

Technische Universität München
Institut für diagnostische Radiologie
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Rummeny)

**Vergleich von Knochendichte und
Knochenmikroarchitektur perimenopausaler
Frauen mittels quantitativer
Computertomographie und hochauflösender
Magnetresonanztomographie**

Henrik Erling Höhn

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zu Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigte Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. S. Waldt
2. Univ.-Prof. Dr. M. B. Kiechle

Die Dissertation wurde am 21.12.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.7.2013 angenommen.

Inhalt

	Seite	
1.	Einleitung	6
2.	Grundlagen	8
2.1.	Pathophysiologie der Osteoporose	8
2.2.	Klinisch etablierte Verfahren der Osteoporosediagnostik	8
2.2.1.	Konventionelle Röntgendiagnostik	8
2.2.2.	Dual X-ray Absorptiometrie	8
2.2.3.	Quantitative Computertomographie	9
2.2.4.	Quantitativer Ultraschall	10
2.3.	Strukturanalyse des trabekulären Knochens	10
2.3.1.	Konventionelle Radiographie	11
2.3.2.	Hochauflösende Computertomographie	11
2.3.3.	Extreme CT	12
2.3.4.	Magnetresonanztomographie	13
3.	Material und Methoden	14
3.1.	Probandinnen	14
3.2.	Bildgebung	15
3.2.1.	Magnetresonanztomographie	15
3.2.2.	Wirbelsäulenaufnahme	16
3.2.3.	Knochendichtemessung	17
3.3.	Texturanalyse	18
3.3.1.	Segmentierung	19
3.3.2.	Thresholding	22
3.3.3.	Berechnung der Strukturparameter	22
3.3.4.	Box-Counting-Algorithmus	23
3.4.	Statistische Auswertung	24
4.	Ergebnisse	25
4.1.	Vergleich prämenopausaler und postmenopausaler Frauen ähnlicher Knochendichte	30
4.2.	Vergleich perimenopausaler Frauen ähnlichen Alters mit und ohne Wirbelkörperfrakturen	32

4.3.	Vergleich perimenopausaler Frauen ähnlichen Alters und ähnlicher Knochendichte mit und ohne Wirbelkörperfrakturen	33
4.4.	Vergleich von Verlust an Knochenmasse und Knochenmikroarchitektur von 17 Probandinnen, die nach zwei Jahren zu einer Follow up – Untersuchung einbestellt wurden	35
5.	Diskussion	37
5.1.	Schlussfolgerung	41
6.	Zusammenfassung	42
7.	Literatur	43
8.	Anhang	48
8.1.	Abbildungsverzeichnis	48
8.2.	Tabellenverzeichnis	48
8.3.	Lebenslauf	50
8.4.	Danksagung	51

Abkürzungen

2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
FFE	fast field echo (Gradientenechosequenz)
μ CT	Mikro-Computertomographie
ADOQ	advanced detection of bone quality
ant.	anterior
app.	apparent, scheinbar; Parameter, die mit Methoden gemessen wurden, mit denen der reale Wert nicht exakt wiedergegeben werden kann.
BMD	bone mineral density, Knochenmineraldichte
BV/TV	bone volume / tissue volume, bone fraction, Knochenvolumenfraktion
CT	Computertomographie
D_{BC}	fraktale Dimension nach dem Box-Counting-Algorithmus
D_{SA}	fraktale Dimension nach der „Surfacearea“ – Methode
D_{SV}	stochastische Dimension nach der „Semivariance“- Methode
DXA/DEXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
ES-CT	Einschicht-Spiral-Computertomographie
FOV	Field of view, im Bild dargestellter Bereich
Fr.Dm	fractal dimension
GE	Gradientenecho Sequenz
HR-CT	hochauflösende Computertomographie
HR-MRT	hochauflösende Magnetresonanztomographie
HR-pqCT	hochauflösende periphere quantitative Computertomographie
HU	Hounsfieldeinheit
MEDES	Institut de Médecine et de Physiologie Spatiales
MRT	Magnetresonanztomographie
MS-CT	Mehrschicht-Spiral-Computertomographie
post.	posterior
px	Pixel
qCT	Quantitative Computertomographie

qUS	Quantitativer Ultraschall
ROC	receiver - operating - characteristic
ROI	Region of interest
SE	Spinecho Sequenz
SFI	Spinal Fracture Index nach Genant 1993
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis
SOS	Speed of sound, Ultraschall-Knochen-Leitgeschwindigkeit
TE	Echozeit
THR	Thresholding, Verfahren zur Festlegung eines Grenzwertes
Threshold	Grenzwert
TI	time of inversion, Inversionszeit
TR	Relaxationszeit
Tr.Nu	Trabecular number, trabekuläre Anzahl
Tr.Sp	Trabecular separation, trabekulärer Abstand
Tr.Th	Trabecular thickness, trabekuläre Dicke
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
Xtreme CT	Herstellerbezeichnung einer in-vivo HR-pqCT

1 Einleitung

Osteoporose ist eine Volkskrankheit der älteren Menschen. Die typischen Betroffenen von dieser knochendegenerativen Erkrankung sind postmenopausale Frauen. Bundesweit leiden rund 7,8 Millionen Menschen im Alter von über 50 Jahren – und damit rund ein Viertel dieser Altersgruppe – an Osteoporose. Die Prävalenz ist bei Frauen deutlich höher als bei Männern (6,5 versus 1,3 Millionen Betroffene) und steigt sowohl bei Männern als auch bei Frauen im Alter stark an (21). Weltweit sind mehr als 200 Millionen Menschen betroffen und somit ist Osteoporose die häufigste generalisierte Skeletterkrankung (5). Laut dem „A public health issue 2001“ der WHO für die Europäische Union verursacht Osteoporose alle 30 Sekunden eine Knochenfraktur und jährliche Krankenhauskosten von 23 Milliarden Euro (48).

Der Mensch verfügt über ca. 5 kg Knochen. Davon bilden 4 kg die Kompakta und 1 kg die schwammartig angeordnete Spongiosa. Obwohl die Spongiosa nur den kleineren Teil der Knochenmasse ausmacht, trägt sie durch die Verstreungen innerhalb des Knochens erheblich zu seiner Stabilisierung bei (20). Bei der Entstehung der Osteoporose ist nicht nur die generalisierte Verminderung der Knochendichte von Bedeutung, sondern auch die Veränderung der Knochenmikroarchitektur. Das Trabekelwerk der Diaphysen ist eine Konstruktion, die bei minimaler Dicke der einzelnen Trabekel maximale Festigkeit des gesamten Trabekelwerkes durch optimale Anordnung und Verteilung der Trabekel erreicht. Sie sind genau auf die Belastung der einzelnen Knochen ausgerichtet. Je mehr sich diese Verknüpfung und Konfiguration der Trabekel verschlechtert, desto höher steigt das Risiko eine osteoporotische Fraktur zu erleiden (3).

Für diese Studie wurden 126 Frauen zwischen 40 und 78 Jahren bezüglich ihrer Knochendichte und Knochenmikroarchitektur untersucht, auf Osteoporose bei Männern wird hier nicht weiter eingegangen.

Es wurden Frauen, die eine (oder mehr) osteoporotische Wirbelkörperfrakturen erlitten hatten, mit frakturfreien Frauen ähnlichen Alters und auch ähnlicher Knochendichte hinsichtlich ihrer Knochenmikroarchitektur verglichen, um zu

prüfen, ob die Patientinnen mit manifester Osteoporose bei gleicher Knochendichte eine schlechtere Anordnung des Trabekelwerkes haben.

In dieser Studie wurden auch Knochendichte und Knochenstruktur prämenopausaler Frauen mit postmenopausalen Frauen verglichen, um zu prüfen, ob es mit der verwendeten Methode der hochauflösenden MRT möglich ist, frühe Veränderungen im Knochen zu erkennen, die auf die Entwicklung einer Osteoporose hindeuten. Mit einer Methode, die eine Früherkennung von osteoporotischen Veränderungen ermöglicht, könnte früher in diese schleichenden Prozesse der Osteoporoseentstehung eingegriffen werden und so früher Maßnahmen bei den Patientinnen ergriffen werden, um dem Auftreten von osteoporotischen Frakturen entgegen zu wirken. So bliebe den Betroffenen die gewohnte Lebensqualität länger erhalten und die Kosten für das Gesundheitssystem könnten eingedämmt werden.

Ziele diese Doktorarbeit sind:

Primäres Ziel:

Durch die hochauflösende Strukturanalyse des trabekulären Knochens am distalen Radius die Osteoporosedagnostik gegenüber einer alleinigen Knochendichtemessung zu verbessern.

Sekundäre Ziele:

- Die Unterschiede der Knochenmikroarchitektur von prämenopausalen und postmenopausalen Frauen ähnlicher Knochendichte in der qCT anhand der HR-MRT zu beschreiben.
- Die Knochendichte und Knochenmikroarchitektur perimenopausaler Frauen ähnlichen Alters mit und ohne Wirbelkörperfrakturen zu vergleichen.
- Die Unterschiede der Knochenmikroarchitektur perimenopausaler Frauen ähnlichen Alters und ähnlicher Knochendichte mit und ohne Wirbelkörperfrakturen zu analysieren.
- Den Verlauf von Knochendichte und Knochenmikroarchitektur mittels qCT und HR-MRT nach 2 Jahren zu beschreiben.

2 Grundlagen

2.1 Pathophysiologie der Osteoporose

In der Perimenopause, dem Zeitraum um die letzte Regelblutung einer Frau, sinkt der Östrogenspiegel und somit auch der so genannte protektive Effekt von Östrogen; sein hemmender Effekt auf die osteoklastäre Knochenresorption wird schwächer. Neben anderen unerwünschten Veränderungen während des Klimakteriums, wie Hitzewallungen, Schwindel und Schweißausbrüchen, als auch psychonervösen (Reizbarkeit, Lustlosigkeit und Leistungsabfall) und somatischen Störungen (Atrophie der Genitalorgane und Mammae, Adipositas), ist die Demineralisierung der Knochensubstanz eine schwerwiegende Veränderung im Körper der perimenopausalen Frau.

Die Osteoklastenaktivität ist größer als die der Osteoblasten und durch dieses Ungleichgewicht wird mehr Knochen abgebaut als aufgebaut. Die Knochensubstanz nimmt ab und der Knochen wird porös und spröde und somit anfälliger für Frakturen. Die Prädilektionsstellen für solche osteoporotischen Frakturen sind die Wirbelkörper („Sinterungsfraktur“), gefolgt von hüftgelenksnahe Schenkelhals und distalem Radius.

2.2 Klinisch etablierte Verfahren zur Osteoporosedagnostik

2.2.1 Konventionelle Röntgendiagnostik

Da erst ab einer Demineralisierung von 20 - 40 % eine Osteoporose übersichtsradiographisch erkannt werden kann (34), ist die konventionelle Röntgendiagnostik kein Verfahren zur Früherkennung der Osteoporose. Die konventionellradiographischen Kriterien der Osteoporose, wie erhöhte Strahlentransparenz, strähnige Spongiosastruktur, Betonung der Grund- und Deckplatten, sowie Reduktion der kortikalen Dicke, sind unzuverlässig. Ein zuverlässiges Spätzeichen einer manifesten Osteoporose im Röntgenbild sind

allerdings Deckplatteneinbrüche. Die Analyse der Wirbelkörperdeformierungen hat eine große Relevanz bei der Krankheitsdiagnostik und im Verlauf (15). Ab einem Deckplatteneinbruch von 20 % wurden in dieser Studie die Probandinnen der frakturpositiven Gruppe zugeordnet.

2.2.2 Dual X - ray Absorptiometrie

Die Dual X - ray Absorptiometrie (auch „DXA -“ oder „DEXA - Methode“ genannt) ist eines der gängigsten Verfahren in der Osteoporosediagnostik. Die DXA arbeitet mit einer Röntgenröhre, die Röntgenstrahlen mit zwei unterschiedlichen Energien emittiert. Hierdurch kann die Genauigkeit der Messung erhöht werden, da Fehler durch umgebendes Weichteilgewebe, relevant vor allem bei Fettgewebe, minimiert werden (3).

Mit ihr wird der Kalksalzgehalt bzw. die Oberflächendichte gemessen und daraus der T-Wert ermittelt, auf dem die WHO-Definition der Osteoporose basiert. Der T-Wert zeigt das Verhältnis der gemessenen Knochendichte zu der Knochendichte gesunder, junger Frauen an. Ab einem T-Wert von -2,5 liegt definitionsgemäß eine Osteoporose vor. Das bedeutet, dass die Knochendichte 2,5 Standardabweichungen unterhalb der Knochendichte der Population gesunder, junger erwachsener Frauen liegt. Bei T-Werten zwischen -1 und -2,5 spricht man von einer „Osteopenie“, also einem verminderten Knochenmineralsalzgehalt, der aber noch nicht in den Bereich der Osteoporose abgesunken ist.

2.2.3 Quantitative Computertomographie (qCT)

Die qCT ist die einzige Methode, die eine genaue Angabe der volumetrischen Knochenmineraldichte in mg Hydroxylapatit pro cm^3 ermöglicht. Gleichzeitig ist eine separate Beurteilung des trabekulären oder des kortikalen Knochens möglich. Theoretisch kann die qCT an praktisch jeder Stelle des Knochenskelettes angewendet werden, Standard ist jedoch die Durchführung an der Lendenwirbelsäule, da sich die Veränderungen durch Osteoporose und auch Veränderungen durch ihre Behandlung als erstes im Bereich des trabekulären

Knochens der Wirbelsäule manifestieren (51). Als Nachteil gegenüber der DXA-Methode ist die geringere Präzision bei höherer Strahlenbelastung zu nennen (22).

2.2.4 Quantitativer Ultraschall (Osteosonometrie)

Der Quantitative Ultraschall (QUS) ist eine relativ neue Methode für die Erfassung des Knochenstatus im Zusammenhang mit Osteoporose. Sie hat ihren Ursprung in der industriellen Materialprüfung (51). Technisch basiert die Methode auf den Veränderungen von Geschwindigkeit und Energie eines sich durch den Knochen fortpflanzenden Breitband-Ultraschallsignals. Die Geräte sind leicht zu handhaben, preisgünstig, mobil, frei von ionisierender Strahlung und haben daher Vorteile gegenüber konventionellen Densitometrieverfahren (49). Allerdings können diese Messungen nur an distalen Knochen wie Kalkaneus, Radius oder den Phalangen durchgeführt werden.

2.3 Strukturanalyse des trabekulären Knochens

Für eine Früherkennung der pathophysiologischen Vorgänge im osteoporotischen Knochen scheinen die derzeit klinisch üblichen densitometrischen Verfahren nicht ausreichend. Zur Erfassung von strukturellen Parametern benötigt man hochauflösende bildgebende Verfahren sowie strukturanalytische Methoden. In der Vergangenheit wurden mehrere dieser Verfahren an unterschiedlichen Skelettabschnitten zur Strukturanalyse eingesetzt:

- die konventionelle Radiographie am Kalkaneus, distalen Radius, den Phalangen und der Wirbelsäule,
- die Vergrößerungsradiographie an der Wirbelsäule,
- die hochauflösende CT an der Wirbelsäule und dem proximalen Femur
- HR-pqCT, die neueste Methode und
- die hochauflösende Magnetresonanztomographie (HR-MRT) am Kalkaneus, am distalen Radius und am proximalen Femur.

2.3.1 Konventionelle Radiographie

Die konventionelle Radiographie ist ein projektionsradiographisches Verfahren, das ein Summationsbild der Trabekelstruktur des Knochens liefert. Am peripheren Skelett erreicht man je nach Film-Folien-System eine Ortsauflösung von bis zu 40 μm . Somit können diese projektionsradiographischen Bilder die trabekuläre Knochenstruktur wiedergeben.

Konventionell radiographische Verfahren sind in vivo zur Texturanalyse besser am peripheren Skelett als an der Wirbelsäule geeignet. Es kommt dort zu weniger ausgeprägten Artefakten durch Weichteilüberlagerungen oder Darmgase und aufgrund der besseren geometrischen Gegebenheiten und einer höher applizierbaren Dosis ist eine höhere Ortsauflösung möglich. Sonst variiert die Bildqualität stark durch Weichteilüberlagerungen bei unterschiedlich großen und adipösen Probanden.

Wigderowitz et al. konnten mit dieser Methode im Bereich des distalen Radius einen signifikanten Zusammenhang zwischen Strukturparametern und der biomechanischen Knochenfestigkeit in vitro zeigen ($r = 0,93$) (64). Diese Methode zeigte auch signifikant unterschiedliche Werte für Patientinnen mit und ohne osteoporotische Hüftfrakturen für Messungen am distalen Radius (45).

2.3.2 Hochauflösende Computertomographie

Bei der hochauflösenden Computertomographie gibt es die Einschicht-Spiral-Computertomographie (ES-CT) mit einer maximalen Ortsauflösung von ca. 400 μm bei der minimalen Schichtdicke von 1000 μm und die Mehrschicht-Spiral-Computertomographie (MS-CT) mit der maximalen Ortsauflösung von ca. 230 μm und einer Schichtdicke von 500 μm . Um einzelne Trabekel der Größendimension 50 – 200 μm darzustellen, reicht sie also nicht aus und kann lediglich ein Summationsbild der Trabekelstruktur liefern, welches deutlich von Partialvolumeneffekten geprägt ist. Es konnten jedoch hohe Korrelationen der mittels CT in vitro erhobenen Daten mit den wahren Strukturparametern gezeigt werden (42).

Die Darstellung einzelner Trabekel ist bisher nur mittels Micro-Computertomographie (μ CT) gelungen. Diese Geräte haben eine Ortsauflösung von bis zu 5 μ m (27), die meisten können jedoch nur in vitro für kleine Gewebeproben angewendet werden. Studien mit menschlichen Knochenproben konnten zeigen, dass die Strukturparameter, die mit μ CT-Anlagen bestimmt wurden, mit den histologischen Parametern eine sehr hohe Korrelation aufweisen (52).

2.3.3 Xtreme CT

Ein neues, klinisch anwendbares System für Messungen am peripheren Skelett des Menschen ist die „Xtreme CT“ (XCT, HR-pQCT, high-resolution peripheral quantitative computed tomography). Dieses 3D-bildgebende Verfahren wurde 2004 im Rahmen des europäischen ADOQ-Projektes (advanced detection of bone quality) entwickelt. Derzeit gibt es mehrere aktuelle Studien, um die Überlegenheit dieser Methode gegenüber den derzeit gängigen klinisch angewandten zu prüfen. Die isotrope Auflösung der Xtreme CT an der Tibia oder Radius beträgt ca. 100 μ m (47). Bei in vitro Studien war die Voxelgröße mit 82 x 82 x 82 μ m³ geringer als die der verglichenen HR-CT mit 156 x 156 x 400 μ m³ (32), oder es konnte im Kaninchenmodell gar einer Ortsauflösung bis 41 μ m erzielt werden (58). Es konnte gezeigt werden, dass die Messung von Mikroarchitektur und der anzunehmenden Knochenfestigkeit der so genannten „virtuellen Biopsie“ mit der Xtreme CT, signifikante Korrelationen mit den Ergebnissen transiliacaler Knochenbiopsien aufweist (12).

Außerdem wurde gezeigt, dass kortikale Architekturveränderungen im Knochen postmenopausaler Frauen, welche mittels Xtreme CT am distalen Radius und distalen Femur gemessen wurden, mit Schweregrad und Anzahl von Wirbelkörperfrakturen assoziiert sind (61). Sornay-Rendu et al. zeigten, dass die Xtreme CT Veränderungen im trabekulären und kortikalen Knochen feststellen kann, die teilweise unabhängig von der BMD-Messung mittels DXA sind (60).

Limitierende Faktoren der Xtreme-CT sind, dass sie auf das periphere Skelett wie distaler Radius und Tibia begrenzt ist, und obgleich sie deutlich geringer als bei der qCT ist, auch die Strahlendosis (33). Außerdem scheint sie als

Analyseverfahren, um Veränderungen der Knochenstruktur unter Bisphosphonattherapie bei Osteopenie fest zu stellen, der hr-MRT unterlegen zu sein (14).

2.3.4 Magnetresonanztomographie

Mit 1,5 Tesla-MRT-Geräten erreicht man Ortsauflösungen in der Filmebene von bis zu 150 μm und Schichtdicken von bis zu 250 μm , mit 3 Tesla-MRT-Geräten bis zu 150 μm isotrop. Solche Auflösungen wurden in vivo und in vitro für den distalen Radius, den Kalkaneus und die Phalangen erzielt (35, 37, 38, 43, 46). Unter Verwendung von Scannern mit kleinerem Durchmesser und größerer Feldstärke konnten in experimentellen Studien höhere Auflösungen, bis hin zu isotropen Voxelgrößen von 50 μm erzielt werden (10, 11, 23).

Nachteil der HR-MRT ist, dass die Anwendung derzeit nur am peripheren Skelett möglich ist (Radius, Tibia und Kalkaneus). Messungen am Femur wurden bisher nur in vitro durchgeführt (40). Außerdem ist die Untersuchungszeit recht lang mit etwa 10 – 20 Minuten (in dieser Studie dauerte die Untersuchung des distalen Radius in der Regel ca. 15 Minuten).

3 Material und Methoden

3.1 Die Probandinnen

Untersucht wurden 126 Frauen, die zum Teil aus einer vorbestehenden Liste an Probandinnen der Frauenklinik des Klinikum rechts der Isar rekrutiert wurden, oder sich nach einem Vortrag meines Betreuers Dr. D. Müller zu dieser Studie im Haus zur Teilnahme anmeldeten.

Den Probandinnen wurden telefonisch Termine im Institut für Röntgendiagnostik vergeben und als Dank für die Teilnahme erhielten alle Probandinnen eine CD der aufgespielten Bilder der Wirbelsäule und des distalen Radius mit dem schriftlichen Befund der Aufnahmen eines Facharztes per Post zugeschickt.

Die Altersspanne zog sich von 40 bis 78 Jahren und es ergab sich folgende Verteilung nach Menopausenstatus:

- 20 prämenopausale Frauen mit regelmäßigen Menstruationszyklen,
- 51 postmenopausale Frauen, deren letzte Regelblutung mindestens ein Jahr zurücklag und
- 55 Frauen, die als „perimenopausal“ eingestuft wurden, die also keiner der beiden anderen Gruppen eindeutig zugeordnet werden konnten.

Zu Beginn der Studie hatten 23 Probandinnen manifeste Wirbelkörperfrakturen, bei 103 konnten keine osteoporotischen Frakturen nachgewiesen werden. Im Verlauf der 2-jährigen Studie erlitten 3 der vorher frakturfreien Probandinnen Wirbelkörpereinbrüche, so dass beim follow-up der Studie 26 Probandinnen einen positiven Frakturstatus hatten.

3.2 Bildgebung

3.2.1 Magnetresonanztomographie

Alle Aufnahmen wurden mittels hochauflösender Magnetresonanztomographie (MRT) erstellt. Das hierfür verwendete Gerät des Klinikums rechts der Isar ist ein Philips Achieva 1,5 Tesla.

Beide Aufnahmeserien von Wirbelsäule und Handgelenk wurden in einer Sitzung erledigt, welche insgesamt ungefähr eine Stunde dauerte. Der Ablauf einer solchen Sitzung war wie folgt:

Nach der Begrüßung der Probandin wurde ihr ein Fragebogen übergeben mit gynäkologischen Fragen zur Abschätzung des Risikoprofils für die Entstehung von Osteoporose (Einnahme von Östrogenpräparaten, familiäre Disposition, Zeitpunkt der Menarche/ggf. Menopause, hormonelle Kontrazeption, Geburten und Stillzeit etc.). Nach Fertigstellung des Fragebogens wurde die Probandin in den Untersuchungsraum geführt, in Position auf dem Untersuchungstisch gebracht und die Handgelenksspule am linken Unterarm angelegt. Für die Erstellung der Schichtaufnahmen des distalen Radius wurde eine 2-Kanal Handgelenksspule der Marke Philips verwendet. Aufgenommen wurde der distale Radius bis zu den proximalen Handwurzelknochen in 60 Schichten. Jedoch wurden für die Segmentierung zur Messung der Knochendichte von diesen nur 30 Schichten ohne epiphysäre Anteile verwendet, um Artefakte durch die stärker mineralisierten Epiphysenfugen zu vermeiden und da nur die Knochendichte der Metaphyse von Interesse war.

Begonnen wurde mit dem distalen Radius. Es wurden zwei so genannte „survey-Sequenzen“ zur Orientierung erstellt, um dann den zu untersuchenden Bereich optimal einzustellen. In ungefähr 7,5 Minuten wurde 1 T1-FFE Gradientenechosequenzen in anterior/posterior - Phasencodierrichtung erstellt. Es wurden 60 Schichten mit einer Voxelgröße von $0,2 \times 0,2 \times 0,5 \text{ mm}^3$ aufgenommen, die TR betrug 24 ms und TE 6,7 ms, bei einem Flipwinkel von 20° . Anschließend folgte eine Spinechosequenz. Die Aufnahme dieser 30 Schichten dauerte knapp 12 Minuten. Die Auflösung war mit einer Voxelgröße von $0,2 \times 0,2 \times 0,5 \text{ mm}^3$ gleich den Gradientenechosequenzen, bei einem Flipwinkel von 140° und TR von 100 ms und TE von 21 ms.

Danach wurde die Wirbelsäulenübersicht aufgenommen. Hierfür mussten sich die Probandinnen von der „feet first“ in die „head first“ Position umdrehen und ihnen wurde die Handgelenksspule abgenommen. Es wurden wieder zwei „survey-Sequenzen“ zur Übersicht erstellt, um die Probandin optimal im Magnetfeld zu positionieren. In nur 1,24 Minuten wurden 9 Schichten mit einer Voxelgröße von $1,08 \times 1,28 \times 3 \text{ mm}^3$ und einer 3 mm dicken „slice gap“ zwischen den Schichten erstellt. Die TR betrug 1450 ms, TI 165 ms und TE 50 ms.

Nach Beendigung der Aufnahmen wurden die Probandinnen mit der Aussicht auf die Zusendung der Bilder und Befunde per post in den folgenden Wochen verabschiedet.

Bei den Sitzungen kam es nur zu einem Zwischenfall, als bei einer Probandin die Polsterung der Handgelenksspule derart verrutschte, dass sie leichte Druckstellen am Handgelenk davon trug, welche mit einem Bepanthen-Salbenverband versorgt wurden.

3.2.2 Wirbelsäulenaufnahme

Die Übersichtsaufnahmen der Wirbelsäule wurden in erster Linie zur Erkennung osteoporotischer Veränderungen der Wirbelkörper durchgeführt und um die Patientinnen so in Untergruppen nach Frakturstatus unterteilen zu können. Wenn eine Wirbelsäulenübersichtsaufnahme (BWK 2 bis BWK 12) schon vorhanden war, wurde diese zur Beurteilung verwendet. Bei den Probandinnen, die keine aktuelle Röntgenaufnahme hatten, wurden der „scout view“ der Wirbelsäulen - CTs verwendet (s. Abb. 3-1). Er reichte von BWK 6 - 11 bis LWK 5. Als manifeste Wirbelkörperfraktur wurden Deckplatteneinbrüche der Wirbelkörper ab 20% gewertet.

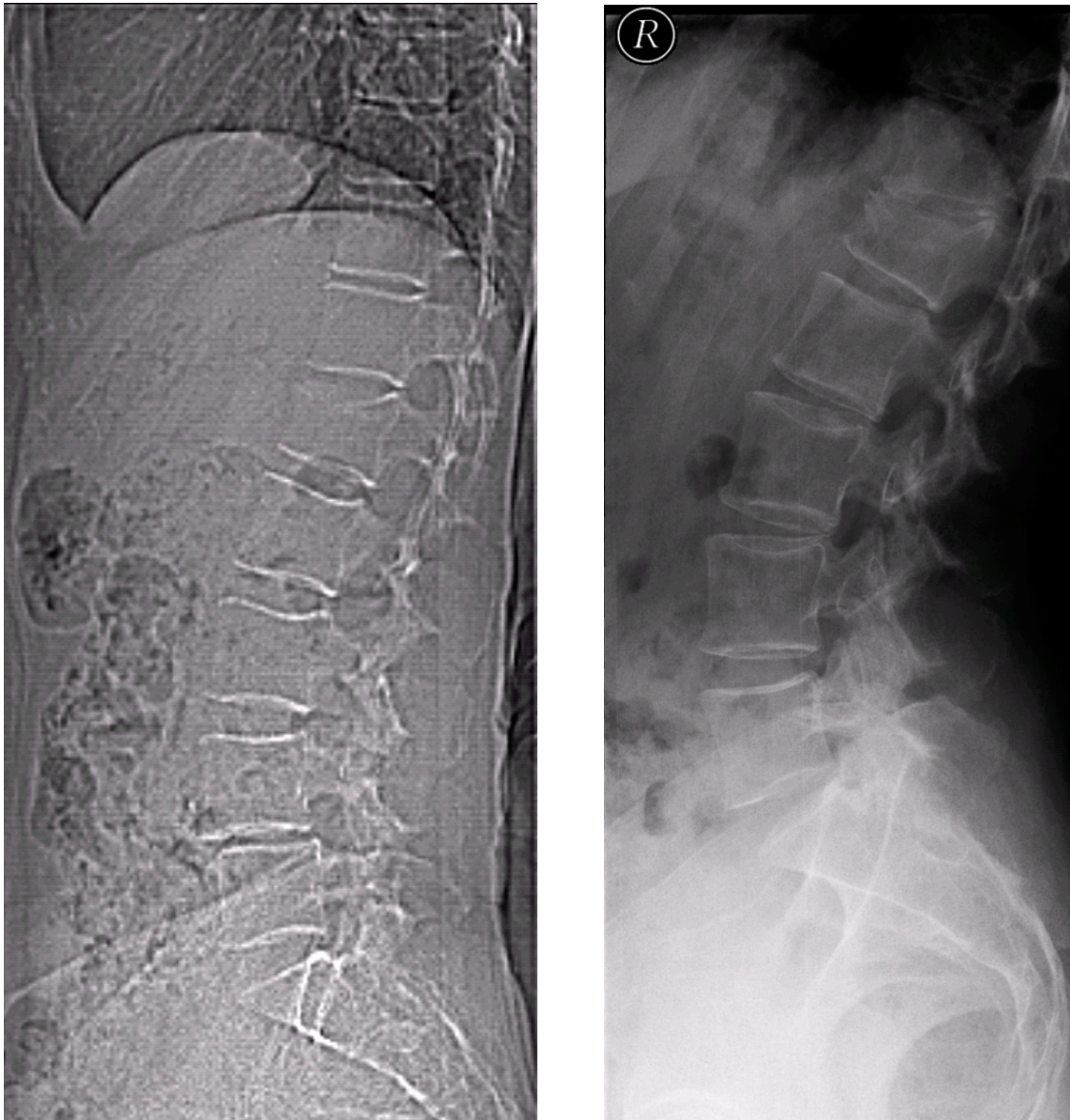


Abb. 3-1: Links: Laterale Übersichtsaufnahme der Lendenwirbelsäule aus der qCT („scout-view“) mit osteoporotischer Fraktur von LWK 1 (SFI-Grad 2). Rechts: Laterale konventionell-radiographische Aufnahme der Lendenwirbelsäule mit osteoporotischer Fraktur von LWK 1 (SFI-Grad 2) (51).

3.2.3 Knochendichtemessung

Die Knochendichte wurde mit der qCT der Wirbelsäule ermittelt. Anhand des unter 3.2.2 beschriebenen „scout views“ wurden mittels der „Osteo“-Software (Siemens, Erlangen, Deutschland) Schichten in der Mitte der Lendenwirbel L1 –

L3 der Probandinnen ausgewählt. Mit so genannten „Pacman“-ROIs (s. Abb. 3-2) wurde in diesen Schichten die trabekuläre Knochenmineraldichte bestimmt. Zur Vermeidung fehlerhafter Knochendichtewerte, wurden Wirbelkörper, die eine Fraktur aufwiesen nicht mit in die Analyse einbezogen (51).



Abb. 3-2: qCT-Bild mit „Pacman“-ROI zur Bestimmung der volumetrischen Knochenmineraldichte eines Lendenwirbelkörpers.

3.3 Texturanalyse

Die Knochentexturanalyse bestand im Wesentlichen aus drei Teilen:

Bei der Segmentierung wurde der Bereich der trabekulären Struktur ausgewählt, der analysiert werden sollte, „Region of interest“ oder „ROI“ genannt. Beim Thresholding wurde das Bild binarisiert, also in eine zweidimensionale Datenstruktur umgewandelt. Dieser Schritt war allerdings nur für die morphologischen, nicht aber für die fraktalen und stochastischen Parameter

notwendig. Im dritten Teil wurden schließlich die Texturparameter aus den auf diese Weise vorbereiteten Bildinformationen berechnet.

Die verwendeten Betriebssysteme zur Bestimmung der Knochendichte waren Windows xp (Microsoft, Redmond, USA) und SUSE Linux (Novell, Waltham, USA). Zur Texturanalyse wurde das Programm CALCDCN verwendet, welches 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.

Zur Erstellung der Diagramme wurden Medcalc (Softonic International S. L., Barcelona, Spanien) und PASW Statistics 18.0 (IBM, Somers, USA) verwendet. Alle Patientendaten wurden in einer Windows Excel Datei (Microsoft, Redmond, USA) gesammelt.

3.3.1 Segmentierung

Die Auswahl bzw. Segmentierung des trabekulären Bereiches im Knochen ist in nahezu allen Arbeiten zu diesem Thema bisher ein zentraler Punkt gewesen. Es zeigte sich zum Beispiel, dass vor allem die Einbeziehung kortikalisnaher Bereiche und bei Messungen an Wirbelkörpern des Areals, wo der Venenplexus einmündet, die Ergebnisse verfälschten (3, 31). In einigen Studien wurde die ROI per Hand ausgewählt und verschiedene Bereiche verglichen (9, 13, 28, 31). Zum Beispiel als Oval in einen Wirbelkörperquerschnitt so gelegt, dass es möglichst groß, aber mindestens einen Millimeter von der Kortikalis nach alle Richtungen entfernt war (3, 51).

In dieser Studie wählte ein Programm (welches auf der Basis eines IDL-(Interactive Display Language, Research Systems, Inc., CO USA) Interfaces arbeitet und an dem Max Planck Institut für extraterrestrische Physik entwickelt wurde) für die 30 ausgewählten Bilder automatisch eine möglichst große ROI im Knochenquerschnitt aus, die bis an die Kortikalis reichte, diese jedoch nirgends mit einbezog (s. Abb. 3-4). So war gewährleistet, dass die für diesen Knochen repräsentativste und größtmögliche ROI ausgewählt wurde, da der gesamte Knochenquerschnitt bis knapp vor die Kortikalis mit einbezogen wurde. Es wurden anhand eines Segmentierungsverfahrens die Pixel, die dem distalen

Radius entsprachen, aus den ursprünglichen MR-tomographischen Bilddaten extrahiert. Zu diesem Zweck wurde das so genannte Bereichswachstumsverfahren angewandt (1) (vgl. Abb. 3-3).

Im Einzelnen beginnt die Prozedur mit dem Bestimmen eines Saatpunktes im Inneren des interessierenden Objektes. Anhand dieses Algorithmus wird die lokale Umgebung des Saatpunktes analysiert und daraus Parameter über die Beschaffenheit des Segmentes abgeleitet, z.B. Mittelwert und Streuung des Grauwertes. Das daraus gewonnene Prädikat $P(x, y)$ entscheidet, ob ein Pixel als zum Segment gehörig betrachtet werden soll oder nicht. Damit werden darauf folgend die angrenzenden Nachbarpixel überprüft. Wenn sie das Prädikat erfüllen, werden sie an den Saatpunkt angelagert. Ebenso wird mit dem auf diese Weise als dem Segment zugehörig betrachteten Pixel verfahren. Also wächst der zu Beginn nur aus einem Bildpunkt bestehende Bereich so lange, bis keines der angrenzenden Pixel das Prädikat mehr erfüllen kann. Beim Bereichswachstumsverfahren entstehen somit immer nur zusammenhängende Regionen als Segmente. Mit dem in dieser Arbeit angewendeten Algorithmus wurde also mit dem Prädikat $P(x, y) = |f(x, y) - f(x_p, y_p)|$ geprüft, ob sich der Grauwert des zu untersuchenden Pixels in einem bestimmten Bereich um den Grauwert des ersten Saatpunktes befindet. Um etwaige kleine Lücken des extrahierten Bilddatensatzes zu schließen, wurde nach der Segmentierung eine so genannte „morphological closing“-Prozedur angewendet (59). Diese bezeichnet eine Kombination von morphologischer Dilatation mit nachfolgender morphologischer Erosion (vgl. Abb. 3-4) (51).

Für die Berechnung der Skalierungsindizes war die Segmentierung der einzige Abschnitt der Datenanalyse, der nicht voll automatisch erfolgte, sondern bei der eine menschliche Interaktion erforderlich war.

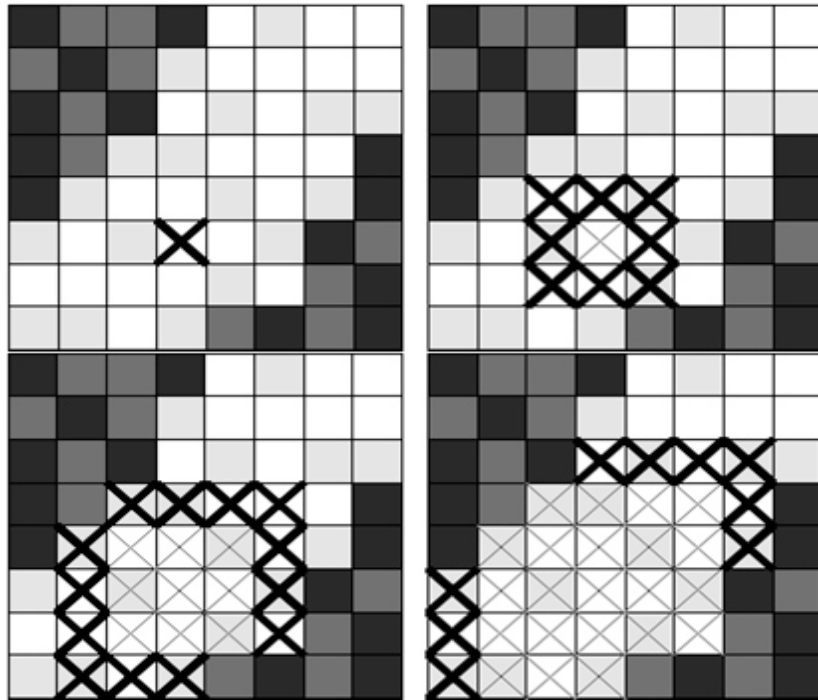


Abb. 3-3: Prinzip des angewendeten Segmentierungsalgorithmus (Bereichswachstumsverfahren) (51).

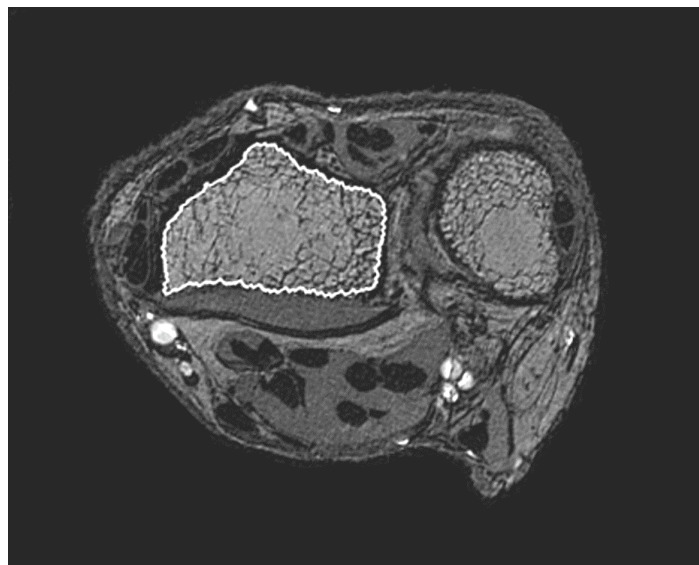


Abb. 3-4: Axiales hochauflösendes MR-tomographisches Bild des distalen Radius mit eingezeichnetem Segmentierungsergebnis („ROI“) (51).

3.3.2 Thresholding

Um Knochensubstanz und Knochenmark voneinander zu unterscheiden, gibt es grundsätzlich 2 verschiedenen Methoden, welche sich „global thresholding“ und „local thresholding“ nennen.

Beim „global thresholding“ werden Algorithmen verwendet, die anhand des Histogrammes und verschiedenen Kalibrierungsmethoden einen bestimmten Grauwert festlegen, der dann die Grenze zwischen Mark und Knochen darstellt (43, 46, 54). Dabei kann es aber zum Verlust dünner Trabekel kommen, obwohl gleichzeitig dicke Trabekel größer dargestellt werden.

Zum anderen kommen Algorithmen zur Anwendung, die für jedes Pixel in Abhängigkeit von seiner direkten Umgebung entscheiden, ob es als Knochen oder als Mark zu interpretieren ist. Dies sind die „local thresholds“, die im Wesentlichen auf Techniken der Kantenerkennung basieren und dazu neigen Inhomogenitäten des Markraumes fälschlicherweise als Knochen zu interpretieren (13, 62). Durch Hintergrundrauschen der Bilder können auch Pseudostrukturen entstehen.

Nachdem die Bilder in die beiden Bestandteile Knochenmark und Knochensubstanz aufgetrennt, also binarisiert wurden, können die Strukturparameter berechnet werden. Etabliert haben sich die auch in dieser Studie verwendeten, einfachen morphologischen Parameter wie Knochenvolumenfraktion (BV/TV, bone volume/tissue volume, bone fraction), trabekuläre Anzahl (Tr.Nr., trabecular number), trabekuläre Dicke (Tr.Th., trabecular thickness), fraktale Dimension (Fr.Dm., fractal dimension) und der trabekuläre Abstand (Tr.Sp., trabecular separation).

3.3.3 Berechnung der Knochenstrukturparameter

Es wurden die vier unter 3.3.2 genannten histomorphologischen Parameter bestimmt, die grundlegenden Werten aus histologischen Analysen entsprechen. Sie wurden also quasi gleich behandelt, aber da hier jedoch nur eine Bildtextur untersucht wurde, muss von „scheinbaren“ (app., apparent) Parametern gesprochen werden. Verdeutlicht wird dies durch die Untersuchungen am BWK 8:

Hier unterscheiden sich die Werte von app. BV/TV , gemessen mit der ES-CT um den Faktor 4 – 8 von BV/TV , bestimmt mittels μCT (3). Die app. BV/TV war der Anteil der als Knochen interpretierten Pixel geteilt durch die Gesamtzahl aller Pixel.

Die Parameter app. Tr.Th. , app. Tr.Nr. und app. Tr.Sp. wurden mit der MIL-Methode berechnet. Diese Methode wurde von H.J.G. Gundersen das erste Mal bei Analysen von Zellmembranen verwendet, aber auch in vielen vorausgegangenen Studien zur Knochenstrukturanalyse herangezogen (19, 25, 37).

Bei der MIL-Methode werden parallele Linien bei gegebenem Winkel Θ über das binarisierte Schnittbild, welches man mittels Thresholding erhalten hat, gelegt. Die Anzahl der Schnittpunkte N dieser Linien mit Pixeln, welche Kanteneigenschaften aufweisen, wird gezählt. Dividiert man die Gesamtzahl der Pixel mit Knocheneigenschaften durch die halbe Anzahl der Schnittpunkte N , erhält man die winkelspezifische mittlere Abschnittslänge $L\Theta$. Der Mittelwert aller winkelspezifischen Abschnittslängen stellt die mittlere Breite der als Knochen interpretierten Bereiche dar, und wurde als app. Tr.Th definiert. Aus den Berechnungen von app. BV/TV und app. Tr.Th ergeben sich so die beiden anderen morphologischen Strukturparameter:

$$\text{App Tr.N} = \frac{\text{app BV/TV}}{\text{app Tr.Th}} \quad (\text{Gleichung 1})$$

$$\text{App Tr.Sp} = \frac{1}{\text{app Tr.N}} - \text{app Tr.Th} \quad (\text{Gleichung 2})$$

3.3.4 Box-Counting-Algorithmus

Zur Bestimmung der fraktalen Dimension mittels des Box-Counting-Algorithmus wurde die Oberfläche der binarisierten Bildtextur mit einem Gitternetz aus unterschiedlich großen Quadraten (ϵ) bedeckt. Dabei folgt die Anzahl der Quadrate (N), die das Objekt (O) schneiden, folgender Funktion:

$$N_e(O) = e^{-D} \quad (\text{Gleichung 3})$$

Daraus ergibt sich für die fraktale Dimension:

$$D_{BC} = \lim_{e \rightarrow 0} - \frac{\log N_e(O)}{\log e} \quad (\text{Gleichung 4})$$

Die fraktale Dimension (Fr.Dm.) entspricht also dem negativen Anstieg der Geraden, die durch den Logarithmus der Anzahl der Quadrate aufgetragen, gegen den Logarithmus der Größe der Quadrate festgelegt wird. Es wurde dabei streng darauf geachtet, dass nur der lineare Teil der Kurve zur Ermittlung der Steigung verwendet wurde (3).

3.4 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden für alle Patientinnen insgesamt und in den einzelnen Untergruppen Mittelwerte und Standardabweichungen für die Strukturparameter, Knochendichte, Frakturstatus und das Alter der Probandinnen berechnet. Da die Parameter im Kolmogorov-Smirnov-Test signifikant keiner Normalverteilung folgten, wurde hierzu der Man-Whitney-U-Test verwendet und für die Korrelationskoeffizienten der Spearman-Test. Das Signifikanzniveau wurde für alle Berechnungen auf $p < 0,05$ festgelegt. Um die Güte der Unterscheidungsfähigkeit eines Parameters zwischen Frauen mit und ohne Wirbelkörperfrakturen zu beurteilen, wurde eine „receiver-operating-characteristic“-Analyse (ROC-Analyse) durchgeführt.

Die statistischen Berechnungen wurden mit SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

4 Ergebnisse

Die Probandinnen waren bei Studienbeginn im Mittel 57,3 Jahre alt mit einer Standardabweichung von 8,14 und einer Spannweite von 38 Jahren; d. h. die jüngste Probandin war 40, die älteste 78 Jahre alt.

Alter		Statistik
Mittelwert		57,33
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	55,90
	Obergrenze	58,77
Standardabweichung		8,14
Minimum		40
Maximum		78

Tab. 4.0.1

Übersicht der univariaten Statistik des Probandinnenalters.

Für den Mittelwert der durch qCT ermittelten Knochendichte ergaben sich 99,08 mg/ml bei einer Standardabweichung von 36,58.

qCT in mg/ml		Statistik
Mittelwert		99,08
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	92,63
	Obergrenze	105,53
Standardabweichung		36,58
Minimum		19,6
Maximum		206,0

Tab. 4.0.2

Übersicht der univariaten Statistik der mittels qCT gemessenen Knochendichte aller Probandinnen.

Die mittels hochauflösender MRT errechneten Knochenstrukturparameter ergaben folgende Ergebnisse in der Statistik:

Der Mittelwert der Knochenvolumenfraktion bv/tv aller Probandinnen war bei Studienbeginn 0,35 bei einer Standardabweichung von 0,05. Für die trabekuläre Anzahl Tr.Nu. ergab sich ein Mittelwert von 1,46/mm mit einer Standardabweichung von 0,15. Der trabekuläre Abstand Tr.Sp. war im Mittel 0,46 mm bei einer Standardabweichung von 0,09 mm. Die trabekuläre Dicke Tr.Th. ergab einen Mittelwert von 0,24 mm bei einer Standardabweichung von 0,03 mm, für die fraktale Durchmesser Fr.Dm. ergab sich ein Mittelwert von 1,67 bei einer Standardabweichung von 0,03.

		Statistik	
bv/tv	Mittelwert	0,35	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	0,34
		Obergrenze	0,35
	Standardabweichung	0,05	
	Minimum	0,16	
	Maximum	0,46	
Tr.Nu.	Mittelwert	1,46	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	1,43
		Obergrenze	1,48
	Standardabweichung	0,15	
	Minimum	0,89	
	Maximum	1,74	
Tr.Sp.	Mittelwert	0,46	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	0,44
		Obergrenze	0,48
	Standardabweichung	0,09	
	Minimum	0,31	
	Maximum	0,94	
Tr.Th.	Mittelwert	0,24	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	0,23
		Obergrenze	0,24
	Standardabweichung	0,03	
	Minimum	0,18	
	Maximum	0,41	
Fr.Dm.	Mittelwert	1,67	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	1,66
		Obergrenze	1,67
	Standardabweichung	0,03	
	Minimum	1,56	
	Maximum	1,73	

Tabelle 4.0.3

Übersicht der univariaten Statistik der mittels HR-MRT gemessenen Knochenstrukturparameter aller Probandinnen.

Mit dem Spearman–Test wurde nach Korrelationen zwischen den Parametern aller Probandinnen gesucht. Eine signifikante positive Korrelation ($p < 0,01$, $r = 0,42$) ergaben sich auch für Alter und Frakturstatus (#WS1). Das bedeutet, dass ein höheres Alter mit einer höheren Anzahl Frakturen einhergeht. Diese Korrelation konnte aber überraschenderweise für den Frakturstatus bei der Follow-up Untersuchung nicht nachgewiesen werden ($p > 0,09$).

Weitere signifikante Korrelationen für das Alter ergaben sich mit den Knochendichtemessungen. Der negative Korrelationskoeffizient zeigt, dass ein höheres Alter mit einer niedrigeren Knochendichte korreliert ($p < 0,01$, $r = -0,68$), für die Follow-up Messung ergaben sich Werte von $p < 0,01$ und $r = -0,69$.

Die Knochenstrukturparameter korrelierten weit weniger mit dem Alter als die Knochendichte (z. B. bv/tv : $p > 0,78$ oder $Tr.Th$: $p = 0,1$).

Hohe Korrelationen ergaben sich auch für die Knochendichte bei Erstuntersuchung aller Probandinnen und der Follow-up Untersuchung nach 2 Jahren („qCT“ und „qCT2“) mit $p < 0,01$ und $r = 0,94$ (mehr zur Verlaufsanalyse in Kapitel 4.3).

		ALTER	ALTER2	# WS 1	# WS 2	qCT in mg/ml	qCT2 in mg/ml
ALTER	r	1,00	0,98	0,42	0,41	-0,68	-0,65
	p	.	0,00	0,00	0,05	0,00	0,00
ALTER2	r	0,98	1,00	0,21	0,36	-0,66	-0,69
	p	0,00	.	0,33	0,09	0,00	0,00
# WS 1	r	0,42	0,21	1,00	0,80	-0,38	-0,16
	p	0,00	0,33	.	0,00	0,00	0,46
# WS 2	r	0,41	0,36	0,80	1,00	-0,33	-0,33
	p	0,05	0,09	0,00	.	0,12	0,12
qCT in mg/ml	r	-0,68	-0,66	-0,38	-0,33	1,00	0,94
	p	0,00	0,00	0,00	0,12	.	0,00
qCT2 in mg/ml	r	-0,65	-0,69	-0,16	-0,33	0,94	1,00
	p	0,00	0,00	0,46	0,12	0,00	.

Tabelle 4.0.4

Übersicht über die Korrelationen von Alter, Frakturstatus und Knochendichte aller Probandinnen bei der Erstuntersuchung und beim Follow-up.

Die Knochendichte korreliert, wenn auch niedrig, so doch signifikant mit einigen der Knochenstrukturparameter. Mit der Knochenvolumenfraktion bv/tv ergaben sich Werte von $p < 0,03$ und $r = 0,19$, mit der trabekulären Anzahl $Tr.Nr.$ $p < 0,01$ und $r = 0,30$ und eine negative Korrelation mit dem trabekulären Abstand $Tr. Sp.$ ($p < 0,01$, $r = -0,28$), da sich bei höherer Knochendichte der Abstand der Trabekel verringert. Weder mit der trabekulären Dicke $Tr.Th.$ noch mit der fraktalen Dimension $Fr.Dm.$ korreliert die Knochendichte signifikant ($p > 0,16$ bzw. $p > 0,10$). Anders als die Knochendichte, korrelieren die Knochenstrukturparameter nicht mit dem Alter und auch nicht signifikant mit dem Frakturstatus.

		bv/tv	$Tr.Nr.$	$Tr.Sp.$	$Tr.Th.$	$Fr.Dm.$
ALTER	r	-0,03	-0,08	0,07	0,15	-0,06
	p	0,78	0,38	0,44	0,10	0,48
# WS 1	r	-0,06	-0,17	0,14	0,15	0,00
	p	0,51	0,06	0,13	0,08	0,98
qCT in mg/ml	r	0,19	0,30	-0,28	-0,13	0,14
	p	0,03	0,00	0,00	0,16	0,10

Tabelle 4.0.5

Übersicht über die Korrelationen von Alter, Frakturstatus und Knochendichte aller Probandinnen mit den Knochenstrukturparametern.

Um spezifischere Ergebnisse zu bekommen, wurden 3 Gruppen gebildet, bei denen die Probandinnen hinsichtlich verschiedener Merkmale in einer Tabelle gematched wurden und auf Korrelationen bei anderen Merkmalen untersucht wurden.

Die vierte Gruppe bildeten die 17 Probandinnen, die bei einer Follow-up Untersuchung nach 2 Jahren teilgenommen hatten und somit im Verlauf beurteilt werden konnten.

4.1 Vergleich prämenopausaler und postmenopausaler Frauen

In der ersten untersuchten Gruppe, wurden 71 Patientinnen eingeschlossen, die einen gesicherten Menopausenstatus hatten. Es wurden also die prämenopausalen Frauen (mit regelmäßigen Zyklen) den postmenopausalen (deren letzte Regelblutung mindestens ein Jahr zurücklag) gegenübergestellt und auf Korrelationen hinsichtlich der Knochendichte, Knochenmikroarchitektur und Frakturstatus untersucht

Menopause		bv/tv*	Tr.Nu.	Tr.Sp.	Tr.Th*	Fr.Dm	QCT in mg/ml*	Alter*
0	Mittelwert	0,32	1,38	0,51	0,23	1,67	137,57	47,05
	Standard-abweichung	0,07	0,20	0,14	0,05	0,03	23,80	4,64
1	Mittelwert	0,35	1,45	0,46	0,24	1,66	75,868	65,14
	Standard-abweichung	0,04	0,14	0,07	0,02	0,04	26,23	5,20
Insg.	Mittelwert	,34	1,43	0,47	0,24	1,66	93,25	60,04
	Standard-abweichung	0,04	0,16	0,10	0,03	0,03	37,77	9,607

* $p < 0,05$

Tabelle 4.1.1

Vergleich der Mittelwerte der Knochenstrukturparameter, Knochendichte und des Alters der Probandinnen vor (0) und nach der Menopause (1).

Die 20 prämenopausalen Frauen waren im Mittel 47 Jahre alt mit einer Standardabweichung von 4,64. Der Mittelwert des Alters der 51 postmenopausalen Frauen betrug 65 Jahre mit einer Standardabweichung von 5,20. Die mittlere Knochendichte der prämenopausalen Frauen war mit 137,57 mg/ml (Standardabweichung 23,80) fast doppelt so hoch wie die der postmenopausalen Frauen mit 75,87 mg/ml (Standardabweichung 26,23). Bei einem $p < 0,01$ ist dieser Unterschied auch deutlich signifikant.

Beim Vergleich des Frakturstatus vor und nach der Menopause zeigte sich, dass über 30% der postmenopausalen Frauen (16 von 51) einen positiven Frakturstatus („1“) hatten, von den 20 prämenopausalen hatte keine eine Wirbelkörperfraktur („0“). Mittels Chi-Quadrat-Test konnte gezeigt werden, dass dies auch signifikant ist.

		Menopause		Gesamt
		0	1	
Fraktur WS	0	20	35	55
	1	0	16	16
Gesamt		20	51	71

$p < 0,05$

Tabelle 4.1.2

Kreuztabelle zum Vergleich des Frakturstatus vor und nach der Menopause.

Die mittels qCT gemessene Knochendichte ist ein sehr guter Marker, um zwischen post- und prämenopausalen Frauen zu unterscheiden, dabei zeigte sich in der ROC-Analyse eine Fläche von 0,948. Die mittels MRT ermittelten Knochenstrukturparameter waren nur zum Teil signifikant unterschiedlich zwischen den post- und den prämenopausalen Frauen. Die Knochenvolumenfraktion bv/tv der prämenopausalen Frauen betrug 0,32 mit einer Standardabweichung von 0,07 und die der postmenopausalen Frauen 0,34 mit einer Standardabweichung von 0,04 mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ grenzwertig signifikant unterschiedlich, aber mit einer Fläche von 0,66 in der ROC Analyse. Für die trabekuläre Dicke ergab sich ein $p < 0,01$ und ihre Werte betragen bei den prämenopausalen Frauen 0,23 mit einer Standardabweichung von 0,05 und bei den postmenopausalen Frauen 0,24 mit einer Standardabweichung von 0,02, die Fläche in der ROC-Analyse betrug 0,71. Die übrigen erhobenen Knochenstrukturparameter trabekuläre Anzahl Tr.Nu., trabekulärer Abstand Tr.Sp. und fraktaler Dimension Fr.Dm. waren bei den beiden untersuchten Frauengruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Standardfehler (a)	Asymptotische Signifikanz(b)
ALTER	1,000	0,000	0,000
Fraktur WS	0,657	0,065	0,041
QCT in mg/ml	0,052	0,024	0,000
bv/tv	0,656	0,084	0,042
TR.NU	0,622	0,080	0,113
TR.SP	0,363	0,082	0,074
TR.TH	0,705	0,076	0,008
FR.DM	0,437	0,075	0,413

Tabelle 4.1.3

ROC-Analyse bezüglich der Unterschiede zwischen prä- und postmenopausalen Frauen.

4.2 Vergleich perimenopausaler Frauen ähnlichen Alters mit und ohne Wirbelkörperfrakturen

In der zweiten Gruppe wurde unterschieden zwischen Probandinnen, die schon eine (oder mehr) Wirbelkörperfrakturen erlitten hatten und Probandinnen, bei denen keine Wirbelkörperdeckplatteneinbrüche von mindestens 20% in der Wirbelsäulenaufnahme nachgewiesen werden konnten. Jedoch wurde darauf geachtet, dass die Probandinnen ähnlichen Alters waren. Also wurde bei der Gruppenbildung zum „matching“ jeder Probandin mit einer Wirbelkörperfraktur eine Probandin ähnlichen Alters ohne Wirbelkörperfraktur zugeordnet.

#	WS1	bv/tv	Tr.Nu.	Tr.Sp.	Fr.Dm.	Tr.Th.	BMD	Alter
0	Mittelwert	0,34	1,44	0,47	1,66	0,24	85,83	62,17
	Stan.- abw.	0,05	0,14	0,10	0,04	0,02	28,57	5,80
1	Mittelwert	0,34	1,40	0,49	1,67	0,25	76,12	62,72
	Stan.- abw.	0,05	0,18	0,11	0,03	0,02	25,17	6,49
Insg.	Mittelwert	0,34	1,42	0,48	1,66	0,24	80,97	62,44
	Stan.- abw.	0,05	0,16	0,10	0,03	0,02	26,99	6,07

Tabelle 4.2.1

Vergleich der Mittelwerte der Knochenstrukturparameter perimenopausaler Frauen mit („1“) und ohne („0“) Wirbelkörperfrakturen.

Die Probandinnen dieser Gruppe (n = 36) waren im Mittel 62,4 Jahre alt mit einer Standardabweichung von 6,01. Für die beiden Untergruppen mit und ohne Wirbelkörperfrakturen ergaben sich keine signifikanten Korrelationen bezüglich der Knochenmikroarchitektur. Somit lässt sich nicht sagen, dass die Probandinnen ohne Frakturen einen signifikant besseren Knochenaufbau haben, als ähnlich alte Patientinnen mit Wirbelkörperfrakturen. Die Patientinnen mit positivem Frakturstatus hatten auch keine signifikant geringere Knochendichte (p = 0,21).

4.3 Vergleich perimenopausaler Frauen ähnlichen Alters und ähnlicher Knochendichte mit und ohne Wirbelkörperfrakturen

Die dritte Gruppe wurde ähnlich der zweiten gebildet, nur dass außer dem Alter der gematchten Probandinnen auch darauf geachtet wurde, dass sie in der qCT-Messung eine ähnliche Knochendichte aufwiesen. Also wurde jeder Probandin mit Wirbelkörperfrakturen eine frakturfreie Probandin ähnlichen Alters und ähnlicher Knochendichte zugeordnet, um diese Untersuchungsgruppe zu bilden.

Es sollte untersucht werden, ob sich gleich alte Frauen mit ähnlicher Knochendichte, von denen die Hälfte Wirbelkörperfrakturen nachgewiesen haben, bezüglich ihrer Knochenmikroarchitektur unterscheiden.

Diese Gruppe umfasste 38 Probandinnen, also 19 mit („1“) und 19 ohne („0“) Wirbelkörperfrakturen. Die Probandinnen in dieser Gruppe waren im Mittel 63,0 Jahre alt mit einer Standardabweichung von 6,15. Die Knochendichte betrug im Mittel 76,79 mg/ml mit einer Standardabweichung von 24,21.

# WS1		bv/tv	Tr.Nu.	Tr.Sp.	Tr.Th.	Fr.Dm.	BMD	Alter
0	Mittelwert	0,34	1,42	1,28	0,27	1,65	77,39	62,53
	Stan.-abw.	0,08	0,35	3,65	0,13	0,04	24,36	5,327
1	Mittelwert	0,34	1,40	0,49	0,25	1,67	76,19	63,42
	Stan.-abw.	0,05	0,18	0,10	0,02	0,03	24,70	7,003
Insg.	Mittelwert	0,34	1,41	0,88	0,26	1,66	76,79	62,97
	Stan.-abw.	0,07	0,27	2,58	0,10	0,04	24,21	6,15

Tabelle 4.3.1

Mittelwerte und Standardabweichungen in der Gruppe der nach Alter und BMD gematchten Probandinnen mit und ohne Wirbelkörperfrakturen.

Es ergaben sich keine signifikanten Korrelationen für den Frakturstatus und die Knochenmikroarchitektur. Die Probandinnen mit Wirbelkörperfrakturen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich der Knochenmikroarchitektur von den Probandinnen ohne Wirbelkörperfrakturen, auch wenn sie nach der Knochendichte gematched wurden.

4.4 Vergleich von Verlust an Knochenmasse und Knochenmikroarchitektur von 17 Patientinnen, die nach zwei Jahren zu einer Follow up – Untersuchung einbestellt wurden

Bei dieser Gruppe sollten Unterschiede der beiden Untersuchungen qCT und MRT im Verlauf gezeigt werden. Es wurde untersucht, ob die hochauflösende MRT durch die Knochenstrukturparameter bv/tv , $Tr.Nu$, $Tr.Sp$, $Tr.Th$ und $Fr.Dm$, früher Hinweise auf osteoporotische Knochenveränderungen geben kann als die herkömmliche Untersuchungsmethode der qCT zur Ermittlung der Knochendichte.

Die 17 Patientinnen der Verlaufsstudie waren im Mittel etwas jünger als das Gesamtkollektiv mit 54,29 Jahren und einer Standardabweichung von 4,01 Jahren. Zum Zeitpunkt der zweiten Messung waren sie im Mittel 56,94 Jahre alt bei einer Standardabweichung von 4,41.

Im Verlauf der 2-jährigen Studie erlitten 3 der vorher frakturfreien Patientinnen Wirbelkörperbrüche, so dass am Ende der Studie 26 von allen 126 Patientinnen einen positiven Frakturstatus hatten.

Für die mittels qCT ermittelte Knochendichte ergab sich für die erste Untersuchung ein Mittelwert von 96,64 mg/ml mit einer Standardabweichung von 21,33 mg/ml. Bei der Follow-up Untersuchung betrug die Knochendichte im Mittel 95,03 mg/ml mit einer Standardabweichung von 25,18 mg/ml. Somit war die mittlere Knochendichte in zwei Jahren zwar um 1,61 mg/ml gefallen, dies war aber nicht signifikant nachweisbar $p = 0,39$.

	Mittelwert	Standardabw.
BMD in mg/ml	96,64	21,33
BMD2 in mg/ml	95,03	25,18
bv/tv	0,34	0,03
bv/tv2	0,34	0,05
Tr.Nu.	1,49	0,1
Tr.Nu.2	1,36	0,31
Tr.Sp.	0,45	0,05
Tr.Sp.2	0,54	0,25
Tr.Th.*	0,23	0,01
Tr.Th.2*	0,26	0,04
Fr.Dm.	1,66	0,03
Fr.Dm.2	1,65	0,03

*p < 0,05

Tabelle 4.4.1

Übersicht der Mittelwerte der Knochendichte und der Knochenstrukturparameter bei Erstuntersuchung um Follow-up.

Der Ausgangswert der Knochenvolumenfraktion bv/tv betrug im Mittel 0,34 mit einer Standardabweichung von 0,03. Bei der Nachuntersuchung war dieser Wert unverändert bei 0,34 mit einer Standardabweichung von 0,05 ($r = 0,11$, $p = 0,67$). Die trabekuläre Anzahl Tr.Nu. fiel dagegen von 1,49 (Standardabweichung 0,10) auf 1,36 (Standardabweichung 0,30), aber bei einem $p = 0,43$ ($r = 0,20$) auch nicht signifikant. Auch der trabekuläre Abstand Tr.Sp. stieg von 0,45 (Standardabweichung 0,05) auf 0,54 (Standardabweichung 0,25) bei der Nachuntersuchung, jedoch korrelierten auch diese Werte nicht signifikant miteinander ($r = 0,12$, $p = 0,65$). Der fraktale Durchmesser Fr.Dm. veränderte sich leicht von einem Mittelwert der Eingangsuntersuchung von 1,66 (Standardabweichung 0,03) auf 1,65 mit einer Standardabweichung von 0,03 beim Follow-up ($r = 0,20$, $p = 0,43$).

Die trabekuläre Dicke Tr.Th. stieg signifikant von 0,23 (Standardabweichung 0,01) bei der ersten Untersuchung auf 0,26 (Standardabweichung 0,04) bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,67$ und einem Signifikanzniveau von $p = 0,003$.

5 Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie haben ergeben, dass die Messung von Knochenstrukturparametern mittels HR-MRT nicht die gleiche Aussagekraft hat, wie die Messung der Knochendichte mittels qCT, um Aussagen über das Alter, den Menopausenstatus oder Frakturstatus zu treffen. Die Tatsache, dass schon die Korrelation von Alter und Knochenstrukturparametern nicht signifikant war, sich für die Knochendichte jedoch hochsignifikante Werte ergaben, zeigt die Mängel der Methode. Wenn man also lediglich die Knochenstrukturparameter am distalen Radius einer perimenopausalen Frau misst, kann man nur bedingt Aussagen über den Zustand ihrer Knochen treffen, insbesondere über ihr Risiko eine Osteoporose zu entwickeln.

Jedoch gibt die HR-MRT Informationen über die trabekuläre Beschaffenheit des Knochens, was weder die qCT noch die DEXA vermag. Wigderowitz et al. z. B. konnten im Bereich des distalen Radius einen signifikanten Zusammenhang zwischen Strukturparametern und der biomechanischen Knochenfestigkeit *in vitro* zeigen ($r = 0,93$) (64).

Eine hohe Fragilität des Skeletts wird nicht nur durch den Verlust von Knochenmasse ausgelöst, sondern auch durch einen minderwertigen Aufbau des Knochens. Die Struktur des trabekulären Knochens repräsentiert einen Aspekt von Knocheneigenschaften, welcher die Festigkeit eines Wirbelkörpers beeinflusst, und das unabhängig von der Knochendichte (8, 32).

Einzelne Werte der Strukturparameter können signifikante Aussagen treffen. So ergaben sich niedrige, aber signifikante Korrelationen für Tr.Nu. und Tr.Sp. mit der Knochendichte. Also verändern sich diese Werte vergleichbar mit der Knochendichte, was auch in anderen Studien gezeigt wurde (24).

Aber ein Ziel dieser Studie war es ja zu prüfen, ob es möglich ist mit einer Analyse der Mikroarchitektur, Aussagen über den Zustand des Knochens zu treffen, die über die Information der Knochendichte hinaus gehen. Also unabhängig von der Aussage über den Hydroxylapatit-Gehalt, das Risiko eine osteoporotische Fraktur zu erleiden abzuschätzen.

Hierzu wurde geprüft, ob die Knochenstrukturparameter mit dem Frakturstatus korrelieren, was jedoch nicht der Fall war. Wehrli et. al. haben die DTA-Methode für die Strukturparameterberechnung verwendet und ihnen war es durchaus geglückt, zwischen Probandinnen mit und ohne Frakturen zu unterscheiden (63). Auch Newitt et al. hatten in einer Studie, in der sie 2 Gruppen postmenopausaler Frauen mit und ohne Wirbelkörper untersuchten, höhere Korrelationen zwischen den Knochenstrukturparametern bv/tv , $Tb.Nr.$, $Tr.Th.$ und $Tr.Sp.$ als mit der BMD (53). Ein Trend war bei der trabekulären Anzahl zu erkennen, aber es unterscheidet sich kein Parameter der Strukturanalyse signifikant bei den Probandinnen mit und jenen ohne Wirbelkörperfrakturen.

Im Rahmen der Suche nach anwendbaren Werten zur Beurteilung des Knochens durch die Knochenstrukturparameter wurde eine Gruppe gebildet mit dem Menopausenstatus als Unterscheidungsmerkmal. Auch Pothuau et al. untersuchten in einer Studie 39 postmenopausale Frauen mit Wirbelkörperfrakturen und 39 prämenopausale, gesunde Frauen entsprechenden Alters. Morphologische Strukturparameter aus konventionell radiographischen Bildern des Kalkaneus zeigten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Eine ROC-Analyse zeigte für die Strukturparameter eine bessere Unterscheidungsfähigkeit zwischen den beiden Gruppen als die BMD welche mittels DEXA am proximalen Femur gemessen wurde (56). Auch bei Grampp et al. war die MR-Messung die beste im Vergleich mit CT und DEXA, um zwischen postmenopausalen und prämenopausalen gesunden Frauen zu unterscheiden (16).

Bei der hier durchgeführten Studie war dies mittels HR-MRT auch nachzuvollziehen. In der nach Menopausenstatus unterteilten Gruppe können die Knochenvolumenfraktion bv/tv und die trabekuläre Dicke $Tr.Th$ signifikant zwischen prämenopausalen und postmenopausalen Frauen unterscheiden. Die Knochendichte war jedoch noch höher signifikant unterschiedlich, von einer Überlegenheit der Knochenmikroarchitekturanalyse kann man daher nicht sprechen.

Um die Analyse noch spezifischer auf die Strukturparameter auszurichten, wurden Gruppen nach anderen Merkmalen wie Frakturstatus, Alter und Knochendichte gematched.

Zuerst wurde eine Gruppe gebildet, bei der jeder Probandin mit einer oder mehreren Wirbelkörperfrakturen eine Probandin ähnlichen Alters mit negativem Frakturstatus zugeordnet wurde. In der statistischen Analyse ergaben sich für die beiden Untergruppen mit und ohne Wirbelkörperfrakturen keine signifikanten Korrelationen bezüglich der Knochenmikroarchitektur. Somit ließ sich nicht sagen, dass Probandinnen ohne Frakturen einen signifikant besseren Knochenaufbau hatten, als Probandinnen mit Wirbelkörperfrakturen ähnlichen Alters. Dies war auch bei einer Studie von Patel et al. mit 1,5 Tesla hrMRT am Calcaneus das gleiche Ergebnis, jedoch mit 3 Tesla konnte zwischen Probandinnen mit Wirbelkörperfrakturen und frakturfreien unterschieden werden (55). In einer sehr ähnlichen Studie von Link et al. war dies auch sehr erfolgreich gelungen. Es sind 24 Patientinnen mit manifester Osteoporose mit 22 gleichaltrigen gesunden Frauen gematched worden und mittels MRT an Calcaneus und Radius mit BMD-Messung mittels Wirbelsäulen-qCT verglichen worden. Sowohl die BMD, als auch alle Strukturparameter waren signifikant unterschiedlich in den beiden Gruppen (41).

Da die Probandinnen mit positivem Frakturstatus in unserer Studie auch keine signifikant geringere Knochendichte hatten, wurde dieses Merkmal in der nächsten Untersuchungsgruppe noch in das „matching“ mit einbezogen. Die Analyse wurde also noch spezifischer auf die Strukturparameter reduziert, indem jeder Probandin mit einem positiven Frakturstatus eine Probandin ähnlichen Alters und ähnlicher Knochendichte, jedoch ohne Wirbelkörperfraktur zugeordnet wurde. In dieser Gruppe konnten aber auch keine signifikanten Unterschiede in der Mikroarchitektur der Probandinnen mit Wirbelkörperfrakturen und den frakturfreien festgestellt werden. In in vitro Studien konnte gezeigt werden, dass die Knochenstrukturparameteranalyse mittels hr-MRT zuverlässig die Knochenfestigkeit vorhersagen können und zwar deutlich besser als die alleinige Knochendichtemessung (7), am besten jedoch in Kombination mit der Knochendichtemessung (40). In einer Studie, welche mittels hr-pQCT die Knochenstruktur von Frauen mit identischer BMD untersucht hat, konnten signifikante Unterschiede bei Frauen mit und ohne osteoporotischen Frakturen gesehen werden (29).

In der Hoffnung, dass die Knochenstrukturparameter im Verlauf eine genauere Aussage über Veränderungen des Knochens treffen können, als die

Knochendichte, wurde nach Ablauf von 2 Jahren eine follow-up Untersuchung durchgeführt. Bell et al. konnten mit der DEXA-Methode einen signifikanten Abfall ($p < 0,001$) der Knochendichte um $0,004 \text{ g/cm}^2$ nach einem Jahr feststellen (6). Bei den Ergebnissen unserer Studie war dieser Verlauf nicht reproduzierbar. Die Untersuchungen mit der HR-MRT zeigten, dass lediglich die trabekuläre Dicke signifikant um $0,03 \text{ mm}$ anstieg. Sie scheint zwar somit der sensitivste Marker für Veränderungen des Knochenaufbaus um die Menopause, also auch sensitiver als die Knochendichte, aber ein Anstieg der trabekulären Dicke im Verlauf ist nicht einleuchtend. Es muss davon ausgegangen werden, dass Artefakte gemessen wurden, was unter anderem dadurch zu erklären ist, dass bei einer von uns gemessenen mittleren Tr.Th. von $0,24 \text{ mm}$ die Ortsauflösung des verwendeten $1,5 \text{ T}$ Scanneres mit einer Voxelgröße von $0,2 \times 0,2 \times 0,5 \text{ mm}^3$ nur sehr knapp ist. In Studien im Vergleich mit qCT haben sich praktisch auch keine signifikanten Korrelationen für die trabekuläre Dicke gezeigt, oder in einer Studie von Newitt et al. konnte im Gegenteil gezeigt werden, dass die trabekuläre Dicke bei Frauen mit Osteoporose signifikant geringer war als bei gesunden Frauen (53). Die Verläufe anderer Parameter, wie Tr.Nu., Tr.Sp. und Fr.Dm. entsprachen zwar den Erwartungen, konnten dann aber in der Signifikanzprüfung nicht bestehen.

In anderen Studien konnte dies besser gezeigt werden, denn für Verlaufsanalysen scheinen die Strukturparameter gut zu funktionieren. So werden zum Beispiel Knochenstrukturanalysen auch bei manifester Osteoporose unter Therapie durchgeführt, denn es verändern sich zuerst die Knochenstrukturparameter, so dass man einen Therapieerfolg feststellen kann (4, 14, 18, 30, 57). In einer Studie von Greenspan et al. z.B. wurde unter einer Bisphosphonattherapie mit 35 mg Risedronat wöchentlich nach 12 Monaten ein MRT des Handgelenks und ein CT der Wirbelsäule durchgeführt. Es veränderten sich nur die Knochenstrukturparameter aus dem MRT signifikant, die BMD blieb unverändert. Somit rechtfertigten sie den Einsatz der MRT in der Überwachung von Osteoporosepatientinnen unter Therapie (17). Folkesson et al. zeigten, dass zu Verlaufsbeobachtungen auch die Standard hr-pQCT der Knochenstrukturanalyse mit HR-MRT unterlegen ist (14). Dies mag daran liegen, dass derzeit noch nicht der optimale Bereich im Knochen für die hr-pQCT gefunden wurde (50).

Viele Studien zeigten, dass man mit der Strukturanalyse mehr Aussagen über die Beschaffenheit der Knochen treffen kann, diese aber nicht die Knochendichtemessung ersetzen, sondern meist eine Kombination der beiden Methoden zu den besten Resultaten führte (2, 4, 18, 26, 33, 36, 39, 44, 55). Auch die Strukturanalyse durch die neue HR-pQCT scheint nur teilweise unabhängig von der Knochendichtemessung sinnvoll (33, 60). Die Kombination von Knochendichtemessung und Knochenstrukturmessung verspricht die besten Ergebnisse in der Osteoporosedagnostik.

5.1 Schlussfolgerung

Die verschiedenen Strukturanalysetechniken des Knochens liefern Informationen, die versprechen, unser Verständnis der Pathophysiologie von skelettaler Fragilität zu verbessern. Derzeit ist die Messmethode mittels HR-MRT, wie in unserer Studie durchgeführt wohl noch nicht ausgereift und kann daher als alleinige Methode in der Osteoporosedagnostik nicht sinnvoll eingesetzt werden. Wenn man es schafft, die Fehlerquellen der Methode, wie zum Beispiel die Bewegungsartefakte zu beseitigen, würde man in Kombination mit der Knochendichtemessung noch zusätzliche Informationen über den Knochen gewinnen können.

Der Zeitraum von 2 Jahren scheint zu kurz für eine Follow – up – Untersuchung der Knochenmikroarchitektur mittels HR-MRT des Handgelenks bei perimenopausalen Frauen. Die Messgenauigkeit der Methode war nicht zu unterscheiden von einer Veränderung der Knochenstruktur in zwei Jahren.

Zusammenfassend brachte die Analyse der Knochenstrukturparameter mittels hochauflösender MRT gegenüber der Knochendichtemessung mittels qCT zur Früherkennung einer Osteoporose keinen Vorteil. Unsere Methodik war nicht in der Lage valide Aussagen zu treffen. Da dies in vitro allerdings in diversen Studien gelang, kann man erwarten, dass mit Verbesserungen der Methode in vivo, die Osteoporosedagnostik an sich verbessert werden kann. Als Angriffspunkte könnte man die Dinge, welche in der in vitro-Messung unterschiedlich sind nehmen, so gibt es in der in vitro Analyse z. B. keine Bewegungsartefakte.

6 Zusammenfassung

Ziel: In dieser Forschungsarbeit sollte geprüft werden, ob man mittels hochauflösender MRT eine Chance hat, bessere Aussagen über die Beschaffenheit von trabekulärem Knochen perimenopausaler Frauen zu treffen, als nur mit der Knochendichtemessung mittels qCT.

Material und Methoden: Untersucht wurden 126 Frauen, von denen 20 als prämenopausal, 51 als postmenopausal und 55 als perimenopausal eingestuft wurden. Die Probandinnen waren im Mittel 57 Jahre alt mit einer Spannweite von 38 Jahren. Zu Beginn der Studie hatten 23 Probandinnen einen positiven Wirbelkörperfrakturstatus, nach 2 Jahren beim Follow-up waren es 26. Alle Aufnahmen wurden mittels MRT (1,5 Tesla) erstellt. Es wurden die Knochenstrukturparameter app. bv/tv, Tr.Th., Tr.Nr., Fr.Dm. und Tr.Sp. berechnet. Wirbelkörperfrakturen der Probandinnen wurden anhand der Wirbelsäulenübersichtsaufnahme oder des „scout views“ der Wirbelsäulen - CTs klassifiziert. Die BMD wurde auch anhand der qCT ermittelt.

Ergebnisse: Hohe Korrelationen ergaben sich für die BMD mit Alter und Frakturstatus; die BMD korreliert auch signifikant mit den Knochenstrukturparametern bv/tv, Tr.Nr. und Tr.Sp.. Keine der berechneten Strukturparameter korrelierten signifikant mit Alter oder Frakturstatus. Im Vergleich von post- und prämenopausalen Frauen unterschied sich die Knochendichte signifikant, bei den Strukturparametern sind nur bv/tv und Tr.Th. grenzwertig signifikant. In Untergruppenanalysen wurde noch spezifischer nach Unterschieden der BMD und der Strukturparameter gesucht, aber es wurden keine signifikanten Korrelationen nachgewiesen.

Schlussfolgerung: Es konnte kein Vorteil durch Messung der Knochenstrukturparameter mit hr-MRT zur Beschreibung der Beschaffenheit von trabekulärem Knochen gegenüber der Bestimmung der Knochendichte mit qCT in der Analyse von trabekulärem Knochen perimenopausaler Frauen nachgewiesen werden. Die Knochenstrukturparameter geben Informationen über den Aufbau des Knochens, aber in der statistischen Analyse bestehen sie meist nicht in der Signifikanzprüfung. Außerdem erscheinen 2 Jahre zu kurz für ein Follow-up.

7 Literaturverzeichnis

1. Adams JE. Single and dual energy X-ray absorptiometry. *Eur Radiol* 1997; 7:20-31.
2. Banerjee S, Choudhury S, Han ET, Brau AC, Morze CV, Vigneron DB, Majumdar. Autocalibrating parallel imaging of in vivo trabecular bone microarchitecture at 3 Tesla. *Magn Reson Med* 2006; 56:1075-1084.
3. Bauer J. Computergestützte Strukturanalyse des trabekulären Knochens in der Osteoporosedagnostik anhand hochauflösender computertomographischer Schnittbilder der Wirbelsäule. 2004.
4. Bauer JS, Link TM. Advances in osteoporosis imaging. *Eur J Radiol* 2009; 71:440-449.
5. Baum E PK. Primäre Osteoporose und leitliniengerechte Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl* 2008.
6. Bell KJ, Hayen A, Macaskill P, Les Irwig, Jonathan C Craig, Kristine Ensrud, Douglas C Bauer. Value of routine monitoring of bone mineral density after starting bisphosphonate treatment: secondary analysis of trial data. *BMJ* 2009; 338:b2266.
7. Boehm HF, Raeth C, Monetti RA, Mueller D, Newitt D, Majumdar S, Rummeny E, Morfill G, Link TM. Local 3D scaling properties for the analysis of trabecular bone extracted from high-resolution magnetic resonance imaging of human trabecular bone: comparison with bone mineral density in the prediction of biomechanical strength in vitro. *Invest Radiol* 2003; 38:269-280.
8. Bouxsein ML, Seeman E. Quantifying the material and structural determinants of bone strength. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23:741-753.
9. Chevalier F, Laval-Jeantet AM, Laval-Jeantet M, Bergot C. CT image analysis of the vertebral trabecular network in vivo. *Calcif Tissue Int* 1992; 51:8-13.
10. Chung HW, Wehrli FW, Williams JL, Kugelmass SD, Wehrli SL. Quantitative analysis of trabecular microstructure by 400 MHz nuclear magnetic resonance imaging. *J Bone Miner Res* 1995; 10:803-811.
11. Chung HW, Wehrli FW, Williams JL, Wehrli SL. Three-dimensional nuclear magnetic resonance microimaging of trabecular bone. *J Bone Miner Res* 1995; 10:1452-1461.
12. Cohen A, Dempster DW, Muller R, Guo XE, Nickolas TL, Liu XS, Zhang XA, Wirth AJ, von Lenthe GH, Kohler T, MacMahon DJ, Zhou H, Rubin MR, Bilezikian JP, Lappe JM, Recker RR, Shane E. Assessment of trabecular and cortical architecture and mechanical competence of bone by high-resolution peripheral computed tomography: comparison with transiliac bone biopsy. *Osteoporos Int* 2010; 21:263-273.
13. Dougherty G, Henebry GM. Lacunarity analysis of spatial pattern in CT images of vertebral trabecular bone for assessing osteoporosis. *Med Eng Phys* 2002; 24:129-138.
14. Folkesson J, Goldenstein J, Carballido-Gamio J, et al. Longitudinal evaluation of the effects of alendronate on MRI bone microarchitecture in postmenopausal osteopenic women. *Bone* 2011; 48:611-621.

15. Genant K JM, Kuijk van C. Vertebral fracture in osteoporosis. San Francisco: Radiology Research and Education Foundation 1995.
16. Grampp S, Majumdar S, Jergas M, Newitt D, Lang P, Genant HK. Distal radius: in vivo assessment with quantitative MR imaging, peripheral quantitative CT, and dual X-ray absorptiometry. *Radiology* 1996; 198:213-218.
17. Greenspan SL, Perera S, Recker R, Wagner JM, Greeley P, Gomberg BR, Seaman P, Lreerkoper M. Changes in trabecular microarchitecture in postmenopausal women on bisphosphonate therapy. *Bone* 2010; 46:1006-1010.
18. Griffith JF, Genant HK. Bone mass and architecture determination: state of the art. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22:737-764.
19. Gundersen HJ, Jensen TB, Osterby R. Distribution of membrane thickness determined by lineal analysis. *J Microsc* 1978; 113:27-43.
20. Gutsche L. "Erst Rheuma - dann Osteoporose" Knochenschwund - Vorbeugung und Therapie. Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V. 2008.
21. Häussler B GH, Mangiapane S, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D. . Versorgung von Osteoporose-Patienten in Deutschland: Ergebnisse der BoneEVA-Studie. *Dtsch Ärztl* 2006 2006.
22. Hayes WC, Piazza SJ, Zysset PK. Biomechanics of fracture risk prediction of the hip and spine by quantitative computed tomography. *Radiol Clin North Am* 1991; 29:1-18.
23. Hipp JA, Jansujwicz A, Simmons CA, Snyder BD. Trabecular bone morphology from micro-magnetic resonance imaging. *J Bone Miner Res* 1996; 11:286-297.
24. Issever AS, Link TM, Newitt D, Munoz T, Majumdar S. Interrelationships between 3-T-MRI-derived cortical and trabecular bone structure parameters and quantitative-computed-tomography-derived bone mineral density. *Magn Reson Imaging* 2010; 28:1299-1305.
25. 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; 9:1395-1406.
26. Ito M. Recent progress in bone imaging for osteoporosis research. *J Bone Miner Metab* 2011; 29:131-140.
27. 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; 23:163-169.
28. Ito M, Ohki M, Hayashi K, Yamada M, Uetani M, Nakamura T. Trabecular texture analysis of CT images in the relationship with spinal fracture. *Radiology* 1995; 194:55-59.
29. Kazakia GJ, Burghardt AJ, Link TM, Majumdar S. Variations in morphological and biomechanical indices at the distal radius in subjects with identical BMD. *J Biomech* 2011; 44:257-266.
30. Khider M, Taleb-Ahmed A, Dubois P, Haddad B. Classification of trabecular bone texture from MRI and CT scan images by multi resolution analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007; 2007:5589-5592.

31. Konermann W, Stubbe F, Link T, Meier N. Axial compressive strength of thoraco-lumbar vertebrae--an experimental biomechanical study. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1999; 137:223-231.
32. Krebs A, Graeff C, Frieling I, Kurz B, Timm W, Engelke K, Glüer CC. High resolution computed tomography of the vertebrae yields accurate information on trabecular distances if processed by 3D fuzzy segmentation approaches. *Bone* 2009; 44:145-152.
33. Krug R, Burghardt AJ, Majumdar S, Link TM. High-resolution imaging techniques for the assessment of osteoporosis. *Radiol Clin North Am* 2010; 48:601-621.
34. Lachmann E, Whelan M. The roentgen diagnosis of osteoporosis and its limitations. *Radiology* 26 1936; 165-177.
35. Lin JC, Amling M, Newitt DC, Selby K, Srivastav SK, Delling G, Genant HK, Majumdar S. Heterogeneity of trabecular bone structure in the calcaneus using magnetic resonance imaging. *Osteoporos Int* 1998; 8:16-24.
36. Link TM, Lin JC, Newitt D, Meier N, Waldt S, Majumdar S. Computer-assisted structure analysis of trabecular bone in the diagnosis of osteoporosis. *Radiologe* 1998; 38:853-859.
37. 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; 13:1175-1182.
38. 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; 13:122-132.
39. Link TM, Saborowski, Kisters K, Kempkes M, Kosch M, Newitt D, Lu Y, Waldt S, Majumdar. Changes in calcaneal trabecular bone structure assessed with high-resolution MR imaging in patients with kidney transplantation. *Osteoporos Int* 2002; 13:119-129.
40. Link TM, Vieth V, Langenberg R, et al. Structure analysis of high resolution magnetic resonance imaging of the proximal femur: in vitro correlation with biomechanical strength and BMD. *Calcif Tissue Int* 2003; 72:156-165.
41. Link TM, Vieth V, Matheis J, Langenberg R, Meier N, Lotter A, Newitt D, Majumdar S. Bone structure of the distal radius and the calcaneus vs BMD of the spine and proximal femur in the prediction of osteoporotic spine fractures. *Eur Radiol* 2002; 12:401-408.
42. 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; 13:663-671.
43. Majumdar S, Genant HK, Grampp S, Newitt DC, Truong VH, Lin JC, 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.
44. Majumdar S, Link TM, Augat P, Lin JC, Newitt D, Lane NE, Genant HK. Trabecular bone architecture in the distal radius using magnetic resonance imaging in subjects with fractures of the proximal femur. *Magnetic Resonance Science Center and Osteoporosis and Arthritis Research Group. Osteoporos Int* 1999; 10:231-239.

45. Majumdar S, Link TM, Millard J, Lin JC, Augat P, Newitt D, Lane N, Genant HK. In vivo assessment of trabecular bone structure using fractal analysis of distal radius radiographs. *Med Phys* 2000; 27:2594-2599.
46. Majumdar S, Newitt D, Mathur A, Osman D, Gies A, Chiu E, Lotz J, Kinney J, Genant HK. 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.
47. MEDES.
http://www.medes.fr/home_en/clinical_research/space_clinic/facilities/xtramect.html. Institute of space medicine and physiology letzter Zugriff 3.5.2011.
48. MEDES.
http://www.Medes.fr/home_en/health_applications/osteoporosis/adoq_project.html Institute of space medicine and physiology letzter Zugriff 3.5.2011.
49. Mohr ea. Quantitativer Ultraschall. *Journal für Mineralstoffwechsel* 2002; 9 (4):32-35.
50. Mueller TL, Christen D, Sandercott S, Boyd S, van Rietbergen B, Eckstein F, Lochmueller E, Mueller R. Computational finite element bone mechanics accurately predicts mechanical competence in the human radius of an elderly population. *Bone*; 48:1232-1238.
51. Müller D. Die 3-D basierte Skalierungsindexmethode - Ein neuen Strukturmaß zur Analyse der trabekulären Knochenarchitektur mittels hochauflösender Magnetresonanztomographie. Promotionsarbeit, Technische Universität München 2004.
52. 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; 18:215-220.
53. Newitt DC, Majumdar S, van Rietbergen B, von Ingerlsleben G, 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; 13:6-17.
54. Ouyang X, Selby K, Lang P, Engelke K, Klifa C, Fan B, Zucconi F, Hottya G, Chen M, Majumdar S, Genant HK. High resolution magnetic resonance imaging of the calcaneus: age-related changes in trabecular structure and comparison with dual X-ray absorptiometry measurements. *Calcif Tissue Int* 1997; 60:139-147.
55. Patel PV, Eckstein F, Carballido-Gamio J, Phan C, Matsuura M, Lochmüller EM, Majumdar S, Link TM. Fuzzy logic structure analysis of trabecular bone of the calcaneus to estimate proximal femur fracture load and discriminate subjects with and without vertebral fractures using high-resolution magnetic resonance imaging at 1.5 T and 3 T. *Calcif Tissue Int* 2007; 81:294-304.
56. Pothuaud L, Lespessailles E, Harba R, Jennane R, Royant V, Eynard E, Benhamou CL. Fractal analysis of trabecular bone texture on radiographs: discriminant value in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1998; 8:618-625.
57. Pothuaud L, Newitt DC, Lu Y, MacDonald B, Majumdar S. In vivo application of 3D-line skeleton graph analysis (LSGA) technique with high-

- resolution magnetic resonance imaging of trabecular bone structure. *Osteoporos Int* 2004; 15:411-419.
58. Schulman J. Development of Methods for Quality Assurance and Analysis of Density Measurements of Implant and Bone Structures in μ CT. Hannover, Tierärztliche Hochschule, Dissertation 2010; urn:nbn:de:gbv:95-98581.
 59. Serra J. Image analysis and mathematical morphology. London, Academic Press 1988.
 60. Sornay-Rendu E, Boutroy S, Munoz F, Delmas PD. Alterations of cortical and trabecular architecture are associated with fractures in postmenopausal women, partially independent of decreased BMD measured by DXA: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2007; 22:425-433.
 61. Sornay-Rendu E, Cabrera-Bravo JL, Boutroy S, Munoz F, Delmas PD. Severity of vertebral fractures is associated with alterations of cortical architecture in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2009; 24:737-743.
 62. 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* 1999; 171:136-142.
 63. Wehrli FW, Gomberg BR, Saha PK, Song HK, Hwang SN, Snyder PJ. Digital topological analysis of in vivo magnetic resonance microimages of trabecular bone reveals structural implications of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001; 16:1520-1531.
 64. Wigderowitz CA, Paterson CR, Dashti H, McGurty D, Rowley DI. Prediction of bone strength from cancellous structure of the distal radius: can we improve on DXA? *Osteoporos Int* 2000; 11:840-846.

8 Anhang

8.1 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 3-1: Links: Laterale Übersichtsaufnahme der Lendenwirbelsäule aus der qCT („scout-view“) mit osteoporotischer Fraktur von LWK 1 (SFI-Grad 2). Rechts: Laterale konventionell-radiographische Aufnahme der Lendenwirbelsäule mit osteoporotischer Fraktur von LWK 1 (SFI-Grad 2)(51).
- Abb. 3-2: „qCT-Bild mit „Pacman“-ROI zur Bestimmung der volumetrischen Knochenmineraldichte eines Lendenwirbelkörpers (51).
- Abb. 3-3: Prinzip des angewendeten Segmentierungsalgorithmus (Bereichswachstumsverfahren) (51).
- Abb. 3-4: Axiales hochauflösendes MR-tomographisches Bild des distalen Radius mit eingezeichnetem Segmentierungsergebnis („ROI“)(51).

8.2 Tabellenverzeichnis

- Tab. 4.0.1. Übersicht der univariaten Statistik des Probandinnenalters.
- Tab. 4.0.2. Übersicht der univariaten Statistik der mittels qCT gemessenen Knochendichte aller Probandinnen
- Tab. 4.0.3. Übersicht der univariaten Statistik der mittels HR-MRT gemessenen Knochenstrukturparameter aller Probandinnen.
- Tab. 4.0.4. Übersicht über die Korrelationen von Alter, Frakturstatus und Knochendichte aller Probandinnen bei der Erstuntersuchung und beim Follow-up.

- Tab. 4.0.5. Übersicht über die Korrelationen von Alter, Frakturstatus und Knochendichte aller Probandinnen mit den Knochenstrukturparametern.
- Tab. 4.1.1. Vergleich der Mittelwerte der Knochenstrukturparameter, Knochendichte und des Alters der Probandinnen vor („0“) und nach der Menopause („1“).
- Tab. 4.1.2. Kreuztabelle zum Vergleich des Frakturstatus´ vor und nach der Menopause.
- Tab. 4.1.3. ROC-Analyse der prä- und postmenopausalen Frauen.
- Tab. 4.2.1. Vergleich der Mittelwerte der Knochenstrukturparameter perimenopausaler Frauen mit und ohne Wirbelkörperfrakturen.
- Tab. 4.3.1. Mittelwerte und Standardabweichungen in der Gruppe der nach Alter und BMD gematchten Probandinnen mit und ohne Wirbelkörperfrakturen.
- Tab. 4.4.1. Übersicht der Mittelwerte der Knochendichte und der Knochenstrukturparameter bei Erstuntersuchung um Follow-up.

8.3 Lebenslauf

Henrik Erling Höhn

Klenzestr. 45, 80469 München, geboren am 19.07.1982 in Karlsruhe, ledig

Tel (089) 44133832, mobil: 0179 2119510, E-mail: henrikhohn@web.de

Schulbildung

1988 – 1992 Grundschule Im sonnigen Winkel, Stuttgart
 1992 – 2001 Eberhard - Ludwigs - Gymnasium, Stuttgart

Wehrdienst

2001 – 2002 Grundwehrdienst im Gebirgsjägerbataillon 232,
 Berchtesgaden

Studium

2002 – 2004 Humanmedizin (Vorklinik), LMU München
 2004 – 2009 Humanmedizin (Klinik), TU München

Famulaturen und Praktika

September 2004 Kreiskrankenhaus Plochingen, Innere Medizin
 März 2005 St. Olavs Hospital Trondheim (Norwegen), Gefäßchirurgie
 September 2005 Kreiskrankenhaus Plochingen, Chirurgie
 März 2006 Universitätsklinikum Charité Berlin, Orthopädie
 März 2007 Praxis Dr. Schnetzer, Anger, Allgemeinmedizin

Praktisches Jahr, August 2007 - Juli 2008

1. Terial, Chirurgie: Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona (Spanien)
 - Kolorektalchirurgie und Gastroösophagealchirurgie
2. Terial, Innere Medizin: Klinikum rechts der Isar, Universitätsklinikum der Technischen Universität, München
 - Hämatoonkologie und Kardiologie

3. Terial, Wahlfach Gynäkologie: Klinikum rechts der Isar, Universitätsklinikum der Technischen Universität, München

- Rotation durch alle Stationen der Gynäkologie und Geburtshilfe

Arbeitserfahrung

Seit September 2009 Assistenzarzt in der Facharztausbildung für Gynäkologie und Geburtshilfe am Klinikum Großhadern der Ludwig - Maximilian - Universität München

- September 2009 – Januar 2011: Operative Allgemeinstation

- Januar 2011 – Januar 2012: Chemotagesstation/Frauenpoliklinik

- Januar 2012 – dato: Geburtshilfe

Sprachkenntnisse

Norwegisch: Muttersprache

Englisch, Spanisch: fließend

Französisch: Grundkenntnisse

8.4 Danksagung

Ich möchte mich bei dem Leiter des Instituts für diagnostische Radiologie des Klinikums rechts der Isar, Univ.-Prof. Dr. E. Rummeny bedanken, der es mir ermöglicht hat, an seinem Institut zu forschen und diese Dissertationsarbeit zu erstellen.

Bei Frau PD Dr. Simone Waldt, für die Prüfung meiner Dissertation und Hilfe bei der Fertigstellung.

Bei meinen Betreuern:

Dr. Dirk Müller, der diese Arbeit ins Leben gerufen hat und mir Schritt für Schritt erklärt hat, wie ich die Forschungs- und auch die Schreibearbeit anzugehen habe und wichtige Anregungen und Verbesserungen zu meiner Arbeit gegeben hat.

Dr. Jan Bauer, der mir mit viel Geduld die Erhebung der Daten erklärt hat und bei Schwierigkeiten am „Forschungs-PC“ und jeglichen anderen Problemen sofort zur Stelle war und für die Hilfe bei der Literaturrecherche und Fertigstellung dieser Arbeit.

Frau PD Dr. Seifert-Klauss, der Kontaktperson zur Gynäkologie, für die Hilfe bei der Patientenaquirierung und Organisation.

Bei den MRTAs im „MR unter der Augenklinik“, für die Hilfe bei der Terminplanung und den Messungen der Patientinnen.

Bei Dr. Thomas Baum und Bernhard Haller für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Bei allen Probandinnen, die sich für unsere Forschungszwecke zur Verfügung gestellt haben - ihnen gebührt der größte Dank!

Und ich möchte vor allen meinen Eltern, Dres. Berit und Dieter Höhn danken, die mich bei meiner medizinischen Karriere immer von Herzen unterstützen. Ihnen (und Billy und Silly) widme ich diese Promotionsarbeit.