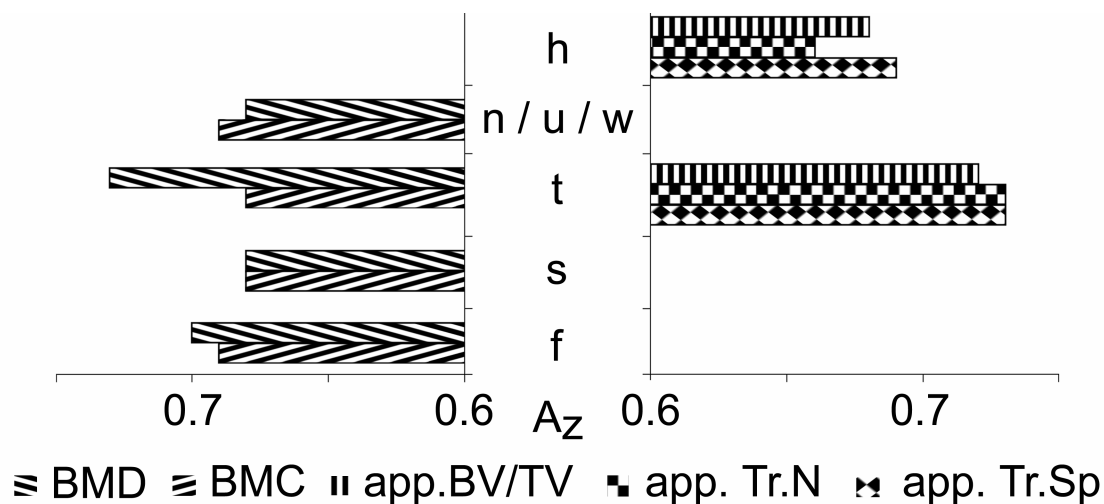


Abbildung 6: A_z -Werte für die ROC-Analyse zwischen der Gruppe mit mindestens einer Wirbelkörperfraktur ($n = 44$) und der Gruppe ohne Fraktur ($n = 67$). Links sind die DXA Messungen, rechts die Strukturparameter an den unterschiedlichen Lokalisationen abgebildet.

BMC: bone mineral content (Knochenmineralgehalt), BMD: bone mineral density (Knochenmineraldichte), app: apparent (scheinbar) BV/TV: bone volume/total volume (Knochenvolumenfraktion), Tr.N: trabecular number (trabekuläre Anzahl), Tr.Sp: trabecular separation (trabekulärer Abstand), h:head (Femurkopf) n: neck (Femurhals), u: upper neck (oberer Femurhals), w: Wards Triangle (Wardsches Dreieck), t: trochanter (Trochanter major), s: shaft (Femurschaft), f: whole femur (Femur gesamt).

Durch eine Kombination von mehreren DXA Parametern konnten die Ergebnisse nicht verbessert werden, aber der A_z -Wert stieg auf 0,79 durch eine Kombination von vier Strukturparametern (app. Tr.N an Kopf und Trochanter, app. Tr.Th an Kopf und Durchmesser des Femurhalses). Interessanterweise konnte kein DXA Parameter dieses Modell verbessern. Nur ein Modell, welches die BMD, Strukturparameter (app.Tr.Th), den Halsdurchmesser, das Alter und die Körpergröße mit einbezog, resultierte in einem A_z -Wert von 0,8, welcher signifikant höher war als der der BMD alleine ($p < 0,05$).

6 Diskussion

Bekannterweise besteht ein klarer Zusammenhang zwischen verminderter Knochendichte und erhöhtem Frakturrisiko. Da es aber breite Überlappungsbereiche gibt – d.h. bei derselben BMD bricht der eine Knochen bei einer bestimmten Krafteinwirkung, während der andere unbeschädigt bleibt - liegt es nahe, dass auch andere Faktoren eine Rolle für die Knochenfestigkeit spielen. Insbesondere ist hier die Mikroarchitektur des Knochens zu nennen. Ziel der hier vorliegenden Studie war es herauszufinden, ob die Kenntnis mikrostruktureller Parameter des trabekulären Knochens im proximalen Femur die Vorhersage der mechanischen Kompetenz im Vergleich zur alleinigen Kenntnis der BMD verbessern kann, und welche Parameter am besten dazu geeignet sind. Diese Strukturparameter wurden anhand von Multislice-CT Bildern berechnet. Die femorale Versagenslast wurde anhand eines biomechanischen Testes bestimmt, welcher einen seitlichen Sturz auf den Trochanter maior simulierte (Side- Impact-Konfiguration).

6.1 Methodikdiskussion, Limitationen

Aufgrund der Tatsache, dass das Überlassen der Verstorbenen ihrer Körper an die Anatomische Anstalt durch eine testamentarische Verfügung mehrere Jahre vor ihrem Tod das einzige Einschlusskriterium in die Studie darstellte, ist davon auszugehen, dass das Untersuchungsgut einen repräsentativen Querschnitt durch die ältere bayerische Bevölkerung darstellt. Die hier untersuchte Altersgruppe (52-98 Jahre), bzw. die Altersgruppe der über 65-jährigen [104] ist diejenige, welche am häufigsten von Schenkelhalsfrakturen betroffen ist und ist demzufolge als Studienkollektiv gut geeignet.

Eine Einschränkung der Studie stellt möglicherweise die Tatsache dar, dass keine detaillierten Angaben zur medizinischen und sozialen Vorgeschichte der Verstorbenen existierten. Dieses wurde allerdings dadurch teilweise kompensiert, dass vor Durchführung unserer Tests Röntgenaufnahmen angefertigt und histologische Untersuchungen durchgeführt wurden, sodass Präparate mit Knochenerkrankungen außer der Osteopenie und der Osteoporose ausgeschlossen werden konnten.

Unsere Knochenpräparate waren mit einer Formalinlösung fixiert. Bereits in früheren Studien wurde gezeigt, dass dies keinen signifikanten Einfluss auf Messwertergebnisse hat, welche mittels DXA oder CT erhoben werden [10;11;76;89]. Ihr Einfluss auf die mechanische Festigkeit des Knochens ist allerdings nicht einheitlich geklärt: während Mc Elhaney et al 1964 [86] bei fixierten Rinderfemora um 12% geringere Versagenslasten fanden, beschrieben

andere Autoren eine Zunahme von 8-10% [33;43]. Es wurde allerdings auch beschrieben [33], dass der lineare Zusammenhang zwischen den Versagenslasten und den osteodensitometrischen Messwterergebnissen durch Formalinfixierung nicht beeinflusst wird, sodass insgesamt die Ergebnisse unserer Studie durch die Fixierung wohl nicht verfälscht wurden.

Eine weitere Limitierung ist möglicherweise der relativ hohe Präzisionsfehler bei biomechanischen Tests. Dieser wurde in einer früheren Studie auf maximal 15% geschätzt [32]. In dieser Studie wurden Korrelationskoeffizienten von bis zu $r^2 = 0,71$ für das gesamte Studienkollektiv und bis zu $r^2 = 0,77$ für eine Untergruppe erreicht, was in Anbetracht der oben erwähnten Einschränkung in der Präzision der biomechanischen Tests recht hohe Werte darstellt.

Eine In-vivo-Studie über Femurfrakturnraten wird auch von Faktoren, welche nicht das Skelettsystem betreffen, beeinflusst. Hier sind beispielsweise neuromuskuläre Defizite zu nennen, weiterhin die Tatsache, dass ältere Menschen mit schlechterem Sehvermögen eher zu Stürzen neigen, und zahlreichen anderen Faktoren [58]. In dieser In-vitro-Studie konnten diese extraskelettalen Einflussfaktoren nicht berücksichtigt werden.

Bei den DXA Messungen wurde ein Wasserbad benutzt, um Weichteilgewebe zu simulieren. Hierdurch lassen sich unter Umständen bessere Ergebnisse erzielen als in vivo, da Wasser homogener ist als menschliche Weichteile. Eckstein et al. [30] verglichen DXA Untersuchungen an isolierten Knochen mit solchen an Präparaten „in-situ“ mit Weichteilen. Für isolierte Knochen wurden hierbei höhere Korrelationskoeffizienten mit der biomechanischen Festigkeit gefunden als für die In-situ-Messung.

Es gibt außerdem gewisse Präzisionsfehler bei der Bestimmung der Strukturparameter mittels MS-CT und auch der DXA Parameter. Einige Studien untersuchten die Genauigkeit bei DXA Messungen und stellten fest, dass diese Fehler zwischen 1.1% und 3.1% liegen, abhängig von dem untersuchten Teil des Skelettes [101;102]. Für die Messung der Strukturparameter ist der Präzisionsfehler größer, da diese ja viel komplexere Parameter beschreiben und da die Auswertung nicht wie bei der DXA-Messung automatisch erfolgt [93]. In dieser Studie wurden die Interessensregionen (Regions of interest, ROI) manuell festgelegt, da aufgrund der komplexen Struktur des proximalen Femurs keine automatische Software eingesetzt werden konnte. Dieses mag zwar für die Auswertung der Parameter im Femurkopf wenig Auswirkung haben, die Struktur im Trochanter und im Femurhals ist allerdings sehr ungleichmäßig und komplex. Eine kürzlich veröffentlichte Studie, in der MS-CT Bilder der Wirbelsäule analysiert wurden, zeigte einen Präzisionsfehler von 0,7-4,4% [7].

Link et al. [73;74] verwendeten bereits ähnlich lokalisierte ROIs in hochauflösenden MRT Bildern und konnten damit aussagekräftige Ergebnisse erzielen. Issever et al. benutzten drei verschieden große kreisförmige ROIs im Femurkopf [54]. Hier unterschieden sich zwar die Absolutwerte für die Strukturparameter, aber die Korrelationen mit den Werten der DXA Messungen und der μ CT Messungen zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen ROIs. Wie in der auf MRT Bildern basierenden Studie fanden auch wir, dass die ROI im Femurkopf bezüglich der Vorhersage der Knochenfestigkeit am besten abschnitt [74]. Diese ROI war zudem auch am einfachsten und am besten standardisiert zu positionieren.

Die Binarisierung der Bilder stellt eine große Herausforderung dar. In dieser Studie benutzten wir einen globalen Grenzwert, der anhand der Knochenphase des mitgescannten Phantoms kalibriert wurde. Diese Methode weist eine gute Reproduzierbarkeit und Standardisierung auf. Allerdings weiß man, dass diese Methode die untersuchte Struktur „vereinfacht“, d.h. dünnere Trabekel gehen dabei verloren, während dickere überschätzt werden [83;84;97]. Dieses kann durch lokale Grenzwerttechniken vermieden werden [29;70;122]. Allerdings schnitten diese Techniken in früheren Studien schlechter ab, besonders bei CT-Bildern mit einer niedrigeren SNR und Artefakten, die durch Hintergrundrauschen verursacht werden. Neue Methoden wie die „fuzzy decision“ befinden sich derzeit noch in der Entwicklung [82]. Diese sollen einen fixierten Grenzwert vermeiden und dabei die Bildinformation erhalten, welche ansonsten durch die Binarisierung verloren geht.

Da die Mikrostrukturparameter für jede Schicht einzeln bestimmt wurden, musste die Berechnung auf einem Plattenmodell für trabekulären Knochen basieren. Dieses Modell wurde zwar für die Knochenstrukturanalyse der Wirbelkörper entwickelt, wo der Knochen weniger anisotrop ist. Dafür wurde es aber bereits validiert und mit guten Ergebnissen in mehreren Studien benutzt [7;16;54;70]. Es ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen Strukturparametern, welche mit dieser Methode berechnet wurden, und Parametern, welche direkt aus μ CT Daten an der Wirbelsäule und am Femur stammten [7;54].

Trabekulärer Knochen ist nicht streng fraktal, da seine Erscheinung nicht in allen Auflösungen gleich ist. Allerdings können die Techniken der fraktalen Geometrie verwendet werden, um die trabekuläre Knochenstruktur und -musterung zu charakterisieren [21]. Dementsprechend benutzten wir zusätzlich zu den morphologischen Parametern die fraktale Dimension um die Knocheneigenschaften zu quantifizieren. Die fraktale Dimension korrelierte mit der Knochenfestigkeit aufgrund der wachsenden Komplexität des trabekulären Netzwerkes bei Knochen mit größerer Festigkeit. In unserer Studie korrelierte

dieser Texturparameter am besten mit der Versagenslast. Dieses Ergebnis stimmt überein mit früheren Studien von Link et al. [70], Majumdar et al. [85] und Waldt et al [122], die ähnliche Korrelationskoeffizienten zwischen der fraktalen Dimension und den mechanischen Eigenschaften des Knochens fanden.

6.2 Ergebnisdiskussion

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die BMC-Werte der DXA, insbesondere gemessen an den ROIs „upper neck“ und „Femur gesamt“, die höchste Vorhersagekraft für die mechanische Festigkeit des proximalen Femurs haben. Die BMD-Werte zeigten geringfügig schlechtere Ergebnisse, die Unterschiede waren allerdings nicht signifikant.

Die zusätzliche Analyse der Mikroarchitektur des trabekulären Knochens, gemessen mittels MS-CT, konnte in dieser Studie die BMC in ihrer Vorhersagekraft bezüglich der Knochenfestigkeit verbessern. Die Verbesserung war allerdings nur dann signifikant, wenn auf die Untergruppe mit Frakturen des Schenkelhalses sowie des Trochanter fokussiert wurde, welche allerdings auch eine interessante Gruppe für die Einschätzung des durch Osteoporose bedingten Frakturrisikos ist.

Die Fähigkeit der MS-CT, die trabekuläre Knochenstruktur darzustellen, wurde bereits in mehreren Studien demonstriert [7;54;74]. Mit der hier erzielbaren Auflösung werden jedoch nur größere Trabekel adäquat dargestellt, während die kleineren Trabekel Partialvolumeneffekten und Projektionseffekten unterworfen sind. Nichtsdestotrotz können Unterschiede zwischen den verschiedenen Messorten demonstriert werden: Die app.BV/TV gemessen im Femurkopf war doppelt so hoch wie im Trochanter, während die app.Tr.Th im Trochanter doppelt so hoch war wie im Femurkopf.

Diese Befunde stimmen gut mit den Ergebnissen von histologischen Untersuchungen in der Literatur überein, wenn auch die Absolutwerte bei der MS-CT-Messung überschätzt werden [5;7;54;98]. Ein interessantes Ergebnis ist, dass der Faltungskern U70u mit der geringsten Auflösung am besten abgeschnitten hat. Obwohl die Auflösung des Faltungskerns U70u um 25% geringer war als die des Faltungskerns U90u, konnten im Faltungskern U70u mehr unabhängige Trabekel dargestellt werden. Dies liegt in dem niedrigen Signal-zu-Rausch Verhältnis (SNR) der höher auflösenden Faltungskerne begründet: Der Faltungskern U90u hatte nur 50% der SNR des Faltungskerns U70u. (Tabelle 1, Bild 1). Die niedrige SNR ist ein generelles Problem von hochauflösenden Bildern. Bei CT Bildern ist die SNR durch die verwendete Strahlendosis limitiert.

Eine kürzlich durchgeführte Studie zeigte einen deutlichen Einfluss der Höhe der kV und mAs auf die Ergebnisse der Analyse der trabekulären Strukturen [100]. In der vorliegenden Studie arbeiteten wir mit 120 kV und 100mAs, wie es auch im klinischen Protokoll benutzt wird. Mit höheren Strahlendosen werden vermutlich bessere Ergebnisse erzielt, allerdings ist die Strahlendosis bei Studien am Patienten ein wichtiger Punkt, insbesondere in Anbetracht der zentralen Lage des proximalen Femurs im Becken. Da wir die Femora ohne die umgebenden Weichteile untersuchten, müsste allerdings die Strahlendosis noch angepasst werden, um dieselbe Bildqualität zu erzielen.

Eine Vielzahl von Forschern hat die Relevanz der BMD und des BMC, gemessen mittels DXA, als einen Prädiktor für die mechanischen Eigenschaften des trabekulären Knochens am proximalen Femur untersucht. Hier wurden in meist kleinen Kollektiven hohe Korrelationen mit der Versagenslast von einem r^2 bis zu 0,92 an isolierten Knochen [12] und einem r^2 bis zu 0,59 für In-Situ-Messungen an Präparaten gefunden [20;30;78;118]. Unsere Ergebnisse waren letzteren Werten ähnlich, die Korrelationskoeffizienten lagen zwischen $r^2 = 0,47$ und $r^2 = 0,60$, abhängig von der gewählten ROI.

In unserer Studie waren die Korrelationen der DXA Ergebnisse mit der Versagenslast am höchsten für die Region „upper neck“. In anderen Studien wurden die besten DXA Ergebnisse in der ROI „Femurhals“ und „Femur gesamt“ erzielt [30;78;106], in denen jedoch die Region „upper neck“ nicht speziell ausgewertet wurde. Die Korrelationen der Strukturparameter mit der Versagenslast zeigten ähnliche Ergebnisse. Die ROI Femurhals erbrachte bessere Ergebnisse als der Trochanter, während höchste Korrelationen für den Femurkopf gefunden wurden. Diese ROI kann mittels DXA nicht untersucht werden, da hier der Femurkopf durch das Acetabulum überlagert wird.

Insgesamt ist zu sagen, dass die Strukturparameter in dieser Studie genauso gut oder sogar besser mit der Versagenslast korrelierten als in früheren Studien, die auch die CT zur Strukturanalyse des femoralen trabekulären Knochens heranzogen: Link et al. [71] fanden Korrelationen von $r^2 = 0,22$ zwischen biomechanischen Eigenschaften und fraktalen Parametern. Deren Strukturparameter wurden aus Einzeiler Spiral CT Bildern mit einer Ortsauflösung von 0,4 x 0,4 mm innerhalb der Schnittebene bestimmt. Im Vergleich zu diesen Ergebnissen konnte eine offensichtliche Verbesserung durch die höhere Auflösung der MS-CT in dieser Studie erzielt werden. Allerdings resultierte die Kombination mit der BMD in Korrelationen von bis zu $r^2 = 0,66$ [71], was nicht wesentlich von den Ergebnissen in der vorliegenden Studie abweicht. Ein Nachteil der Studie von Link et al [71] ist allerdings, dass

für die biomechanische Testung nur Knochenproben benutzt wurden, d.h. die Komplexität der femoralen Geometrie wurde dabei nicht berücksichtigt.

Wachter et al. erzielten Korrelationen von einem r^2 bis zu 0,28 zwischen den Strukturparametern und der VL, wobei sie zylindrische Femurproben testeten [121]. Sie verwendeten eine periphere QCT mit einer Auflösung von 0,11 x 0,11 x 0,3 mm um die Strukturparameter zu berechnen. Trotz der höheren Auflösung konnte in ihrer Studie eine Kombination aus Strukturparametern und BMD die Korrelation zur VL im Vergleich zur BMD alleine ($r^2 = 0,67$) nicht verbessern.

Link et al. [73] verglichen als erste die Strukturparameter und die BMD mit der VL, welche an ganzen Femora gemessen wurde. Sie benutzten hochauflösende MRT Bilder mit einer Auflösung von 0,195 x 0,195 x 0,3 mm, um die Strukturparameter zu berechnen, wobei die ROIs ganz ähnlich wie in unserer Studie gelegt wurden. In einer Multiregressionsanalyse wurde die Korrelation zwischen BMD und VL ($r^2 = 0,54$) durch drei Strukturparameter, welche im Femurkopf gemessen wurden, signifikant verbessert ($r^2 = 0,86$).

Lin et al. [66] erzielten Korrelationen mit der VL mit einem r^2 von bis zu 0,35 sowohl für die BMD als auch für die fraktale Dimension, indem sie die Strukturparameter aus konventionellen Röntgenbildern berechneten. Ein Multiregressionsmodell, welches beide Parameter mit einbezog, konnte die Korrelation auf ein r^2 von 0,46 leicht verbessern. Diese Korrelationskoeffizienten waren niedriger als jene, die aus Studien mit Bildern aus Schnittbildverfahren stammen, was darauf hinweist, dass eine hohe Auflösung in allen drei Dimensionen unerlässlich ist, um Strukturparameter adäquat berechnen zu können.

Die hier vorliegende Studie zeigt, dass Strukturmessungen des proximalen Femurs in der Lage sind, zwischen Personen mit und Personen ohne osteoporotische Fraktur der Wirbelsäule in einer älteren Population zu unterscheiden. Dieses stimmt mit einer Studie von Homminga et al. [50] überein, welche Mikro Finite Elemente Modelle von Knochenproben des proximalen Femurs von Patienten mit und ohne Hüftfraktur verglichen. Die Autoren schlossen, dass sich die Femora von Patienten mit und ohne Fraktur auf struktureller Ebene des trabekulären Knochens unterscheiden, jedoch nicht durch den Mineralsalzgehalt des Knochengewebes an sich. Dies sei auf eine „Überadaptation“ der primären Lastachse bei Patienten mit Fraktur zurückzuführen. Dies spiegelt sich am besten in den Strukturparametern wider, auch wenn es kompliziert ist, diese Veränderungen mit einfachen Strukturparametern zu beschreiben.

In unserer Studie waren die Parameter $app.Tb.N$ und BMD des Trochanters diejenigen, welche am besten zwischen Patienten mit und ohne Fraktur unterscheiden

konnten. Es ist bemerkenswert, dass hier alle BMD Parameter besser abschnitten als die BMC Parameter. Dem entgegen korrelierten alle BMC Parameter besser mit der VL, wobei die Unterschiede jedoch nicht signifikant waren. Dieses ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass die BMD in geringerem Maße von der Größe des Knochens abhängt als die BMC, und dass die Knochengröße positiv mit der Versagenslast des Knochens (aber nicht notwendigerweise mit dem Frakturrisiko) korreliert. Die BMD und die Strukturparameter zeigten ähnliche regionale Unterschiede, wobei die ROI am Trochanter diagnostisch am besten abschnitt.

Alle Parameter, die aus den original axialen Bildern berechnet wurden, zeigten bessere Ergebnisse als diejenigen aus den rekonstruierten koronaren Bildern. Dies ist möglicherweise dadurch erklärt, dass die rekonstruierten Bilder eine geringere Auflösung innerhalb der Bildebene aufwiesen, was die bessere Darstellung der anisotropen trabekulären Knochenverteilung nicht kompensiert.

Insgesamt konnten die Parameter app.BV/TV, app.Tr.N und Fract.Dim. zwischen der Gruppe mit und ohne Fraktur genauso gut unterscheiden wie die Ergebnisse der DXA Messungen, während app.Tr.Th schlechter abschnitt. Interessanterweise wurde aber der Parameter app.Tr.Th in jede Multivariante Analyse der Versagenslast miteinbezogen, was vermuten lässt, dass dieser Parameter zusätzliche Informationen zu anderen Strukturparametern und zur BMD enthält. Allerdings sind die Unterschiede nur dann signifikant, wenn zusätzlich Alter und Körpergröße miteinbezogen werden, was andeutet, dass die Strukturparameter, die in dieser Studie benutzt wurden, wohl nur einen kleinen Einfluss auf die diagnostische Güte haben.

Unseres Wissens existiert bis dato keine Studie, in welcher MS-CT akquirierte Strukturparameter aus unterschiedlichen Bereichen des proximalen Femurs herangezogen wurden, um zwischen Spendern mit und ohne Frakturen zu unterscheiden. Auch wurden MS-CT Strukturparameter verschiedener Femurregionen nicht hinsichtlich ihrer Korrelation mit der Versagenslast verglichen. Es wurden allerdings Studien durchgeführt, in denen Strukturparameter (gemessen mittels MS-CT) an unterschiedlichen Stellen des proximalen Femurs nur untereinander verglichen wurden. So fanden Issever et al. [54] eine signifikant niedrigere app.BV/TV in der trochantären ROI als in der ROI des Femurkopfes in MS-CT und in MRT Bildern. Im Gegensatz zu unserer Studie fanden sie keine höhere app.Tr.Th im Trochanter. Es zeigten mehrere Studien in einem Vergleich von MS-CT und Mikro-CT, dass app.Tr.Th durch MS-CT aufgrund der beschränkten Auflösung nicht genau dargestellt werden kann [7;54]. Diese Abweichungen bestehen also wahrscheinlich nicht aufgrund von

tatsächlichen Unterschieden in der Mikrostruktur, sondern aufgrund der Bildakquisition und -nachbearbeitung.

Lunt et al. [81] zeigten, dass sich der altersbezogene Knochenverlust bei Männern und Frauen signifikant unterscheidet: im Alter von 65 Jahren wiesen Frauen einen durchschnittlichen Knochenverlust von 0,77% pro Jahr auf; dieser Verlust verlangsamte sich im Alter von 75 Jahren auf 0,31% pro Jahr. Männer wiesen einen Verlust von 0,25% pro Jahr am Trochanter auf, und zwar unabhängig vom Alter. Eine andere Studie berichtete, dass das Testosteron mit einer höheren Knochengröße und einer dickeren Kortikalis bei Männern assoziiert ist [113]. Petit et al. [103] evaluierten die BMD und die Femurgröße bei 79 Jugendlichen, an denen über einen Zeitraum von 10 Jahren, beginnend mit 12 Jahren, DXA Aufnahmen durchgeführt wurden. Aus ihren Ergebnissen schlossen sie, dass sich die Knochenfestigkeit primär an die mechanische Beanspruchung adaptiert, während die Knochengröße mit dem Steroidhormonlevel korreliert. Dieser Sachverhalt lässt sich mit den Ergebnissen unserer Studie in Einklang bringen, bei der auch nach Abgleichung von Größe und Gewicht die Männer immer noch signifikant größere Femora mit einem höheren BMC hatten. In der ROI „Trochanter“ zeigten auch die BMD und die Strukturparameter signifikante Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Spendern. Das könnte der Grund für die insgesamt weniger häufigen osteoporotischen Frakturen bei Männern sein [96]. Andererseits darf dies nicht zu einer Unterschätzung der Osteoporose bei Männern führen, da die Konsequenzen osteoporotischer Frakturen bei Männern schlimmer sind: Adachi et al. [3] zeigten, dass die Alters-angepassten Sterblichkeitsraten bei Frakturen des proximalen Femurs für Frauen 2,18 und für Männer 3,17 betrug.

Es bleibt noch zu erforschen, ob die Berechnung der Strukturparameter aus CT Bildern durch eine höhere Auflösung und durch bessere Bildbearbeitungstechniken wie zum Beispiel 3D-Auswertung und „fuzzy decision“ Techniken noch verbessert werden kann. Cody et al. [23] zeigten bereits, dass die VL besser durch Finite Elemente Modelle vorhergesagt werden kann als durch die BMD gemessen mittels QCT und DXA. Unsere Daten zeigen, dass Strukturparameter zusätzliche qualitative Informationen über die Knochenstruktur und die Knochenfestigkeit bieten, insbesondere bei osteoporotischen Spendern.

6.3 Schlussfolgerungen und Ausblick

Diese experimentelle Studie zeigt, dass Strukturparameter, welche aus MS-CT Bildern des proximalen Femurs berechnet wurden, dazu eingesetzt werden können, die femorale Versagenslast (VL) vorherzusagen. Eine Kombination mit den Ergebnissen der DXA

Messungen verbesserte die Vorhersagekraft. Allerdings waren die Korrelationen – verglichen mit den Werten der DXA Messungen alleine - nur in der Untergruppe der pertrochantären Frakturen und der Schenkelhalsfrakturen signifikant höher.

Die Bestimmung der Strukturparameter muss daher noch weiter verbessert werden. Höhere Auflösungen und eine bessere Analyse- Software, welche die hohe Anisotropie des proximalen Femurs mit in Betracht zieht, werden hierzu nötig sein. Mit den Möglichkeiten, wie sie in unserer Studie vorhanden waren, bleibt die DXA Messung die bevorzugte Methode um die Knochenfestigkeit einzuschätzen. Um den Frakturstatus der Wirbelsäule abzuschätzen, konnten die Strukturparameter in einem Multivarianten Modell die Vorhersagekraft der DXA Messung nur mäßig verbessern. Signifikante Unterschiede wurden bei Einbeziehung von Alter und Körpergröße gefunden. Zwischen Männern und Frauen zeigten sich signifikante Unterschiede nur für die BMD und die trabekuläre Struktur am Trochanter, während sich die BMC (aufgrund des Einflusses der Knochengröße) in allen Regionen unterschied.

7 Zusammenfassung

Die vorliegende experimentelle Studie stellte es sich zur Aufgabe herauszufinden, welche mikrostrukturellen Parameter geeignet sind, um die Vorhersage der femoralen Versagenslast zu verbessern, und welcher Faltungskern der MS-CT hier die besten Ergebnisse erzielt. Des Weiteren sollte überprüft werden, welche Parameter besser geeignet sind, zwischen Personen mit und Personen ohne osteoporotischen Frakturen der Wirbelsäule zu unterscheiden.

Material und Methoden: Untersucht wurden 140 formalinfixierte linke Femora (62 Frauen, 78 Männer), die ein Durchschnittsalter von 80 ± 10 Jahren aufwiesen. Zunächst wurden mit einem DXA-Scanner Bilder unter Ex-situ-Bedingungen angefertigt, um die Parameter BMC und BMD in definierten Regionen zu ermitteln. Anschließend wurden die Femora entlüftet und mit einem hochauflösenden 16-Zeilen Multislice-Spiral CT untersucht. Aus den so akquirierten Bildern wurden dann die Texturparameter auf einer SUN Workstation, Typ Ultrasparc 5 mit dem Programm CALCDCN ermittelt. Die Knochenfestigkeit wurde mittels eines biomechanischen Testes in einer Materialprüfmaschine gemessen, welcher einen seitlichen Sturz auf den Trochanter major simuliert (Side-impact-Konfiguration). Der Frakturstatus der Wirbelsäulen der Präparate wurde anhand von konventionellen lateralen Röntgenaufnahmen beurteilt.

Ergebnisse: Es zeigte sich, dass alle DXA-Parameter und alle Strukturparameter signifikante Korrelationen mit der femoralen Versagenslast aufwiesen. Die beste Vorhersagekraft für die Versagenslast des proximalen Femurs konnte durch die BMC Werte an der ROI „upper neck“ ($r^2 = 0,60$) und „Femur gesamt“ ($r^2 = 0,59$) erzielt werden. Diese Vorhersagekraft konnte durch das Miteinbeziehen mikrostruktureller Parameter und des Körpergewichtes signifikant verbessert werden ($r^2 = 0,77$). Bezüglich der Messlokalisation in den CT Bildern zeigte sich die ROI „Femurkopf“ als am besten geeignet um die VL vorherzusagen, wobei hier die axialen Schichten den koronaren (rekonstruierten) überlegen waren. Der am besten korrelierende mikrostrukturelle Parameter war die Fraktale Dimension. Als am besten geeigneter Faltungskern erwies sich der Kernel U70u, da dieser die Knochenstruktur am detailliertesten darstellen konnte. Sowohl die DXA Parameter als auch die Strukturparameter (bis auf „app.Tr.Th“) zeigten signifikante Unterschiede zwischen Personen mit und Personen ohne osteoporotischer Fraktur eines Wirbelkörpers. Als beste Messlokalisation erwies sich hier jeweils die Interessensregion „Trochanter“.

Schlussfolgerung: MS-CT akquirierte Strukturparameter können dazu eingesetzt werden, die maximale Knochenfestigkeit vorherzusagen, allerdings muss diese Methode durch höhere

Auflösungen und eine bessere Analysesoftware weiterhin verbessert werden. Bei den in dieser Studie gegebenen Möglichkeiten bleibt die DXA die bevorzugte Meßmethode.

8 Literatur

- (1) Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis *Am J Med* 1993; 94(6):646-650.
- (2) Abrahamsen B, Hansen TB, Jensen LB, Hermann AP, Eiken P. Site of osteodensitometry in perimenopausal women: correlation and limits of agreement between anatomic regions. *J Bone Miner Res* 1997; 12(9):1471-1479.
- (3) Adachi JD, Loannidis G, Berger C, Joseph L, Papaioannou A, Pickard L, Papadimitropoulos EA, Hopman W, Poliquin S, Prior JC, Hanley DA, Olszynski WP, Anastassiades T, Brown JP, Murray T, Jackson SA, Tenenhouse A. The influence of osteoporotic fractures on health-related quality of life in community-dwelling men and women across Canada. *Osteoporos Int* 2001; 12(11):903-908.
- (4) Alho A, Husby T, Hoiseth A. Bone mineral content and mechanical strength. An ex vivo study on human femora at autopsy. *Clin Orthop* 1988; 227:292-297.
- (5) Amling M, Herden S, Posl M, Hahn M, Ritzel H, Delling G. Heterogeneity of the skeleton: comparison of the trabecular microarchitecture of the spine, the iliac crest, the femur, and the calcaneus. *J Bone Miner Res* 1996; 11(1):36-45.
- (6) Augat P, Reeb H, Claes LE. Prediction of fracture load at different skeletal sites by geometric properties of the cortical shell. *J Bone Miner Res* 1996; 11(9):1356-1363.
- (7) Bauer JS, Issever AS, Fischbeck M, Burghardt A, Eckstein F, Rummeny EJ, Majumdar S, Link TM. [Multislice-CT for structure analysis of trabecular bone - a comparison with micro-CT and biomechanical strength]. *Rofo* 2004; 176(5):709-718.
- (8) Beck TJ, Mourtada FA, Ruff CB, Scott WW, Jr., Kao G. Experimental testing of a DEXA-derived curved beam model of the proximal femur. *J Orthop Res* 1998; 16(3):394-398.
- (9) Beck TJ, Ruff CB, Warden KE, Scott WW, Jr., Rao GU. Predicting femoral neck strength from bone mineral data. A structural approach. *Invest Radiol* 1990; 25(1):6-18.
- (10) Blanton PL, Biggs NL. Density of fresh and embalmed human compact and cancellous bone. *Am J Phys Anthropol* 1968; 29(1):39-44.
- (11) Boskey AL, Cohen ML, Bullough PG. hard tissue biochemistry: a comparison of fresh-frozen and formalin-fixed tissue samples. *Calcif Tissue Int* 1982; 34(4):328-331.
- (12) Bouxsein ML, Coan BS, Lee SC. Prediction of the strength of the elderly proximal femur by bone mineral density and quantitative ultrasound measurements of the heel and tibia. *Bone* 1999; 25(1):49-54.

- (13) Bouxsein ML, Courtney AC, Hayes WC. Ultrasound and densitometry of the calcaneus correlate with the failure loads of cadaveric femurs. *Calcif Tissue Int* 1995; 56(2):99-103.
- (14) Buitrago-Tellez C, Bonnaire F, Schulze C, Gufler H, Honninger A, Kuner E, Langer M. Quantitative CT des proximalen Femurs. Experimentelle Studien in Korrelation mit der Bruchlast bei Femurhalsfrakturen. *RöFo* 1997; 167:627-632.
- (15) Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res* 2007; 22(3):465-475.
- (16) Cendre E, Mitton D, Roux JP, Arlot ME, Duboeuf F, Burt-Pichat B, Rumelhart C, Peix G, Meunier PJ. High-resolution computed tomography for architectural characterization of human lumbar cancellous bone: relationships with histomorphometry and biomechanics. *Osteoporos Int* 1999; 10(5):353-360.
- (17) Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook NP, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353:878-882.
- (18) Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327(23):1637-1642.
- (19) Cheng XG, Lowet G, Boonen S, Nicholson PH, Van Der PG, Dequeker J. Prediction of vertebral and femoral strength in vitro by bone mineral density measured at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 1998; 13(9):1439-1443.
- (20) Cheng X, Lowet G, Boonen S, Nicholson P, Brys P, Nijs J, Dequeker J. Assessment of the strength of the proximal femur in vitro: relationship to femoral bone mineral density and femoral geometry. *Bone* 1997; 20:213-218.
- (21) Chung H, Chu C, Underweiser M, Wehrli F. On the fractal nature of trabecular structure. *Med Phys* 1994; 21:1535-1549.
- (22) Ciarelli TE, Fyhrie DP, Schaffler MB, Goldstein SA. Variations in three-dimensional cancellous bone architecture of the proximal femur in female hip fractures and in controls. *J Bone Miner Res* 2000; 15(1):32-40.
- (23) Cody DD, Gross GJ, Hou FJ, Spencer HJ, Goldstein SA, Fyhrie DP. Femoral strength is better predicted by finite element models than QCT and DXA. *J Biomech* 1999; 32(10):1013-1020.
- (24) Courtney AC, Wachtel EF, Myers ER, Hayes WC. Effects of loading rate on strength of the proximal femur. *Calcif Tissue Int* 1994; 55(1):53-58.
- (25) Courtney AC, Wachtel EF, Myers ER, Hayes WC. Age-related reductions in the strength of the femur tested in a fall-loading configuration. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77(3):387-395.
- (26) Cummings S, Black D, Nevitt M, Browner M, Cauley J, Ensrud K, Genant H, Palermo L, Scott J, Vogt T. Bone density at various sites for prediction of hip

- fractures. The study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1993; 341:72-75.
- (27) Dalen N, Hellstrom LG, Jacobson B. Bone mineral content and mechanical strength of the femoral neck. *Acta Orthop Scand* 1976; 47(5):503-508.
- (28) Delaere O, Dhem A, Bourgois R. Cancellous bone and mechanical strength of the femoral neck. *Arch Orthop Trauma Surg* 1989; 108(2):72-75.
- (29) Dougherty G, Henebry GM. Lacunarity analysis of spatial pattern in CT images of vertebral trabecular bone for assessing osteoporosis. *Med Eng Phys* 2002; 24(2):129-138.
- (30) Eckstein F, Lochmuller EM, Lill CA, Kuhn V, Schneider E, Delling G, Muller R. Bone strength at clinically relevant sites displays substantial heterogeneity and is best predicted from site-specific bone densitometry. *J Bone Miner Res* 2002; 17(1):162-171.
- (31) Eckstein F, Matsuura M, Kuhn V, Priemel M, Muller R, Link TM, Lochmuller EM. Sex differences of human trabecular bone microstructure in aging are site-dependent. *J Bone Miner Res* 2007; 22(6):817-824.
- (32) Eckstein F, Wunderer C, Boehm H, Kuhn V, Priemel M, Link TM, Lochmuller EM. Reproducibility and side differences of mechanical tests for determining the structural strength of the proximal femur. *J Bone Miner Res* 2004; 19(3):379-385.
- (33) Edmondston SJ, Singer KP, Day RE, Breidahl PD, Price RI. Formalin fixation effects on vertebral bone density and failure mechanics: an in vitro study of human and sheep vertebrae. *Clin Biomech* 1994; 9:175-179.
- (34) Engelke K, Karolczak M, Lutz A, Seibert U, Schaller S, Kalender W. [Micro-CT. Technology and application for assessing bone structure]. *Radiologe* 1999; 39(3):203-212.
- (35) Esses SI, Lotz JC, Hayes WC. Biomechanical properties of the proximal femur determined in vitro by single-energy quantitative computed tomography. *J Bone Miner Res* 1989; 4(5):715-722.
- (36) Falch JA, Kaastad TS, Bohler G, Espeland J, Sundsvold OJ. Secular increase and geographical differences in hip fracture incidence in Norway. *Bone* 1993; 14(4):643-645.
- (37) Feldkamp LA, Goldstein SA, Parfitt AM, Jesion G, Kleerekoper M. The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography. *J Bone Miner Res* 1989; 4(1):3-11.
- (38) Genant HK, Gordon C, Jiang Y, Link TM, Hans D, Majumdar S, Lang TF. Advanced imaging of the macrostructure and microstructure of bone. *Horm Res* 2000; 54 Suppl 1:24-30.
- (39) Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8(9):1137-1148.

- (40) Gluer CC, Felsenberg D. [Cost and effectiveness of different strategies in diagnosis of osteoporosis]. *Radiologe* 1996; 36(4):315-326.
- (41) Goldstein SA. The mechanical properties of trabecular bone: dependence on anatomic location and function. *J Biomech* 1987; 20(11-12):1055-1061.
- (42) Gotte S, Dittmar K. [Epidemiology and costs of osteoporosis]. *Orthopade* 2001; 30(7):402-404.
- (43) Greenberg SW, Gonzalez D, Gurdjian ES, Thomas LM. Changes in physical properties of bone among the in vivo, freshly dead, and embalmed condition. Society of Automotive Engineering Inc, New York , 271-279. 1968.
- (44) Groll O, Lochmüller EM, Bachmeier M, Willnecker J, Eckstein F. Precision and intersite correlation of bone densitometry at the radius, tibia and femur with peripheral quantitative CT. *Skeletal Radiol* 1999; 28(12):696-702.
- (45) Guglielmi G, Lang TF. Quantitative computed tomography. *Semin Musculoskelet Radiol* 2002; 6(3):219-227.
- (46) Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH, III, Brown J, Eriksen EF, Hoesly MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282(14):1344-1352.
- (47) Haussler B, Gothe H, Gol D, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D. Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany--the BoneEVA Study. *Osteoporos Int* 2007; 18(1):77-84.
- (48) Hayes WC, Bouxsein ML. Biomechanics of cortical and trabecular bone: Implications for assessment of fracture risk. In: Mow, V C and Hayes, W C , Eds Basic Orthopaedic Biomechanics, 2nd Ed Philadelphia: Lippincott-Raven 1997;69-111.
- (49) Hildebrand T, Laib A, Muller R, Dequeker J, Ruegsegger P. Direct three-dimensional morphometric analysis of human cancellous bone: microstructural data from spine, femur, iliac crest, and calcaneus. *J Bone Miner Res* 1999; 14(7):1167-1174.
- (50) Homminga J, McCreadie BR, Ciarelli TE, Weinans H, Goldstein SA, Huiskes R. Cancellous bone mechanical properties from normals and patients with hip fractures differ on the structure level, not on the bone hard tissue level. *Bone* 2002; 30(5):759-764.
- (51) Horikoshi T, Endo N, Uchiyama T, Tanizawa T, Takahashi HE. Peripheral quantitative computed tomography of the femoral neck in 60 Japanese women. *Calcif Tissue Int* 1999; 65(6):447-453.
- (52) Hudelmaier M, Kollstedt A, Lochmüller EM, Kuhn V, Eckstein F, Link TM. Gender differences in trabecular bone architecture of the distal radius assessed with magnetic resonance imaging and implications for mechanical competence. *Osteoporos Int* 2005; 16(9):1124-1133.

- (53) Husby T, Hoiseth A, Alho A, Ronningen H. Rotational strength of the femoral neck. Computed tomography in cadavers. *Acta Orthop Scand* 1989; 60(3):288-292.
- (54) Issever AS, Vieth V, Lotter A, Meier N, Laib A, Newitt D, Majumdar S, Link TM. Local differences in the trabecular bone structure of the proximal femur depicted with high-spatial-resolution MR imaging and multisection CT. *Acad Radiol* 2002; 9(12):1395-1406.
- (55) Ito M, Nakamura T, Matsumoto T, Tsurusaki K, Hayashi K. Analysis of trabecular microarchitecture of human iliac bone using microcomputed tomography in patients with hip arthrosis with or without vertebral fracture. *Bone* 1998; 23(2):163-9.
- (56) Karagas MR, Lu-Yao GL, Barrett JA, Beach ML, Baron JA. Heterogeneity of hip fracture: age, race, sex, and geographic patterns of femoral neck and trochanteric fractures among the US elderly. *Am J Epidemiol* 1996; 143(7):677-682.
- (57) Keyak JH, Rossi SA, Jones KA, Skinner HB. Prediction of femoral fracture load using automated finite element modeling. *J Biomech* 1998; 31(2):125-133.
- (58) Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, III, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15(4):721-739.
- (59) Kuhn JL, Goldstein SA, Feldkamp LA, Goulet RW, Jasion G. Evaluation of a microcomputed tomography system to study trabecular bone structure. *J Orthop Res* 1990; 8(6):833-42.
- (60) Kuntz D. [Bone loss during aging or how one becomes osteoporotic?]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1988; 55(1):51-57.
- (61) Lachmann E, Whelan M. The roentgen diagnosis of osteoporosis and its limitations. *Radiology* 1936; 26:165-177.
- (62) Lang TF, Keyak JH, Heitz MW, Augat P, Lu Y, Mathur A, Genant HK. Volumetric quantitative computed tomography of the proximal femur: precision and relation to bone strength. *Bone* 1997; 21(1):101-108.
- (63) Leichter I, Margulies JY, Weinreb A, Mizrahi J, Robin GC, Conforty B, Makin M, Bloch B. The relationship between bone density, mineral content, and mechanical strength in the femoral neck. *Clin Orthop* 1982;(163):272-281.
- (64) Leichter IS, Simkin A, Neeman V, Jabschinsky C, Schoenfeld D, Foldes AJ, Liebergall M. Optical processing of radiographic trabecular pattern versus bone mineral density of proximal femur as measures of bone strength. *J Clin Densitom* 2001; 4(2):121-129.
- (65) Lin J, Amling M, Newitt D, Selby K, Delling G, Genant H, Majumdar S. Heterogeneity of trabecular bone structure in the calcaneus using high resolution magnetic resonance imaging (MRI). *Osteoporosis Int* 1996; 8:16-24.
- (66) Lin J, Grampp S, Link T, Kothari M, Newitt D, Felsenberg D, Majumdar S. Fractal analysis of proximal femur radiographs: Correlation with biomechanical properties and bone mineral density. *Osteoporosis Int* 1999; 9:516-524.

- (67) Link TM. Changes in trabecular bone structure assessed by high-resolution MRI in patients after transplantation. *Adv Exp Med Biol* 2001; 496:31-36.
- (68) Link TM. High-resolution magnetic resonance imaging to assess trabecular bone structure in patients after transplantation: a review. *Top Magn Reson Imaging* 2002; 13(5):365-375.
- (69) Link TM, Majumdar S, Augat P, Lin JC, Newitt D, Lu Y, Lane NE, Genant HK. In vivo high resolution MRI of the calcaneus: differences in trabecular structure in osteoporosis patients. *J Bone Miner Res* 1998; 13(7):1175-1182.
- (70) Link TM, Majumdar S, Lin JC, Augat P, Gould RG, Newitt D, Ouyang X, Lang TF, Mathur A, Genant HK. Assessment of trabecular structure using high resolution CT images and texture analysis. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22(1):15-24.
- (71) Link TM, Majumdar S, Lin JC, Newitt D, Augat P, Ouyang X, Mathur A, Genant HK. A comparative study of trabecular bone properties in the spine and femur using high resolution MRI and CT. *J Bone Miner Res* 1998; 13(1):122-132.
- (72) Link TM, Saborowski, Kisters K, Kempkes M, Kosch M, Newitt D, Lu Y, Waldt S, Majumdar S. Changes in calcaneal trabecular bone structure assessed with high-resolution MR imaging in patients with kidney transplantation. *Osteoporos Int* 2002; 13(2):119-129.
- (73) Link TM, Vieth V, Langenberg R, Meier N, Lotter A, Newitt D, Majumdar S. Structure analysis of high resolution magnetic resonance imaging of the proximal femur: in vitro correlation with biomechanical strength and BMD. *Calcif Tissue Int* 2003; 72(2):156-165.
- (74) Link TM, Vieth V, Stehling C, Lotter A, Beer A, Newitt D, Majumdar S. High-resolution MRI vs multislice spiral CT: which technique depicts the trabecular bone structure best? *Eur Radiol* 2003; 13(4):663-671.
- (75) Lochmüller EM, Groll O, Kuhn V, Eckstein F. Mechanical strength of the proximal femur as predicted from geometric and densitometric bone properties at the lower limb versus the distal radius. *Bone* 2002; 30(1):207-216.
- (76) Lochmüller EM, Krefting N, Bürklein D, Eckstein F. Effect of fixation, soft-tissues, and scan projection on bone mineral measurements with dual energy X-ray absorptiometry (DXA). *Calcif Tissue Int* 2001; 68(3):140-145.
- (77) Lochmüller EM, Miller P, Bürklein D, Wehr U, Rambeck W, Eckstein F. 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(4):361-367.
- (78) Lochmüller EM, Müller R, Kuhn V, Lill CA, Eckstein F. Can novel clinical densitometric techniques replace or improve DXA in predicting bone strength in osteoporosis at the hip and other skeletal sites? *J Bone Miner Res* 2003; 18(5):906-912.
- (79) Lochmüller EM, Zeller JB, Kaiser D, Eckstein F, Landgraf J, Putz R, Steldinger R. Correlation of femoral and lumbar DXA and calcaneal ultrasound, measured in situ

- with intact soft tissues, with the in vitro failure loads of the proximal femur. *Osteoporos Int* 1998; 8(6):591-598.
- (80) Lotz JC, Hayes WC. The use of quantitative computed tomography to estimate risk of fracture of the hip from falls. *J Bone Joint Surg Am* 1990; 72(5):689-700.
- (81) Lunt M, Felsenberg D, Adams J, Benevolenskaya L, Cannata J, Dequeker J, Dodenhof C, Falch JA, Johnell O, Khaw KT, Masaryk P, Pols H, Poor G, Reid D, Scheidt-Nave C, Weber K, Silman AJ, Reeve J. Population-based geographic variations in DXA bone density in Europe: the EVOS Study. *European Vertebral Osteoporosis. Osteoporos Int* 1997; 7(3):175-189.
- (82) Luo ZP, Zhang L, Turner RT, An KN. Effects of mechanical stress/strain and estrogen on cancellous bone structure predicted by fuzzy decision. *IEEE Trans Biomed Eng* 2000; 47(3):344-351.
- (83) Majumdar S, Genant H, Grampp S, Newitt D, Truong V, Lin J, Mathur A. Correlation of trabecular bone structure with age, bone mineral density and osteoporotic status: In vivo studies in the distal radius using high resolution magnetic resonance imaging. *J Bone Miner Res* 1997; 12:111-118.
- (84) Majumdar S, Newitt D, Mathur A, Osman D, Gies A, Chiu E, Lotz J, Kinney J, Genant H. Magnetic resonance imaging of trabecular bone structure in the distal radius: Relationship with X-ray tomographic microscopy and biomechanics. *Osteoporos Int* 1996; 6:376-385.
- (85) Majumdar S, Prasad R. Fractal analysis for assessing trabecular structure. *Radiology* 1991; 181 (P):188-189.
- (86) McElhaney J, Fogle J, Byars E, Weaver G. Effect of embalming on the mechanical properties of beef bone. *J.Appl.Physiol.* 19, 1234-1236. 1964.
- (87) Meunier PJ. Evidence-based medicine and osteoporosis: a comparison of fracture risk reduction data from osteoporosis randomised clinical trials. *Int J Clin Pract* 1999; 53(2):122-129.
- (88) Mittra E, Rubin C, Qin YX. Interrelationship of trabecular mechanical and microstructural properties in sheep trabecular bone. *J Biomech* 2005; 38(6):1229-1237.
- (89) Mockenhaupt J, Dölken W, Schotten T, Koebke J. Knochensignaländerung in fixierten Handpräparaten unter dem Einfluß von Formaldehyd, Alkohol und Ameisensäure. *Ann.Anat.* 177(Suppl.), 70. 1994.
- (90) Muller R, Hahn M, Vogel M, Delling G, Ruegsegger P. Morphometric analysis of noninvasively assessed bone biopsies: comparison of high-resolution computed tomography and histologic sections. *Bone* 1996; 18(3):215-220.
- (91) Müller R, Hildebrand T, Rügsegger P. Non-invasive bone biopsy: a new method to analyse and display the three-dimensional structure of trabecular bone. *Phys Med Biol* 1994; 39(1):145-164.

- (92) Müller R, Lowet G, Dequeker J, Rügsegger P. Comparison of DXA and 3D-QCT density measurements for predicting the ultimate failure load of the proximal femur. *Trans Orthop Res Soc* 1997; 22:185.
- (93) Newitt DC, Majumdar S, van RB, von IG, Harris ST, Genant HK, Chesnut C, Garnero P, MacDonald B. In vivo assessment of architecture and micro-finite element analysis derived indices of mechanical properties of trabecular bone in the radius. *Osteoporos Int* 2002; 13(1):6-17.
- (94) Nicholson PH, Lowet G, Cheng XG, Boonen S, Van Der PG, Dequeker J. Assessment of the strength of the proximal femur in vitro: relationship with ultrasonic measurements of the calcaneus. *Bone* 1997; 20(3):219-224.
- (95) Oberender PO, Fritschi DA. Versorgungsmängel bei einer relevanten Frauenkrankheit. *Deutsches Ärzteblatt* 2003 2003; 100(25 B):1432-1435.
- (96) Olszynski WP, Shawn DK, Adachi JD, Brown JP, Cummings SR, Hanley DA, Harris SP, Hodsman AB, Kendler D, McClung MR, Miller PD, Yuen CK. Osteoporosis in men: epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. *Clin Ther* 2004; 26(1):15-28.
- (97) Ouyang X, Selby K, Lang P, Majumdar S, Genant H. High resolution MR imaging of the calcaneus: age-related changes in trabecular structure and comparison with DXA measurements. *Calcif Tissue Int* 1997; 60:139-147.
- (98) Parfitt AM. Trabecular bone architecture in the pathogenesis and prevention of fracture. *Am J Med* 1987; 82(1B):68-72.
- (99) Parfitt AM, Mathews CH, Villanueva AR, Kleerekoper M, Frame B, Rao DS. Relationships between surface, volume, and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis. Implications for the microanatomic and cellular mechanisms of bone loss. *J Clin Invest* 1983; 72(4):1396-1409.
- (100) Patel PV, Prevrhal S, Bauer JS, Phan C, Eckstein F, Lochmuller EM, Majumdar S, Link TM. Trabecular bone structure obtained from multislice spiral computed tomography of the calcaneus predicts osteoporotic vertebral deformities. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29(2):246-253.
- (101) Patel R, Blake GM, Rymer J, Fogelman I. Long-term precision of DXA scanning assessed over seven years in forty postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2000; 11(1):68-75.
- (102) Patel R, Seah M, Blake GM, Jefferies AL, Crane FM, Fogelman I. Concordance and precision of dual X-ray absorptiometry with a 10 s scan. *Br J Radiol* 1996; 69(825):816-820.
- (103) Petit MA, Beck TJ, Lin HM, Bentley C, Legro RS, Lloyd T. Femoral bone structural geometry adapts to mechanical loading and is influenced by sex steroids: the Penn State Young Women's Health Study. *Bone* 2004; 35(3):750-759.
- (104) Pfeifer M, Wittenberg R, Würtz R, Minne H. Schenkelhalsfrakturen in Deutschland. Prävention, Therapie, Inzidenz und sozioökonomische Bedeutung. *Deutsches Ärzteblatt* 2001 2001; 98 B(26):1502-1507.

- (105) Pinilla TP, Boardman KC, Bouxsein ML, Myers ER, Hayes WC. Impact direction from a fall influences the failure load of the proximal femur as much as age-related bone loss. *Calcif Tissue Int* 1996; 58(4):231-235.
- (106) Prevrhal S, Meta M, Genant HK. Two new regions of interest to evaluate separately cortical and trabecular BMD in the proximal femur using DXA. *Osteoporos Int* 2004; 15(1):12-19.
- (107) Riggs BL, Melton IL, III, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, Peterson JM, Rouleau PA, McCollough CH, Bouxsein ML, Khosla S. Population-based study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry, and structure at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 2004; 19(12):1945-1954.
- (108) Ross P, Davis J, Wasnich R, Vogel J. A critical review of bone mass and the risk of fractures in osteoporosis. *Calcif Int Tissue* 1990; 46:149-161.
- (109) Ruegsegger P, Koller B, Muller R. A microtomographic system for the nondestructive evaluation of bone architecture. *Calcif Tissue Int* 1996; 58:24-29.
- (110) Sartoris DJ, Sommer FG, Kosek J, Gies A, Carter D. Dual-energy projection radiography in the evaluation of femoral neck strength, density, and mineralization. *Invest Radiol* 1985; 20(5):476-485.
- (111) Schnitzler CM, Pitchford DG, Willis EM, Gear KA. Comparison of the radiographic vertebral trabecular pattern with the vertebral fracture prevalence and spinal bone density. *Osteoporos Int* 1993; 3(6):293-299.
- (112) Schürch MA, Rizzoli R, Mermillod B, Vasey H, Michel JP, Bonjour JP. A prospective study on socioeconomic aspects of fracture of the proximal femur. *J Bone Miner Res* 1996; 11(12):1935-1942.
- (113) Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 2002; 359(9320):1841-1850.
- (114) Shah KM, Goh J, Bose K. The relationship between femoral neck strength, bone mineral content and fracture fixation strength: an in vitro study. *Osteoporos Int* 1993; 3 Suppl 1:51-53.
- (115) Shutilov, V, . Physik des Ultraschalls. Springer Verlag, Wien, New York 1984.
- (116) Smith DM, Nance WE, Kang KW, Christian JC, Johnston CC, Jr. Genetic factors in determining bone mass. *J Clin Invest* 1973; 52(11):2800-2808.
- (117) Smith MD, Cody DD, Goldstein SA, Cooperman AM, Matthews LS, Flynn MJ. Proximal femoral bone density and its correlation to fracture load and hip-screw penetration load. *Clin Orthop* 1992;(283):244-251.
- (118) Stromsoe K, Hoiseth A, Alho A, Kok WL. Bending strength of the femur in relation to non-invasive bone mineral assessment. *J Biomech* 1995; 28(7):857-861.
- (119) van der Meulen MC, Jepsen KJ, Mikic B. Understanding bone strength: size isn't everything. *Bone* 2001; 29(2):101-104.

- (120) Vieth V, Link T, Lotter A, Persigehl T, Newitt D, Filler T, Heindel W, Majumdar S. Does the trabecular structure depicted by high resolution MRI of the calcaneus reflect the true bone structure? *Invest Radiol* 2001; 36:210-217.
- (121) Wachter NJ, Augat P, Mentzel M, Sarkar MR, Krischak GD, Kinzl L, Claes LE. Predictive value of bone mineral density and morphology determined by peripheral quantitative computed tomography for cancellous bone strength of the proximal femur. *Bone* 2001; 28(1):133-139.
- (122) Waldt S, Meier N, Renger B, Lenzen H, Fiebich M, Rummeny EJ, Link TM. [The texture-analysis of high-resolution computed tomograms as an additional procedure in osteoporosis diagnosis: in-vitro studies on vertebral segments]. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1999; 171(2):136-142.
- (123) Wehrli F, Hwang S, Ma J, Song H, Ford J, Haddad J. Cancellous bone volume and structure in the forearm: Noninvasive assessment with MR microimaging and image processing. *Radiology* 1998; 206:347-357.
- (124) Werner C, Iversen BF, Therkildsen MH. Contribution of the trabecular component to mechanical strength and bone mineral content of the femoral neck. An experimental study on cadaver bones. *Scand J Clin Lab Invest* 1988; 48(5):457-460.

9 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Felix Eckstein (Anatomische Anstalt München) und Frau Dr. med. Eva-Maria Lochmüller (1.Univ.Frauenklinik) für die Überlassung des Themas dieser Arbeit. Von ihnen wurde ich stets mit ihrer freundlichen und fachlich kompetenten Betreuung beim Fertigstellen dieser Arbeit unterstützt

Besonders herzlich möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Jan Bauer bedanken, der mich sowohl in die Bedienung des CT-Gerätes und der SUN Workstation einwies als auch ansonsten zu jeder Zeit mit seiner tatkräftigen Mithilfe unterstützte. Seine wertvollen und konstruktiven Anregungen trugen wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Putz (Vorstand der Anatomischen Anstalt der LMU München) für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und die Förderung meiner wissenschaftlichen Tätigkeit

Ich bedanke mich außerdem bei Herrn Prof. Dr. med. Thomas Link (University of California) für die Auswertung der Röntgenaufnahmen der Wirbelsäulen.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Anatomischen Anstalt für die mir entgegengebrachte Hilfsbereitschaft bedanken, insbesondere bei Herrn Volker Kuhn, der mich bei der Durchführung der Bruchtests unterstützte.

Der radiologischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar danke ich für die Bereitstellung der Gerätschaften und ihren Mitarbeitern für die mir entgegengebrachte Hilfsbereitschaft.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht und stets an die Fertigstellung dieser Arbeit geglaubt haben.

10 Lebenslauf

- 13.04.1976** geboren in München als Tochter von Christel und Rainer Kohlmann
- 1982-1986** Besuch der Peslmüller Grundschule in München Pasing
- 1986-1995** Besuch des Karlsgymnasiums Pasing
- 1995-1996** Freiwilliges Soziales Jahr beim Paritätischen Wohlfahrtsverband Bayern
- 1996-2003** Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität, München
- Mai 2003** Ärztliche Prüfung
- 2004-2007** Ärztin im Praktikum und Assistenzärztin am Klinikum Traunstein
- Okt. 2004** Approbation
- 11.06.2007** Geburt meines Sohnes Linus
- 2007-2008** Elternzeit
- 2003-2008** Doktorandin bei Herrn Professor Dr. med. Felix Eckstein an der Anatomischen Anstalt der LMU München (Vorstand: Prof. Dr. med. Reinhard Putz)