

Technische Universität München

Fakultät für Medizin

Atlas-basierte Osteoporose-Diagnostik mit
quantitativer Computertomographie

Eva-Maria Alarcón

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende/-r der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Jan St. Kirschke

2. apl. Prof. Dr. Rainer Burgkart

Die Dissertation wurde am 11.02.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 06.10.2020 angenommen.

1	Grundlagen	1
1.1	Osteoporose	1
1.1.1	Definition der Osteoporose	1
1.1.2	Knochenbiologie und Pathophysiologie der Osteoporose	1
1.1.3	Epidemiologie der Osteoporose und deren Folgen, sozioökonomische Relevanz	3
1.1.4	Insuffizienzfrakturen.....	3
1.1.4.1	Insuffizienzfrakturen in Bezug auf das Geschlecht.....	4
1.1.4.2	Insuffizienzfrakturen in Bezug auf die Ethnie	6
1.1.5	Risikofaktoren für Osteoporose.....	6
1.1.6	Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®).....	8
1.1.7	Prävention gegen Osteoporose	8
1.1.8	Screening der Osteoporose	9
1.2	Methoden zur Beurteilung der Knochendichte	9
1.2.1	DXA	9
1.2.2	Trabecular Bone Score	11
1.2.3	CT-basierte Verfahren	12
1.2.3.1	Quantitative Computertomographie (QCT)	12
1.2.3.2	Hochauflösende periphere quantitative Computertomographie (HR-pQCT)	14
1.2.3.3	Mikro-Computertomographie (μ CT)	15
1.2.3.4	Multidetektor-Computertomographie (MDCT), opportunistische QCT	15
1.2.4	Magnetresonanztomographie (MRT)	17
1.2.5	Quantitativer Ultraschall (QUS).....	18
1.2.6	Projektionsradiographie	19
1.3	Einleitung	19
1.4	Zielsetzung	20
2	Material und Methoden	21
2.1	Patientenauswahl und MDCT-Bildgebung	21
2.1.1	Patientenkollektiv.....	21
2.1.2	Subgruppen und Zielkriterien.....	23
2.2	Automatische Wirbelkörperidentifikation und -segmentierung	23

2.3	Computergestütztes Referenzmodell	24
2.4	Generierung eines voxelbasierten empirischen Wirbelsäulenmodells	25
2.5	Analysen bezogen auf die Heterogenität des Knochens	26
2.6	Statistische Analysen/Methoden	27
3	Ergebnisse	29
3.1	Globaler Vergleich	29
3.2	Voxelbasierter Vergleich	30
3.3	Vergleiche bezogen auf die Heterogenität im Knochen	32
4	Diskussion	52
5	Zusammenfassung	57
6	Literaturverzeichnis	60
7	Anhang	72
	Abbildungsverzeichnis	72
	Tabellenverzeichnis	73
8	Danksagung	74

Abkürzungsverzeichnis

A	anterior
ADR	affected density regions, signifikant betroffene Dichtebereiche
BEST	Bone Evaluation Study
BMD	bone mineral density, Knochenmineraldichte
BMI	Body-Mass-Index
BUA	Breitband-Ultraschallabschwächung
BWK	Brustwirbelkörper
BWS	Brustwirbelsäule
bzw.	beziehungsweise
C	Core, Zentralregion
CRPS	komplexes regionales Schmerzsyndrom
CT	Computertomographie
CTDI _{vol}	volume computed tomography dose index, Volumen-CT-Dosisindex
DVO	Dachverband der deutschsprachigen wissenschaftlichen Gesellschaften für Osteologie
DXA	dual-energy X-ray absorptiometry, Dual-Röntgen-Absorptiometrie
d. h.	das heißt
ED	effektive Dosis
EPOS	European Prospective Osteoporosis Study
EVOS	European Vertebral Osteoporosis Study
FRAX®	Fracture Risk Assessment Tool
g/cm ²	Gramm pro Quadratzentimeter
HA	Hydroxylapatit
HR-pQCT	hochauflösende periphere quantitative Computertomographie
HU	Hounsfield-Einheiten
I	inferior
IL	Interleukin
keV	Kiloelektronenvolt
kV	Kilovolt
K ₂ HPO ₄	Dikaliumhydrogenphosphat

L	Lendenwirbel
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
mA	Milliampere
mAs	Milliamperesekunde
MDCT	Multidetektor-Computertomographie
MDT	minimum deformation template
mg	Milligramm
mg/cm ²	Milligramm pro Quadratcentimeter
mg/cm ³	Milligramm pro Kubikcentimeter
mg/d	Milligramm pro Tag
mgHA/cm ³	Milligramm Hydroxylapatit pro Kubikcentimeter
mGy	Milligray
MHz	Megahertz
mm	Millimeter
MR, MRT	Magnetresonanz, Magnetresonanztomographie
mSv	Millisievert
mU/l	Milli-Units pro Liter
P	posterior
PA, p. a.	posterior-anterior
PACS	Picture Archiving and Communication System, Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem
pQCT	periphere quantitative Computertomographie
QCT	quantitative Computertomographie
QUS	quantitativer Ultraschall
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
RFM	Referenzmodell
ROI	Region of Interest
S	superior
SD	standard deviation, Standardabweichung
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis
SOS	speed of sound, Schallgeschwindigkeit
SPM	statistisches parametrisches Mapping
SQ	semiquantitativ

SWK	Sakralwirbelkörper
TBS	Trabecular Bone Score
T, Th	Brustwirbel
TNF	Tumornekrosefaktor
T1w	T1-Gewichtung (MRT-Sequenz)
v. a.	vor allem
VBM	voxelbasierte Morphometrie
vBMD	volumetrische Knochenmineraldichte
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
z. B.	zum Beispiel
μ CT	Mikro-Computertomographie
μ m	Mikrometer
μ Sv	Mikrosievert
2D	zweidimensional
3D	dreidimensional

1 Grundlagen

1.1 Osteoporose

1.1.1 Definition der Osteoporose

Nach Definition der WHO ist Osteoporose eine Erkrankung des Skelettsystems, die mit einem Verlust bzw. einer Verminderung von Knochensubstanz und Knochenstruktur einhergeht und zu einer erhöhten Anfälligkeit für Knochenbrüche führt (WHO 1994).

Eine Klassifizierung der Osteoporose auf der Grundlage der Knochenmineraldichte (BMD) wurde 1994 von der Weltgesundheitsorganisation vorgeschlagen. Der bei Patienten gemessene Knochendichtewert wird durch die Anzahl von Standardabweichungen, die vom Mittelwert der Knochendichte junger Erwachsener abweichen, ausgedrückt. Man spricht im Allgemeinen von T-Scores oder T-Werten.

Nach dieser Definition ist Osteoporose durch einen BMD-T-Score kleiner oder gleich $-2,5$ definiert, das heißt 2,5 oder mehr Standardabweichungen (SD) unter dem Mittelwert bei gesunden jungen Erwachsenen. Osteopenie ist definiert als T-Score zwischen -1 und $-2,5$ und eine normale BMD als ein T-Wert höher als -1 (WHO 1994).

1.1.2 Knochenbiologie und Pathophysiologie der Osteoporose

Knochen besteht aus einer anorganischen und einer organischen Phase: 60% anorganisch, 30% organisch, 10% Wasser (Gong et al. 1964). Die anorganische Phase besteht aus Hydroxylapatit ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$), einem natürlich vorkommenden Calciumphosphat. Die organische Phase besteht zu 98% aus Kollagen Typ I sowie einer Vielzahl nichtkollagener Proteine wie z.B. Osteocalcin. Im Falle der Osteoporose sind beide Phasen gleichermaßen betroffen.

Man unterscheidet kortikalen von trabekulärem Knochen. Trabekulärer Knochen wird prinzipiell im Achsenskelett und in der Metaphyse sowie Epiphyse langer Röhrenknochen gefunden. Er hat eine Dicke von 50 bis 300 μm und ist metabolisch aktiver als kortikaler Knochen. Kortikaler Knochen ist dicker als trabekulärer Knochen

und misst zwischen 100 und 500 μm und hat v.a. mechanische Aufgaben (Felsenberg 2001).

Durch die starke Bindung der Apatitkristalle an die Kollagenfasern wird der Knochen hochbelastbar, fest, aber gleichzeitig auch flexibel. Hydroxylapatit bewirkt, dass der Knochen druckfest und steif ist, das Kollagen führt zur Zugfestigkeit. Der zelluläre Mechanismus für diese Anpassung heißt Modeling (Knochenaufbau) und Remodeling (Knochenumbau) (Hadjidakis und Androulakis 2006). Dabei sind Osteoklasten für die Knochenresorption zuständig, während Osteoblasten neue, noch unmineralisierte Knochenmatrix aufbauen, welche anschließend durch ihren Einfluss mineralisiert wird. Eine Vielzahl von Mechanismen kontrolliert das Gleichgewicht zwischen Knochenresorption und -formation. Durch Dysbalancen dieser Kontrollfaktoren kommt es zu einem vermehrten Abbau bzw. verminderten Aufbau des Knochens und konsekutiv zum Verlust der Gesamtknochenmasse („peak bone mass“). Neben bestimmten Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Lebensstil, Body-Mass-Index (BMI) und positiver Familienanamnese spielt die maximale Knochendichte eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Osteoporose. Knochenverlust tritt auf zellulärer Ebene auf, durch ein gestörtes Gleichgewicht zwischen der Aktivität von Osteoklasten und Osteoblasten. Alters- und menopauseassoziiertes Knochenverlust ist bei der Entwicklung der Osteoporose der klar dominierende pathogenetische Faktor. Die Mikroumgebung des Knochens wird stark durch die Geschlechtshormone beeinflusst (Riggs et al. 1969). Bei prämenopausalen Frauen unterdrückt der Östrogenspiegel die Entwicklung und Aktivierung von Osteoklasten, um einen ausgewogenen Knochenumbau sicherzustellen. Bei postmenopausaler Osteoporose kommt es durch einen Östrogenmangel zur Entkopplung der Knochenresorption. Eine durch die Menopause getriggerte Erhöhung osteoklastogener proinflammatorischer Zytokine (IL-6, IL-11, TNF) spielt eine wichtige Rolle bei der Deregulierung der Knochenresorption (Pfeilschifter et al. 2002). Somit werden die Zahl und die Lebensdauer der Osteoklasten erhöht.

1.1.3 Epidemiologie der Osteoporose und deren Folgen, sozioökonomische Relevanz

In den USA sind ca. 10 Millionen Menschen von Osteoporose betroffen und ca. 18 Millionen Menschen haben eine erniedrigte Knochendichte (NIH 2001). Für Deutschland wird die Osteoporose-Prävalenz je nach Erhebungsmethode, Altersgruppe und Population unterschiedlich angegeben (Hausler et al. 2007, Robert Koch-Institut 2011). Eine retrospektive Analyse mit anonymisierten Abrechnungsdaten einer großen gesetzlichen Krankenkasse (Bone Evaluation Study, BEST) ergab, dass 2009 6,3 Millionen Menschen in Deutschland an Osteoporose erkrankt waren, davon 5,2 Millionen Frauen und 1,1 Millionen Männer. Jede 4. Frau und jeder 17. Mann über 50 Jahre hat Osteoporose. Die Inzidenz beträgt 2,1 % pro Jahr, das sind ca. 885 000 Neuerkrankungen jährlich (Hadji et al. 2013). Da die Bevölkerung kontinuierlich altert, wird sich die Häufigkeit von Frakturen aufgrund von Osteoporose jährlich erhöhen (Sambrook und Cooper 2006). Eine vorherrschende Fraktur ist ein wichtiger Risikofaktor für weitere Frakturen – ein Effekt, welcher teilweise unabhängig von der Knochendichte ist (Kanis et al. 2004).

1.1.4 Insuffizienzfrakturen

Darunter versteht man niedrig-traumatische Frakturen, also alle Frakturen, welche nach einem Sturz aus dem Stehen (oder niedriger) oder ohne Trauma auftreten. Sie sind sehr häufig in Hüfte, Wirbelkörper und distalem Radius zu finden (Cummings und Melton 2002).

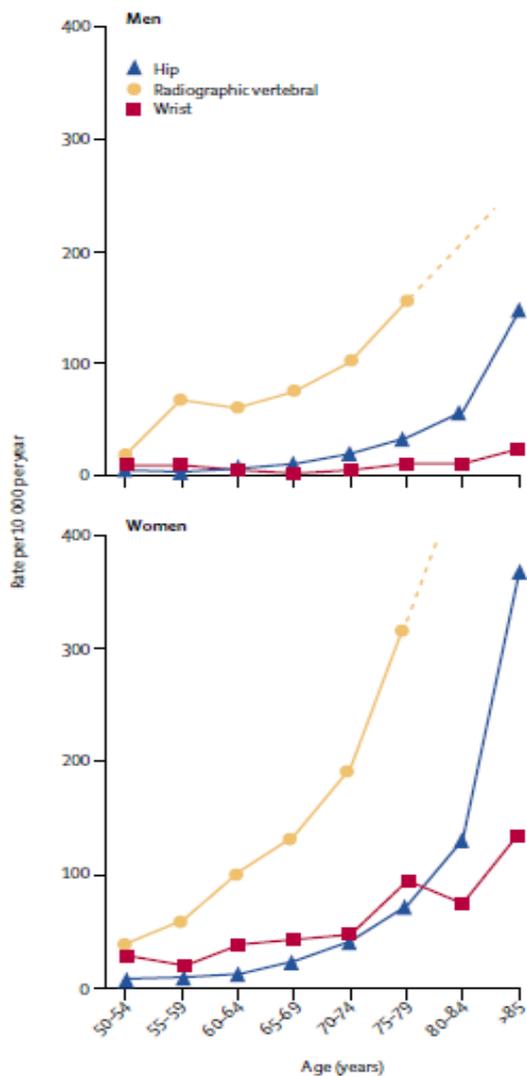
Die *proximalen Femurfrakturen* sind, v.a. was Sterblichkeit und weitere Folgen betrifft, die schwersten Osteoporose-assoziierten sturzbezogenen Verletzungen. Eine Studie von Hannan et al. besagt, dass 13% der Verletzten innerhalb von sechs Monaten nach einer Femurfraktur sterben, ein Viertel innerhalb eines Jahres nach der Fraktur (Hannan et al. 2001). Zudem sind die Folgen für das weitere Leben zu beachten; lediglich die Hälfte der Patienten kann ein Jahr nach einer Hüftfraktur sämtlichen Aktivitäten des täglichen Lebens im selben Ausmaß wie zuvor nachgehen (Magaziner et al. 1990). Ziel ist es daher, das funktionelle Level wie vor der Fraktur zu erreichen, daher sollten die therapeutischen Ziele schon vor einer Operation festgelegt werden.

Die häufigsten osteoporotisch bedingten Frakturen sind *Wirbelkörperfrakturen*. Cauley et al. stellten fest, dass das Auftreten klinischer Wirbelkörperfrakturen bei einer Gruppe relativ gesunder älterer Frauen mit einem erheblichen Anstieg der Mortalität einherging. So wurde bei ihnen ein neunfach erhöhtes Mortalitätsrisiko beobachtet (Cauley et al. 2000). Die epidemiologische und klinische Beurteilung dieser Wirbelfrakturen wird durch die Tatsache erschwert, dass nur 30% klinisch diagnostiziert werden (Sambrook und Cooper 2006). Gerade bei alten Menschen gibt es oft kein akutes Trauma; der schleichende Verlust von Knochenbälkchen führt zu Mikrofrakturen und dann zum Einbruch der Wirbeldeckplatten mit Entstehung von Keil-, Fisch- oder Plattwirbeln. Zum Konzept der Behandlung von Wirbelfrakturen gehört bei alten Menschen immer die diagnostische Abklärung der Osteoporose und gegebenenfalls die Einleitung einer speziellen Therapie. Die meisten osteoporotisch bedingten Wirbelfrakturen können durch Schmerztherapie und physikalische Therapie erfolgreich konservativ behandelt werden. Operativ können bei akuten Wirbelfrakturen auch Kyphoplastien angewendet werden (Wong und McGirt 2013).

Die *distalen Radiusfrakturen* sind die häufigsten unfallchirurgisch behandelten Knochenbrüche. Sie sind als „Signalfrakturen“ der Osteoporose zu verstehen. Als Symptome distaler Radiusfrakturen gelten Schmerzen, Fehlstellungen, Funktionsstörungen sowie das komplexe regionale Schmerzsyndrom (CRPS). Diese Frakturen werden in der Regel mit einem Gipsverband behandelt und in schwerwiegenden Fällen operativ versorgt (Compston 2010).

1.1.4.1 Insuffizienzfrakturen in Bezug auf das Geschlecht

Bei Frauen steigt die Häufigkeit osteoporotischer Hüftfrakturen deutlich ab dem Alter von 70 Jahren. Bei Männern konnte ein ähnlicher exponentieller Anstieg ab dem Alter von 75 Jahren festgestellt werden, wenn auch weniger stark als bei Frauen (Compston 2010). Die Mortalitätsrate steigt zudem mit dem Alter, in dem eine Hüftfraktur auftritt. Sie ist bei Männern aufgrund höheren Alters und vermehrter Anzahl von Begleiterkrankungen zum Zeitpunkt einer Hüftfraktur höher als bei Frauen (Bliuc et al. 2009).



In der Europäischen Vertebraalen Osteoporose-Studie (EVOS) betrug die alterskorrigierte Inzidenz radiologisch diagnostizierter Wirbelfrakturen 10,7/1000 bei Frauen und 5,7/1000 bei Männern. Die zweifach höhere Inzidenz bei Frauen ist zum Teil auf die höhere Lebenserwartung zurückzuführen, mit einem Lebenszeitrisiko klinisch diagnostizierter Wirbelbrüche von rund 16% bei kaukasischen Frauen im Vergleich zu nur 5% bei kaukasischen Männern (Melton 2000). Ab dem Alter von 60 Jahren zeigt sich bei Frauen ein hoher Anstieg von Wirbelkörperfrakturen (Cooper et al. 1992, European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group et al. 2002). Männer zeigen eine gleiche altersbedingte Zunahme von Wirbelfrakturen etwa 10 Jahre später (European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group et al. 2002).

Abbildung 1: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenzen radiologisch diagnostizierter Wirbel-, Hüft- und distaler Unterarmfrakturen. Daten abgeleitet von der Prospektiven Europäischen Osteoporose-Studie (European Prospective Osteoporosis Study, EPOS) 2002. Quelle: Reprinted from The Lancet, Volume 367, Sambrook, Philip, Cooper, Cyrus, Osteoporosis, page No. 2011, Copyright (2006), with permission from Elsevier.

Distale Radiusfrakturen treten viermal häufiger bei Frauen in der Perimeno- und Postmenopause auf und treten bei Männern im gleichen Alter kaum auf (van Staa et al. 2001). Die Inzidenz steigt schnell bei Frauen im Alter von 45 bis 65 Jahren und erreicht dann ein Plateau. Allerdings ist die Inzidenz bei Männern bis zum 80. Lebensjahr nahezu konstant und niedriger im Vergleich zur weiblichen Bevölkerung (Owen et al. 1982). Das dem Alter angepasste Frau-zu-Mann-Verhältnis von 4:1 bei Radiusfrakturen ist deutlicher als für Hüft- oder Wirbelkörperfrakturen (Cummings und Melton 2002).

1.1.4.2 Insuffizienzfrakturen in Bezug auf die Ethnie

Die skandinavische und die nordamerikanische Bevölkerung sind führend bei der Inzidenz von Hüftfrakturen, die niedrigste Rate wurde in den südeuropäischen Ländern angetroffen (Dhanwal et al. 2010). Aufgrund dickerer Kortizes und Trabekeln in kleineren Knochen haben Asiaten weniger häufig mit Frakturen zu tun als Kaukasier (Wang et al. 2009). Es gibt auch eine geringere Prävalenz osteoporotischer Frakturen bei afroamerikanischen Männern und Frauen aufgrund besserer Knochenstärke im Vergleich zu Kaukasiern (Fang et al. 2004, Trivison et al. 2008).

1.1.5 Risikofaktoren für Osteoporose

Die Knochendichte korreliert in hohem Maße mit dem Körpergewicht (Ravn et al. 1999). Cummings et al. beschrieben, dass eine Gewichtsabnahme um 10% nach dem 25. Lebensjahr eine Verdoppelung des Risikos von Schenkelhalsfrakturen zur Folge hat (Cummings et al. 1995). Ein erhöhtes Frakturrisiko ist somit eng mit einer erniedrigten Knochendichte verbunden (De Laet et al. 2005). Dass Untergewicht als Risikofaktor für Frakturen zählt, heißt jedoch nicht, dass ein erhöhter BMI vor Frakturen schützt (Compston et al. 2011).

Rauchen als Risikofaktor hat ebenso einen negativen Einfluss auf die Knochendichte (Grainge et al. 1998, Krall und Dawson-Hughes 1999). Ergebnisse einer Metaanalyse schätzen eine Erhöhung des relativen Wirbelfrakturnrisikos bei Frauen um 13%, eine Erhöhung des Risikos einer Schenkelhalsfraktur sogar um 31% (Ward und Klesges 2001, Popp und Lippuner 2005).

Koffein als Risikofaktor ist umstritten. Während Rapuri et al. bei Frauen im Alter von 66–77 Jahren mit hohem Kaffeekonsum im Vergleich zu niedrigem Kaffeekonsum eine erhöhte Knochenmineralverlustrate an der Wirbelsäule feststellten (Rapuri et al. 2001), fanden Grainge et al. keinen kausalen Zusammenhang bei 45–59-jährigen postmenopausalen Frauen (Grainge et al. 1998). Cummings et al. beschrieben einen linearen Trend für die Erhöhung des Frakturrisikos von Schenkelhalsfrakturen in Abhängigkeit vom Kaffeingenuss, wobei sich ein relatives Risiko von 1,2/190 mg Koffein/Tag ergab (Cummings et al. 1995).

Folgende Risikofaktoren stehen, abhängig von Geschlecht und Alter, mit einem signifikant erhöhten Frakturrisiko in Zusammenhang (SVGO 2015):

Postmenopausale Frauen und Männer ab dem 60. Lebensjahr

- Allgemeine Risikofaktoren wie:
 - Wirbelfraktur(en)
 - Nichtvertebrale Fraktur(en) nach dem 50. Lebensjahr
 - Proximale Femurfraktur eines Elternteils
 - Immobilität
 - Multiple Stürze (mehr als 1-mal in den letzten 12 Monaten)
- Krankheiten, die zur sekundären Osteoporose führen:
 - Primärer Hyperparathyreoidismus
 - Hypogonadismus
 - Cushing-Syndrom
 - Rheumatoide Arthritis
 - Spondylitis ankylosans
 - Diabetes mellitus Typ I < 70 Jahre
 - Diabetes mellitus Typ II
 - Entzündliche Darmerkrankungen
 - TSH-Werte < 0,3 mU/l
 - Gastrektomie
- Medikamente:
 - Orale Glukokortikoide
 - $\geq 7,5$ mg/d Prednisolonäquivalent > 3 Monate
 - < 7,5 mg/d Prednisolonäquivalent
 - Aromatasehemmer
 - Antiandrogene Therapie
 - Glitazone
 - Antiepileptika

1.1.6 Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®)

Durch die Limitierung der WHO-Definition für Osteoporose sind Modelle wie der FRAX-Algorithmus entwickelt worden, um die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit einer Fraktur abzuschätzen (Kanis et al. 2008). Dabei handelt es sich um ein Rechenprogramm, das von der University of Sheffield in England entwickelt wurde und die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit wichtiger osteoporotischer Frakturen wie Wirbelfrakturen, distaler Radiusfrakturen, Hüft- oder proximaler Humerusfrakturen errechnet. Durch die richtige Behandlung mit Osteoporose-Medikamenten kam es zu einer Verringerung der Frakturraten in den Industrieländern (Kannus et al. 2006, Chevalley et al. 2007, Dimai et al. 2011). Hierbei ist ein T-Wert nicht zwingend erforderlich. Zur Evaluation des 10-Jahres-Frakturrisikos mit FRAX® werden das Alter und folgende Risikofaktoren als Basis herangezogen (Centre for Metabolic Bone Diseases 2008, Dimai 2009, SVGO 2015):

- Bereits erlittene Fraktur
- Proximale Femurfraktur eines Elternteils
- Nikotinkonsum/Alkoholkonsum
- BMI \leq 20
- Glukokortikoid-Therapie
- Rheumatoide Arthritis
- Andere sekundäre Ursache für Osteoporose
- DXA-Knochenmineralgehaltswerte am Femurhals (das Risiko kann auch ohne Knochenmineralgehaltswerte berechnet werden)

Faktoren, welche bei der Berechnung des Frakturrisikos nach FRAX® nicht berücksichtigt werden, sind eine erhöhte Knochenabbaurate, Stürze sowie eine eingeschränkte Mobilität. Zudem ist FRAX® nur ab einem Alter \geq 40 Jahren anwendbar (SVGO 2015).

1.1.7 Prävention gegen Osteoporose

Die Knochenmasse, welche maximal erreicht werden kann, ist genetisch festgelegt. Wichtigste Faktoren neben der genetischen Komponente sind Ernährung, Körpergewicht und körperliche Aktivität, um das vorgegebene Potenzial optimal zu

nutzen. Bei der körperlichen Aktivität sind es v. a. „High-Impact“-Sportarten wie z. B. Judo, Bodenturnen, Tennis, Squash oder Step-Aerobic. Dabei wurde festgestellt, dass es bei Mädchen zwischen sechs und zwölf Jahren in den trainierten Knochen zu einer überdurchschnittlichen Zunahme der Knochendichte kam (Kannus et al. 1995, Heinonen et al. 2000, ÖGKM 2007). Bei der Ernährung ist v. a. eine genügend hohe Zufuhr von Calcium und Vitamin D wichtig. Diese Nährstoffe wiederum findet man v. a. in Milch und Milchprodukten, Fisch und Gemüse. Ein latenter Mangel an Vitamin D und Calcium kann wiederum ein Risikofaktor für andere chronische Krankheiten sein, wie z.B. Krebs, Bluthochdruck und chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Peterlik und Cross 2005, ÖGKM 2007). Zudem ist auf eine salzarme Ernährung zu achten.

Maßnahmen zur Sturzprophylaxe gehören auch zur Prävention, dazu gehören Haltung, Koordination, Gleichgewicht und Beweglichkeit. Bei Stürzen können Hüftprotektoren die Inzidenz von Femurfrakturen senken, jedoch werden sie in der Literatur kontrovers diskutiert (Kannus et al. 2000, Kiel et al. 2007, ÖGKM 2007).

1.1.8 Screening der Osteoporose

Generell gilt für Screeningmethoden, dass man mit ihnen Krankheiten entdecken und erfolgreich behandeln möchte. Dafür muss die Methode leicht anwendbar, also nicht ortsgebunden, sowie kostengünstig sein. Sie muss eine hohe Sensitivität und eine hohe Spezifität aufweisen, also so wenig falsch positive Ergebnisse wie möglich liefern. Knochendichtemessungen entdecken zwar eine Osteoporose, jedoch sind sie in der Anschaffung zu teuer und nicht an jedem Ort leicht zugänglich, sodass sie keine Screeningfunktion erfüllen. Das heißt, dass bereits im Vorfeld eine Vorselektion erfolgen muss, also bereits ein Screening erfolgt ist, wo ein erhöhtes Osteoporose-Risiko erkannt wurde (Burckhardt 2004).

1.2 Methoden zur Beurteilung der Knochendichte

1.2.1 DXA

Unter DXA versteht man die „dual-energy X-ray absorptiometry“. Bei der Dual-Röntgen-Absorptiometrie werden zwei energetisch unterschiedliche Röntgenstrahlen (40 und 80 keV) durch den Körper gesendet. Je nach Energiestufe der Röntgenstrahlen liefern sie in verschiedenem Gewebe eine unterschiedliche Schwächung. Dabei wird der Patient durch einen Ganzkörperscanner durch

Röntgenstrahlen gescannt. Klinisch werden DXA-Messungen seit 1987 eingesetzt und routinemäßig an der Lendenwirbelsäule (LWK 1 bis 4) sowie am proximalen Femur gemessen. Dabei werden niedrige Strahlendosen (weniger als 5 μ Sv) eingesetzt, sodass die Methode auch bei Kindern angewendet werden könnte. Laut Modlesky et al. ist die Methode gut reproduzierbar; bei wiederholten Messungen über einen Tag wurde beim selben Patienten ein Variationskoeffizient von ca. 1% bei der gesamten Körperzusammensetzung ermittelt (Modlesky et al. 1996, Heymsfield et al. 1997). Dabei werden der T-Score sowie der Z-Score ermittelt. Der T-Wert sagt aus, wie sich die Knochendichte der betreffenden Person im Vergleich zu jungen, gesunden Erwachsenen desselben Geschlechts verhält; er bestimmt das echte Ausmaß des Knochenverlustes und wird in Standardabweichungen (SD) angegeben. Der Z-Score ergibt sich aus der Standardabweichung der gemessenen Knochendichte vom Mittelwert einer Vergleichsgruppe mit gleichem Alter und demselben Geschlecht.

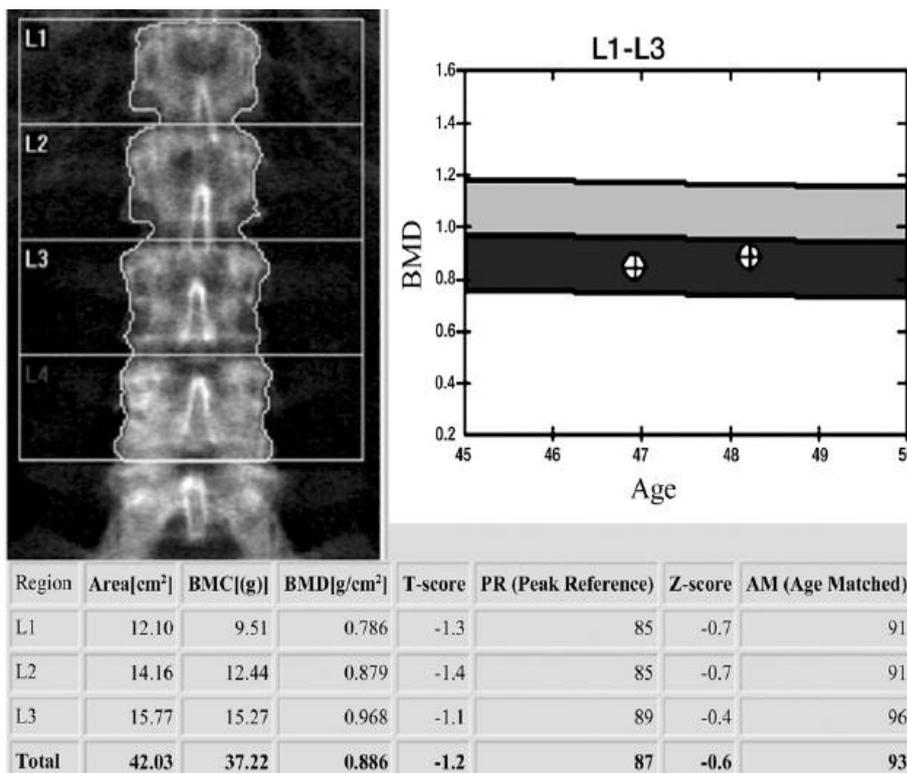


Abbildung 2: DXA-Scan der lumbalen Wirbelsäule. Bei einer 48-jährigen Frau wird die Region L1–4 in der Lendenwirbelsäule analysiert. Wirbelkörper, welche deformiert oder degenerativ verändert sind (wie L4 in dieser Studie), sind ausgeschlossen. Der T-Score von $-1,2$ liegt im osteopenen Bereich. In der Grafik rechts von der Lendenwirbelsäule ist die BMD des vorherigen DXA-Scans aufgeführt; es wird eine leichte Zunahme der BMD nachgewiesen. Quelle: Reprinted from Radiology, Volume 263, Link TM, Osteoporosis imaging: State of the Art and Advanced Imaging, page No. 6, Copyright (2012), with permission from the Radiological Society of North America (RSNA).

Messregionen am proximalen Femur sind in der p.a.-Projektion der Schenkelhals, die intertrochantäre Region, die Trochanterregion, der gesamte proximale Femur und das Ward'sche Dreieck am Schenkelhals.

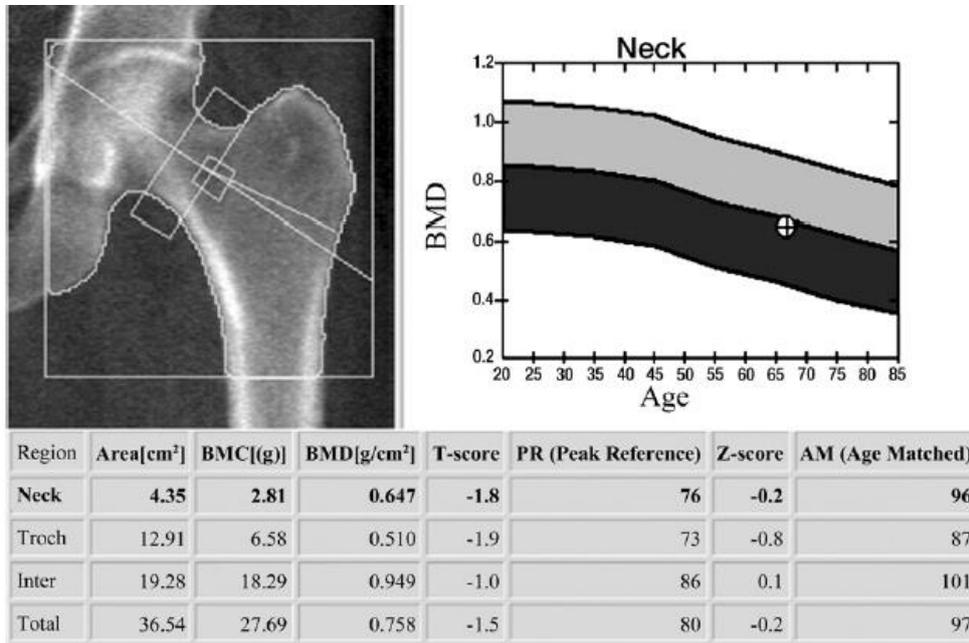


Abbildung 3: DXA-Scan des proximalen Femurs. Beim proximalen Femur einer 66-jährigen Frau wird der niedrigste T-Score der Gesamt- und Schenkelhalsregion verwendet, um den Knochen als normal, osteopen oder osteoporotisch zu klassifizieren. Bei dieser postmenopausalen Frau liegt der T-Score bei $-1,8$, also im osteopenen Bereich. Quelle: Reprinted from Radiology, Volume 263, Link TM, Osteoporosis imaging: State of the Art and Advanced Imaging, page No. 6, Copyright (2012), with permission from the Radiological Society of North America (RSNA).

Limitationen der DXA-Methode bestehen bei massiver Adipositas, welche die Genauigkeit der Messungen verringert, sowie bei signifikanten Skoliosen und Torsionsskoliosen. Zudem bestehen bei älteren Patienten häufig Spondylophyten, Gefäßsklerose und vertebrale Frakturen, welche im posterior-anterioren (PA-)Strahlengang zu falsch hoher Knochenmineraldichte führt. Alternativ kann die Messung an der Lendenwirbelsäule im lateralen Strahlengang durchgeführt werden, jedoch kommt es auch hier durch Überlagerungen von Rippen und Beckenkamm zu Limitationen (Grampp und Steiner 1998). Zudem muss berücksichtigt werden, dass die DXA-Methode keine dreidimensionale Untersuchung ist, sondern nur eine zweidimensionale Messung vorgenommen wird, wobei die Dichte pro Fläche in Milligramm pro Quadratcentimeter (mg/cm^2) gemessen wird (Kannus et al. 2006).

1.2.2 Trabecular Bone Score

Der Trabecular Bone Score (TBS) ist ein Parameter, der aus DXA-Scans der Lendenwirbelsäule berechnet wird und zusätzliche Informationen liefern kann,

welche mit der Standard-Knochendichtemessung nicht berücksichtigt werden. Dabei kann eine Auskunft über die Mikroarchitektur des Knochens gegeben werden. Eine Software berechnet dabei, wie homogen die Knochentextur ist. Es handelt sich somit um eine qualitative Analyse, im Gegensatz zur DXA-Methode, welche eine quantitative Analyse des Knochenmineralgehaltes ist. Dabei korreliert ein hoher TBS-Wert mit einer starken, ein tiefer TBS-Wert mit einer gestörten Knochenmikrostruktur. Als normal gelten TBS-Werte größer 1,350, bei Werten unter 1,200 liegt eine gestörte Mikroarchitektur vor. Der TBS korreliert unabhängig von der Knochendichte mit dem Frakturrisiko und bleibt, im Gegensatz zur BMD, durch degenerative Veränderungen der Lendenwirbelsäule unbeeinflusst (Hans et al. 2011). Der TBS kann laut Leitlinie des Dachverbands Osteologie als Risikofaktor zur Analyse des 10-Jahres-Frakturrisikos mitberücksichtigt werden und ermöglicht eine bessere Einschätzung des Frakturrisikos (DVO 2017).

1.2.3 CT-basierte Verfahren

1.2.3.1 Quantitative Computertomographie (QCT)

Die Computertomographie basiert auf Schwächungswerten, gemessen in Hounsfield-Einheiten (HU), wobei die Schwächungskoeffizienten des Gewebes mit dem von Wasser (= 0 HU) in Beziehung gesetzt werden (Hounsfield 1973). Für die interne Kalibrierung wird bei jeder Messung ein Knochenmineraldichtephantom mitgescannt, das aus definierten Hydroxylapatitäquivalenten besteht (Kalender und Suess 1987). Dabei wird zwischen zentralen und peripheren Messorten unterschieden. Zu den zentralen Messorten gehören die Lendenwirbelsäule sowie der proximale Femur, zu den peripheren Messorten gehören der Radius und selten auch die Tibia, wobei die zentrale Messorte eine größere Bedeutung für die Abschätzung des Frakturrisikos und die Therapiekontrolle haben. Im Unterschied zur DXA-Methode ist die QCT-Methode eine dreidimensionale Messung, wobei die Knochenmineraldichte in mg/cm^3 angegeben wird (Adams 2009). Ein Vorteil der QCT-Methode ist, dass arthrotische Veränderungen, z.B. an der Lendenwirbelsäule, die trabekuläre Knochenmineraldichte nicht beeinflussen, sodass eine objektive Bestimmung erfolgen kann (Guglielmi und Lang 2002). Bei der Untersuchung der LWS wird ein laterales Topogramm von BWK 12 bis SWK 1 angefertigt. Messungen erfolgen in der Regel an drei Wirbelkörpern (LWK 1–3). Übliche Scanparameter sind 70 kV und 140 mAs.

Mittels Software wird die trabekuläre, die kortikale oder die integrale Knochenmineraldichte berechnet. Die Knochenmineraldichte wird im Vergleich zu den definierten Hydroxylapatitäquivalenten berechnet und in Hydroxylapatitäquivalente pro Milliliter pro Wirbelkörper angegeben. Zusätzlich wird die gemittelte Knochenmineraldichte über drei Wirbelkörper, einen T- und Z-Score im Vergleich zu normativen Daten angegeben. Das Prinzip des T- und Z-Scores ist für die QCT-Wirbelsäulenmessung nicht validiert. Die WHO-Definition der Osteoporose bezieht sich nur auf die DXA an der LWS und nicht auf die QCT. Um eine Erhöhung der Prävalenz osteoporotischer Patienten zu vermeiden, wurden Absolutwerte der BMD für QCT in mgHA/cm^3 herangezogen. Eine BMD von $80\text{--}110 \text{ mg}/\text{cm}^3$ entspricht einer geringfügigen, eine BMD von $50\text{--}80 \text{ mg}/\text{cm}^3$ einer mäßigen und eine BMD von unter $50 \text{ mg}/\text{cm}^3$ einer deutlichen Erhöhung des Frakturrisikos (Felsenberg und Gowin 1999, Engelke et al. 2008).

Aufgrund der hohen metabolischen Aktivität des trabekulären Knochens werden Veränderungen der Knochenmineraldichte am frühesten am trabekulären Knochen gemessen. Ein Nachteil der Methode ist, dass keine Darstellung der Mikroarchitektur möglich ist. Zudem können Variationen des Knochenmarkfettwertes zu Messfehlern führen (Hedtmann und Götte 2002, Krestan und Gruber 2013).

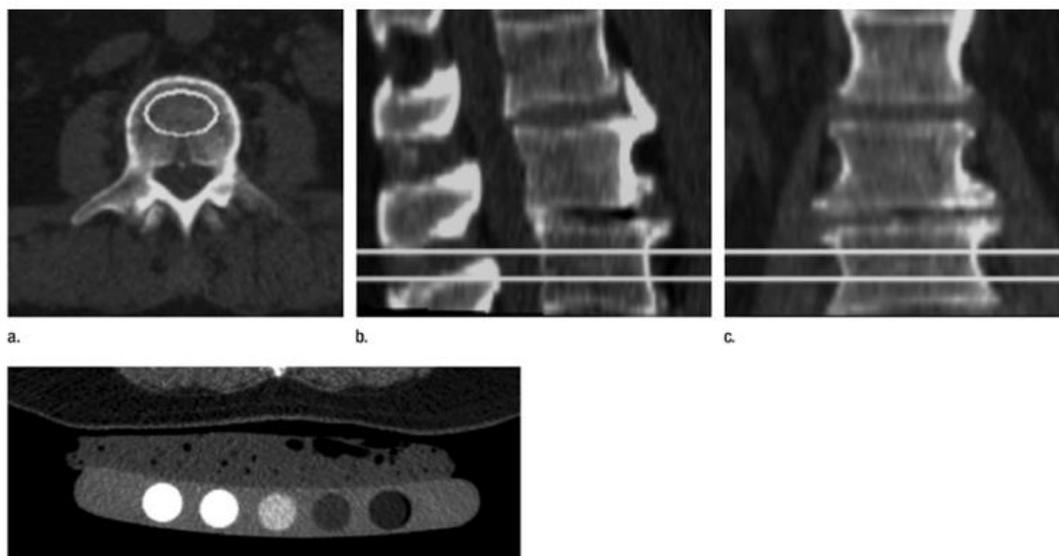


Abbildung 4: Volumetrische QCT-Scans der LWS (LWK 3) bei einem 64-jährigen Mann; a) axiale Schichten, b) sagittale Rekonstruktion, c) koronare Rekonstruktion, d) ein 5-Elemente-Kalibrierungsphantom, welches verwendet wurde um Hounsfield-Einheiten in mgHA/ml (BMD) zu transformieren. Quelle: Reprinted from Radiology, Volume 263, Link TM, Osteoporosis imaging: State of the Art and Advanced Imaging, page No. 7, Copyright (2012), with permission from the Radiological Society of North America (RSNA).

Neben der zentralen QCT etablierte sich Anfang der 90er Jahre schnell die periphere QCT (pQCT) aufgrund der niedrigen Anschaffungskosten. Hier wird v. a. am distalen Radius gemessen. Die Messorte am distalen Radius werden in Prozent angegeben, davon hängt die Verteilung zwischen kortikalem und trabekulärem Knochen ab. Daneben werden noch die integrale Knochenmineraldichte, die Querschnittsfläche, die kortikale Dicke, die kortikale Fläche sowie der periostale und enostale Durchmesser bestimmt. Die kompakten Scanner haben eine hohe Auflösung, wodurch sich Partialvolumenartefakte reduzieren lassen. Nachteile der Methode ergeben sich durch unterschiedliche Lagerungen bei der Akquisition, bei Status nach stattgehabten Radiusfrakturen sowie bei eingeschränkter Mobilität des Patienten und konsekutiv erschwerter Lagerung (Hedtmann und Götte 2002).

1.2.3.2 Hochauflösende periphere quantitative Computertomographie (HR-pQCT)

Die hochauflösende pQCT (high-resolution pQCT, HR-pQCT) ermöglicht es, neben der Knochendichte auch die Knochenqualität, also Aspekte der Mikroarchitektur, zu bestimmen. Dazu gehören Strukturindizes, wie die Anisotropie (bzw. Homogenität) als eine Art „Vernetzungsgrad“ der Trabekeln. Die Finite-Elemente-Methode berechnet mechanische Eigenschaften des Knochens, wie die Steifigkeit und Elastizitätsmodule (Burghardt et al. 2009, Burghardt et al. 2010, Burrows et al. 2010). Die großen Vorteile liegen im hohen Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) sowie einer hohen räumlichen Auflösung. Zur selben Zeit lassen sich Knochendichte, trabekuläre und kortikale Knochenarchitektur anfertigen. Ein 5-Zylinder-Hydroxylapatit-Kalibrierungsphantom wird verwendet, um eine volumetrische Knochendichte (vBMD) separat für kortikale und trabekuläre Knochenkompartimente zu generieren, genauso wie bei der zentralen QCT. Zudem ist die effektive Strahlendosis mit $< 3 \mu\text{Sv}$ geringer als bei der Multidetektor-CT (MDCT), die Scanzeit ist relativ kurz und radiosensitive Organe werden nicht miterfasst (Link 2012). Leider kann die Methode nur an peripheren Knochen angewendet werden und nicht z. B. an der Wirbelsäule oder am proximalen Femur, wo es häufig zu osteoporotisch relevanten Frakturen kommt (Krug et al. 2010).

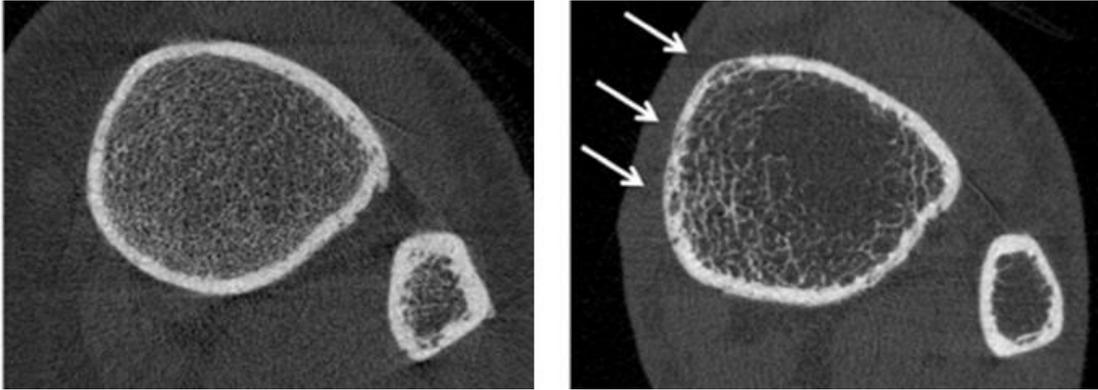


Abbildung 5: HR-pQCT-Bilder der distalen Tibia a) einer postmenopausalen gesunden 61-jährigen Frau und b) einer postmenopausalen 65-jährigen Frau mit Diabetes mellitus mit einer Osteoporose-assoziierten Fraktur. Es zeigen sich Unterschiede in der kortikalen Knochenporosität, welche bei der Patientin mit Diabetes und Fraktur erhöht ist (Pfeile). Die trabekuläre Knochenarchitektur ist geringer bei der Patientin mit der Fraktur. Beide Befunde tragen zur Steigerung des Frakturrisikos bei. Quelle: Reprinted from Radiology, Volume 263, Link TM, Osteoporosis imaging: State of the Art and Advanced Imaging, page No. 10, Copyright (2012), with permission from the Radiological Society of North America (RSNA).

1.2.3.3. Mikro-Computertomographie (μ CT)

Das μ CT-Verfahren ist das erste nichtdestruktive Verfahren zur Darstellung der realen trabekulären Struktur. Dabei kann eine isotrope Auflösung von bis zu 5 μ m erreicht werden. Es gibt viele Studien, in denen sich die Strukturanalyse mittels μ CT in Korrelation zu biomechanischen Eigenschaften des Knochens bzw. klinischen Parametern bewiesen hat (Ding und Hvid 2000, Bauer et al. 2004). Aufgrund langer Messzeit, limitierter Probengrößen und hoher Strahlenbelastung lässt sich diese Methode jedoch nur in der In-vitro-Bildgebung von Biopsien anwenden.

1.2.3.4. Multidetektor-Computertomographie (MDCT), opportunistische QCT

Multidetektor-Computertomographien werden routinemäßig klinisch eingesetzt und sind für die In-vivo-Evaluation der Knochenstruktur ein gutes Bildgebungsverfahren. Dabei können Auflösungen von bis zu 200 μ m bei einer Schichtdicke von ca. 500 μ m erreicht werden (Bauer und Link 2009). Obwohl dies noch etwas über der durchschnittlichen Dicke eines Trabekels liegt, konnten Bauer et al. gute Korrelationen von MDCT-Strukturmesswerten zur „realen“ trabekulären Struktur, gemessen am μ CT, aufzeigen (Bauer et al. 2007). So konnten Ito et al. aufzeigen, dass sich mittels MDCT die Mikroarchitektur der Wirbelsäule zwischen Patienten mit und ohne osteoporotischen Frakturen besser unterschied, als mittels DXA (Ito et al. 2005). Limitationen entstehen in der benötigten Strahlendosis gegenüber anderen Methoden sowie in der geringeren Auflösung.

In den letzten Jahren hat die Osteodensitometrie in Routine-CT-Scans, welche für andere Zwecke akquiriert wurden, immer mehr an Bedeutung gewonnen. Dadurch können osteoporotische von gesunden Personen unterschieden werden, was ein großes Potenzial birgt (Papadakis et al. 2009, Engelke 2017). Dies wird unter dem Begriff „opportunistisches Screening“ zusammengefasst. Dementsprechend wird die Densitometrie, die auf nicht dedizierten CT-Scans basiert, als opportunistische QCT bezeichnet. Im Genaueren beschreibt es die Verwendung bereits vorhandener CT-Scans des Abdomens, des Beckens oder des Thorax, um Patienten mit hohem (sowie auch erniedrigtem) Frakturrisiko zu untersuchen. Eine detaillierte Beschreibung des opportunistischen Screenings wurde 2015 in die offiziellen Stellungnahmen der Internationalen Gesellschaft für klinische Densitometrie (ISCD) aufgenommen (Engelke et al. 2015). Ein klarer Vorteil der QCT gegenüber der DXA liegt in der Identifikation nicht vermuteter osteoporotischer Kompressionsfrakturen, wodurch eine Osteoporose, unabhängig vom DXA-T-Score des Patienten, eindeutig diagnostiziert wird (Raisz 2005). Die DXA-Methode ist bei Wirbelsäulenfehlstellungen oder bei Personen, welche sich zuvor einer Wirbelsäulenoperation unterzogen haben, nur eingeschränkt anwendbar. Zudem ist bekannt, dass Wirbelkörperkompressionsfrakturen oder Arthrose die Genauigkeit des Tests beeinträchtigen (Watts 2004). Da sich viele Patienten aus klinischen Gründen einer MDCT unterziehen, kann daraus die BMD erhoben werden und dies wiederum macht zusätzliche QCT-Scans überflüssig und minimiert sowohl die Strahlenexposition als auch die Gesundheitskosten.

Für die BMD-Messung gibt es die QCT-phantombasierte oder -phantomlose Erfassung. Bei der phantombasierten Erfassung werden der Patient und das Kalibrierungsphantom entweder simultan (zur gleichen Zeit) oder asynchron (getrennt voneinander) gescannt. Es gibt dabei verschiedene Techniken, deren technische Parameter vom Hersteller abhängen (Engelke 2017). Bei der phantombasierten Variante beinhaltet das Phantom Hydroxylapatit (HA) oder Kaliumphosphat. Durch Messung der CT-Werte in Hounsfield-Einheiten (HU) der Hydroxylapatit-Kompartimente kann beispielsweise eine Kalibrierungskurve von CT zu HA-äquivalenter BMD erhalten werden, die dann auf die Voxel in den Knochenkompartimenten angewendet wird, für die die BMD bestimmt werden soll. Der Hauptvorteil der phantombasierten Scans liegt in der automatischen Korrektur von Scannerinstabilitäten, die sich ebenfalls auf den Patienten und das

Kalibrierungsphantom auswirken. Asynchrone Techniken ermöglichen ein komfortableres Scannen, da das Phantom nicht für jeden Patientenscan verwendet werden muss (Engelke et al. 2015). Verschiedene phantomlose Techniken für die QCT werden immer beliebter (Engelke et al. 2015, Engelke 2017). Eine Technik verwendet die Muskeln und das Fett des Patienten zur Kalibrierung bei der Berechnung der BMD (Engelke et al. 2015, Weaver et al. 2015). Eine weitere Technik schätzt die BMD durch Zersetzung des Calciummaterials unter Verwendung der Dual-Energy-CT (Wichmann et al. 2014). Andere phantomlose Techniken versuchen nicht die BMD zu messen, sondern verwenden stattdessen die tatsächlichen CT-Schwächungswerte, um Osteoporose zu detektieren (Pickhardt et al. 2011). Zum verbesserten opportunistischen Osteoporose-Screening entwickelten Valentinitsch et al. eine quantitative automatische Methode, die auf opportunistischen CT-Daten basiert, um zwischen Patienten mit und ohne osteoporotische Wirbelkörperfrakturen zu unterscheiden. Dabei wurden 3D-Texturmerkmale in Kombination mit einer globalen und einer regionalen volumetrischen BMD verwendet. Es konnte aufgezeigt werden, dass die Kombination aus globaler und regionaler BMD sowie 3D-Texturparametern die alleinige volumetrische BMD übertraf (Valentinitsch et al. 2019).

1.2.4 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Darstellung des Trabekelwerks erfolgt mittels MRT indirekt durch die Darstellung des Knochenmarks. Bei Patienten mit Osteoporose ist das Knochenmark weitestgehend verfettet („gelb“), was in der T1/T2-Sequenz hyperintens erscheint. Die Knochensubstanz selbst erscheint hypointens aufgrund des geringen Wassergehaltes und der sehr kurzen Querrelaxationszeit. Der Großteil der In-vivo-Studien wird peripher, also am distalen Radius, der distalen Tibia oder dem Kalkaneus, durchgeführt. Aufgrund der hohen Trabekelzahlen und des gelben Knochenmarks, welches einen hohen Kontrast zwischen Knochen und Knochenmark darstellt, stellt dies eine gute Bildvoraussetzung dar. Die Bildgebung zentral, also z. B. am proximalen Femur, ist durch das kleinere Signal-Rausch-Verhältnis und eine geringere Ortsauflösung limitiert. Zudem bietet das weiterhin hämatopoetische Knochenmark, welches in der T1w hypointens zur Darstellung kommt, kaum Kontrast zum Trabekelwerk. MR-Tomographen mit höheren Feldstärken von 3 bzw. 7 Tesla können das SNR und somit auch die Auflösung erhöhen (Krug et al. 2005, Krug et al.

2007, Bauer et al. 2009). Ein wesentlicher Vorteil der MRT besteht in der Untersuchung ohne Strahlenbelastung. Jedoch stellen hohe Kosten, lange Akquisitionszeiten, erhöhte Anfälligkeit für Bewegungsartefakte sowie Kontraindikationen, wie Herzschrittmacher oder diverse Implantate sowie Klaustrophobie, Limitationen dar.

1.2.5 Quantitativer Ultraschall (QUS)

Der quantitative Ultraschall ermöglicht eine Abschätzung des Frakturrisikos. Er ist eine nichtinvasive Methode ohne die Benutzung von Strahlung. Zum Senden und Empfangen werden getrennte Schallwandler benutzt. Die Schallausbreitung ist von der Knochenart abhängig. Dabei kommt es zur unterschiedlichen Ausbreitung des Schalls in der Kompakta von Röhrenknochen im Vergleich zum trabekulären Knochen. Die berechneten Variablen beziehen sich auf die Dichte, Struktur oder Festigkeit des Knochens. Die am weitesten verbreiteten Verfahren stellen die Quertransmission durch den Kalkaneus oder die Fingerphalangen sowie die axiale Transmission am Radius dar. Der nutzbare Frequenzbereich liegt bei einer Obergrenze von 2 MHz. Messgrößen sind die Schallgeschwindigkeit (speed of sound, SOS) und die frequenzabhängige Schwächung (Breitband-Ultraschallabschwächung, BUA). Die Schallgeschwindigkeit hängt vom Verhältnis Knochenvolumen zu Markvolumen ab. Die Wellenschwächung wird zudem von der Absorption im Medium und der Streuung an der Trabekelstruktur moduliert. Im trabekulären Knochen erhöht sich die Schwächung mit zunehmender Frequenz. In der Kompakta wird die Schallausbreitung von der lamellaren, porösen Struktur und der Geometrie beeinflusst. Die T-Werte der QUS-Methode sind jedoch nicht direkt mit den T-Werten der DXA vergleichbar und somit kann die WHO-Klassifikation nicht angewendet und dadurch nicht für die Diagnostik verwendet werden. Es besteht zudem immer noch die Problematik, dass der QUS am Kalkaneus und die DXA-Methode an den zentralen Messorten nur moderat miteinander korrelieren (Gluer et al. 2004, Barkmann 2013). Hinzu kommt, dass es eine Vielzahl verschiedener QUS-Technologien gibt, wodurch Vergleiche untereinander und der Einsatz zur klinischen Untersuchung erschwert sind, da es große Schwankungen des T-Score-Schwellenwertes für jedes Gerät gibt (Hans et al. 2002). Somit empfiehlt der Dachverband der deutschsprachigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften in der

aktuellen Fassung der Leitlinien aufgrund der besseren Standardisierung die DXA-Methode als Routinediagnostik (DVO 2017).

1.2.6 Projektionsradiographie

Gemäß DVO wird eine bildgebende Diagnostik der Wirbelsäule empfohlen, wenn Rückenschmerzen akut oder neu auftreten und/oder über Tage anhalten oder chronische Rückenschmerzen, welche noch nicht abgeklärt wurden, vorliegen oder wenn ein klinisches Risiko für Wirbelkörperbrüche besteht. Hierzu zählt die Röntgenaufnahme der BWS/LWS in zwei Ebenen (DVO 2017). Zur Identifikation und zur Beurteilung des Schweregrades von Wirbelkörperfrakturen entwickelten Genant et al. semiquantitative (SQ-)Beurteilungskriterien (Genant et al. 1993). Dabei wurden die Frakturen in die Grade 1 bis 3 eingeteilt. *Grad-1*-Frakturen sind leichte Frakturen, welche mit einer 20–25%igen Reduktion der Höhe anterior, zentral oder posterior im Vergleich zum selben oder zum benachbarten Wirbelkörper einhergehen. Bei mittelschweren *Grad-2*-Frakturen kommt es zu einer 25–40%igen und bei schweren *Grad-3*-Frakturen zu einer über 40%igen Reduktion der Wirbelkörperhöhe.

Delmas et al. konnten in ihrer Studie aufzeigen, dass der stärkste Prädiktor für nachfolgende osteoporotische und nichtosteoporotische Frakturen die Prävalenz vertebraler Frakturen ist (Delmas et al. 2003).

1.3 Einleitung

Osteoporose ist ein ernstes und zunehmend wichtiges Problem der öffentlichen Gesundheit, welches mit einer hohen Belastung der Lebensqualität einhergeht (Magaziner et al. 1990, Cauley et al. 2000, Sambrook und Cooper 2006, Haussler et al. 2007, Hadji et al. 2013). Die aktuelle klinische Diagnosestellung erfolgt durch Beurteilung der Knochendichte. Neuartige bildgebende Verfahren haben das Potenzial, mehr komplexe Parameter einzubringen und dadurch die Knochenmikroarchitektur besser abzuschätzen, welche als Grundlage für die Beurteilung und Risikovorhersage von Frakturen dient (Ito et al. 2005, Adams 2009, Papadakis et al. 2009, Engelke 2017). Der klinische Standard in der Bildgebung ist die Dual-Röntgen-Absorptiometrie, eine 2D-Modalität zur Messung der durchschnittlichen BMD in einem bestimmten Bereich. Die BMD korreliert gut mit der Knochenfestigkeit, bietet aber wenig Informationen über die Mikroarchitektur, Morphologie und Heterogenität des Knochens. Der T-Score der DXA-Methode

korreliert nur schlecht mit dem Frakturrisiko und vernachlässigt lokale Unterschiede in der Knochendichte (Watts 2004). Osteoporose wird allzu oft als systemische Erkrankung angesehen, jedoch konnten bereits verschiedene Studien aufzeigen, dass die Knochendichte in verschiedenen Regionen stark variiert (Amling et al. 1996, Abrahamsen et al. 1997, Groll et al. 1999, Hildebrand et al. 1999, Eckstein et al. 2002). Hinweise aus der Literatur legen nahe, dass die Heterogenität der volumetrischen BMD innerhalb eines Wirbelkörpers zusätzlich zu der durchschnittlichen volumetrischen BMD ein wichtiger Faktor für die mechanischen Eigenschaften eines Wirbels (Cody et al. 1991, McCubbrey et al. 1995, Yerramshetty et al. 2009) und das Risiko einer klinischen Wirbelkörperfraktur sein kann (Dougherty 1996, Briggs et al. 2012). Ein Großteil der experimentellen Beweise stammt aus Tests, bei denen Wirbelkörper monoton belastet werden und die BMD-Heterogenität mit den quasistatischen Eigenschaften eines Wirbels in Beziehung gesetzt wird (Cody et al. 1991, Yerramshetty et al. 2009). Die Zusammenhänge zwischen der BMD-Heterogenität und den Ermüdungseigenschaften eines Wirbels sind jedoch noch nicht vollends verstanden und weitere Studien diesbezüglich notwendig (Yeni et al. 2013).

In den letzten Jahren haben opportunistische QCTs immer mehr an Bedeutung gewonnen (Papadakis et al. 2009, Engelke 2017). Dabei werden Routine-CT-Scans, welche für andere Zwecke akquiriert wurden, verwendet und damit die Knochenmineraldichte und das Frakturrisiko untersucht. Dabei können nicht vermutete, osteoporotisch bedingte Kompressionsfrakturen identifiziert werden, was einen klaren Vorteil gegenüber der DXA-Methode mit sich bringt. Somit kann Osteoporose unabhängig vom DXA-T-Score eines Patienten diagnostiziert werden (Raisz 2005). Zusätzliche QCT-Scans werden dadurch überflüssig und sowohl die Strahlenbelastung als auch die Gesundheitskosten minimiert.

1.4 Zielsetzung

In diesem Projekt wurde ein 3D-Atlas der gesamten Wirbelsäule präsentiert, basierend auf der volumetrischen Dichte jedes einzelnen Voxels von jedem einzelnen Wirbelkörper.

Ziel der Arbeit war es, die Heterogenität des Knochenverlustes zu verstehen. Da die Heterogenität der volumetrischen BMD innerhalb eines Wirbelkörpers variiert und dies wiederum einen wichtigen Faktor für die mechanischen Eigenschaften eines Wirbels darstellt, beschäftigte ich mich mit der Frage, ob es signifikante Unterschiede verschiedener Regionen in einem Wirbelkörper gibt, und stellte dabei Vergleiche sowohl innerhalb der thorakolumbalen Wirbelsäule als auch zwischen verschiedenen Altersgruppen an.

2 Material und Methoden

Die Selektion und Segmentierung der Daten erfolgten durch mich in Kooperation mit den Informatikern der Arbeitsgruppe von Philips. Die Analysen bezüglich der Heterogenität des Knochens erfolgten ebenfalls durch mich. Die Erstellung der Atlasmodelle (inklusive der Auswertungen der globalen und voxelbasierten Vergleiche) erfolgte durch PhD Alexander Valentinitsch.

2.1 Patientenauswahl und MDCT-Bildgebung

2.1.1 Patientenkollektiv

In einer retrospektiven Studie wurden die Daten von 54 Patienten erhoben, bei denen im Zeitraum von 2005 bis 2014 eine Computertomographie der Brust- und Lendenwirbelsäule durchgeführt wurde. Die pseudonymisierten Daten wurden aus dem *Picture Archiving and Communication System* (PACS) der Abteilung Radiologie/Neuroradiologie des Universitätsklinikums rechts der Isar entnommen und ich führte in Zusammenarbeit mit C. Lorenz (Philips Healthcare, Hamburg) über die gesamte Zeit meiner Doktorandentätigkeit 54 Segmentierungen durch und trug die Daten in einer Excel-Tabelle zusammen. Dabei wurden 33 Männer und 21 Frauen untersucht (mittleres Alter = $51,1 \pm 19,5$ Jahre). Ein Ethikantrag für die retrospektive Datenanalyse liegt genehmigt vor (5022/11; Amendment vom 23.12.13).

Die Gründe für die Computertomographien waren vielfältig. In den meisten Fällen waren Traumata die Ursache, z.B. durch Fahrrad- oder Autounfälle. Insgesamt konnten bei 52% der untersuchten Personen Traumata als Ursache festgestellt

werden, v. a. in den jüngeren Generationen (75 % in der Altersgruppe 41–50 Jahre), gefolgt von entzündlichen Prozessen mit 17% und gastrointestinalen Störungen mit 7%. In 24% der Fälle gab es andere Ursachen, wie z.B. spinale Stenosen (Valentinitsch et al. 2017).

Es wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- MDCT der Brust- und Lendenwirbelsäule ohne Kontrastmittel
- Röhrenspannung von 120 kV
- Sagittale Rekonstruktionen mit einer maximalen Schichtdicke von 3 mm
- Knochenfensterung
- Vorhandenes Festkörperphantom
- Patientenalter zwischen 19 und 80 Jahren

Die Röhrenspannung war bei allen Scans konstant. Die inkludierten MDCT-Scans hatten einen durchschnittlichen Röhrenstrom von 236 mA mit einem Pitchfaktor von 1,1. Der Pitchfaktor gibt an, wie weit die Spirale „auseinandergezogen“ wird, und ist definiert als das Verhältnis von Tischvorschub pro Rotation zur Schichtdicke. Die mittlere Dosis ($CTDI_{vol}$ = volume computed tomography dose index) betrug 11,9 mGy mit einer durchschnittlichen effektiven Dosis (ED) von 12 mSv (Valentinitsch et al. 2017).

Zu den Ausschlusskriterien zählten:

- Frakturen im Bereich des Wirbelkörpers
- Pathologische Knochenveränderungen wie Knochenmetastasen
- Hämatologische oder metabolische Erkrankungen

Bei den Wirbelkörperfrakturen wurden nur die frakturierten Wirbelkörper ausgeschlossen, der Patient selbst jedoch nicht.

Viele Patienten konnten in die Studie nicht eingeschlossen werden, da die Einschlusskriterien nicht erfüllt wurden, v.a. wegen hämatologischer Erkrankungen und fehlenden Phantoms.

Acht Personen wurden mit einem Computertomographen von Philips (iCT, Philips Medical Systems, Amsterdam, Niederlande) und 46 Personen mit einem Computertomographen von Siemens (Somatom 128, Siemens Healthcare AG, Erlangen, Deutschland) untersucht.

Ein 5-Elemente-Kalibrierungsphantom aus K_2HPO_4 (Mindways, Austin, Texas, USA) wurde bei den Philips-Scannern verwendet, ein 2-Elemente-Kalibrierungsphantom bei den Siemens-Scannern (Osteo Phantom, Siemens Healthcare AG, Erlangen, Deutschland) (Valentinitich et al. 2017).

2.1.2 Subgruppen und Zielkriterien

Der erste Schritt war es, ein gesundes Patientenkollektiv („healthy“) als Referenzgruppe auszuwählen. Dafür wurden die Daten von 16 Patienten unter 40 Jahren erhoben (Altersmedian = $26,0 \pm 6,7$ Jahre). Um den normalen lokalen BMD-Verlust während des normalen Alterungsvorganges zu lokalisieren, wurden Altersgruppen definiert, jeweils Dekaden vom 40. bis zum 80. Lebensjahr. Die Altersgruppen erhielten die Bezeichnungen „forties“ (41.–50. Lebensjahr, Altersmedian = $26,0 \pm 6,7$ Jahre), „fifties“ (51.–60. Lebensjahr, Altersmedian = $55,7 \pm 3,1$ Jahre), „sixties“ (61.–70. Lebensjahr, Altersmedian = $66 \pm 2,9$ Jahre) und „seventies“ (71.–80. Lebensjahr, Altersmedian = $76,0 \pm 2,9$ Jahre). In der Altersgruppe „forties“ wurden acht Wirbelsäulen segmentiert, in allen weiteren Altersgruppen zehn Wirbelsäulen. Die Einschlusskriterien waren identisch mit denen des gesunden Patientenkollektivs. Aus den gesamten Daten wurde ein computergestütztes Referenzmodell (RFM), der sogenannte Referenzatlas, erstellt (Valentinitich et al. 2017).

2.2 Automatische Wirbelkörperidentifikation und -segmentierung

Es wurde ein automatisierter, modellgestützter Wirbelkörperalgorithmus zur Identifizierung und Segmentierung individueller Wirbelkörper benutzt. Dieser Algorithmus wurde bereits erfolgreich von Baum et al. eingesetzt (Baum et al. 2014). Wie bei Klinder et al. wurden Wirbelsäulensegmentierungen in vier Schritten von allen sagittalen Rekonstruktionen mit einer Schichtdicke von 2 bis 3 mm durchgeführt (Klinder et al. 2009). Als *Erstes* wurde für jeden Datensatz die spinale Achse durch eine automatische Identifizierung des Spinalkanals extrahiert. Als *Zweites* wurde jeder einzelne Wirbelkörper in einem neu formatierten Bild durch Verwendung eines

allgemeinen Modells detektiert. In einem *dritten* Schritt wurden die jeweiligen Wirbelkörper wieder in das ursprüngliche Bild transformiert und die Wirbelkörper durch starre registrierte Erscheinungsmodelle identifiziert. Im *vierten*, finalen Schritt erfolgte die endgültige Segmentierung durch Formmodelle („shape“-Modelle) zur Anpassung jedes einzelnen Wirbelkörpers. Dadurch erhielten wir eine Beschriftungsmaske („label mask“) der Wirbelsäule, wobei jeder Wirbelkörper für weitere Untersuchungen anvisiert werden konnte. Inkludiert wurden die Wirbelkörper T1–L5 (insgesamt 17 Wirbelkörper), jedoch nur dann, wenn sie in der sagittalen Rekonstruktion vollständig abgebildet waren. Zusätzlich wurde die automatische Segmentierung auch manuell überprüft und, falls nötig, eine Korrektur durchgeführt (Valentinitsch et al. 2017).

2.3 Computergestütztes Referenzmodell

Das Grundkonzept des Referenzatlas besteht aus der Benutzung eines standardisierten (d.h. stereotaktischen) 3D-Koordinatensystems, welches in der Neurobildgebung bereits vielfach beschrieben wurde (Evans et al. 2012). Ein Wirbelsäulentemplate ist wichtig, um die Gesamtgröße und -form der Wirbelkörper dreidimensional zu normieren. Das wird erreicht, indem jedes einzelne Bild im Template registriert wird. Soweit unsere Recherche zeigte, gab es kein Template oder einen Atlas für die Wirbelsäule, welches bzw. welcher in der Literatur beschrieben und bereits für unseren Zweck verfügbar gewesen wäre. Ein Referenzmodell der Wirbelsäule wurde kreiert, ein sogenannter Referenzatlas, der jungen Referenzgruppe. Dafür wurde von jedem thorakolumbalen Wirbelkörper ein Formmodell mit korrespondierenden Oberflächenpunkten angefertigt (Cootes et al. 1995). Um eine sinnvolle Übereinstimmung zu erhalten, wurde jeder Wirbelkörper der jungen Referenzgruppe unter Verwendung der Methode der nichtstarrten Punktmengenregistrierung ausgerichtet (Myronenko und Song 2010). Die Daten wurden mit einer isotropen Auflösung von 1 mm verarbeitet. Durch die Kombination des Mittelwertes mit der mittleren Varianz wurde ein gemittelttes Formmodell („mean shape model“) von jedem thorakolumbalen Wirbelkörper geschaffen, das Wirbelsäulentemplate (TLSSM16) (Valentinitsch et al. 2017).

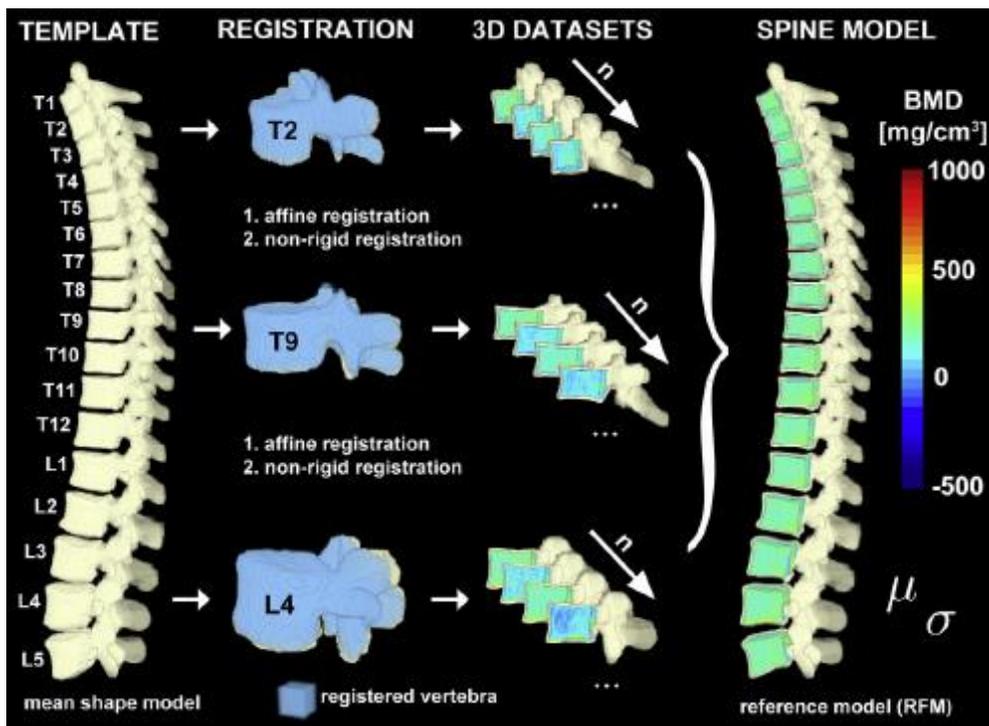


Abbildung 6: Visualisierter Prozess der Entstehung des empirischen Wirbelsäulenmodells (RFM). Das RFM besteht aus Mittelwert (μ) und Standardabweichung (Σ) basierend auf der volumetrischen BMD (vBMD) für jedes Voxel des gesunden Patientenkollektivs (Alter < 40 Jahre). Für die räumliche Normalisierung wurde das generierte Wirbelsäulentemplate (TLSSM16) verwendet. Quelle: Valentinitsch et al., Regional analysis of age-related local bone loss in the spine of a healthy population using 3D voxel-based modeling, Bone 2017 Oct;103: page No. 235.

2.4 Generierung eines voxelbasierten empirischen Wirbelsäulenmodells

Um Gruppenunterschiede herauszufinden, wurde eine voxelbasierte Morphometrie (VBM) verwendet, eine Technik, die in den Neurowissenschaften häufig zur Untersuchung struktureller Anomalitäten eingesetzt wird, um deren Zusammenhänge mit einer prädestinierten Neuropathologie herauszufinden (Friston et al. 1994, Ashburner und Friston 2000). Im einfachsten Fall vergleicht die Methode zwei Gruppen von Probanden auf Voxelbasis. Das Endergebnis liefert eine klare anatomische Visualisierung der strukturellen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In unserem Fall wurde zuerst ein empirisches Modell erstellt, indem die Verteilung der vBMD-Werte in jedem Voxelort der registrierten Bilder der 16 jungen Personen (gesundes Patientenkollektiv < 40 Jahre) berechnet wurde. Dieses Modell wurde als Referenzmodell bezeichnet. Um die durch die Registrierung verursachten Probleme zu verringern, d. h. eine Zuordnung zwischen den Voxeln des Zielwirbels und den entsprechenden Voxeln des Wirbelsäulentemplates bereitzustellen, wurde ein Gauß'sches Glättungsverfahren ($\Sigma = 1 \text{ mm}$, Kernelgröße = 4 mm) auf die CT-Bilder angewendet. Diese Prozedur ersetzt den Intensitätswert eines Voxels

durch einen gewichteten Durchschnitt der umgebenden Voxel. In den Analysen wurde der kortikale Knochen ausgeschlossen, indem die Maske jedes Wirbels um drei Voxel (1,5 mm) abgetragen wurde. Um strukturelle Veränderungen aufgrund der Alterung zu modellieren, wurde die gesamte Kohorte in Untergruppen unterteilt, die jeweils ein Jahrzehnt repräsentierten. Für jede Untergruppe wurde ein Modell gebaut (forties, fifties, sixties, seventies), bestehend aus Mittelwert und Standardabweichung (SD) in jedem Voxel der Wirbelkörper, welche für den paarweisen Vergleich mit dem Referenzmodell verwendet wurden. Zusätzlich wurden der globale Mittelwert und die Standardabweichung der vBMD aus jedem Modell und für jeden Wirbel durch Mitteln der Dichteverteilung jedes Voxelorts abgeleitet. Die gesamte Analyse wurde nur für den Wirbelkörper durchgeführt, die posterioren Wirbelelemente, wie der Wirbelbogen und der Dornfortsatz, wurden bei den Analysen ausgeschlossen (Valentinitsch et al. 2017).

2.5 Analysen bezogen auf die Heterogenität des Knochens

In dieser Analyse beschäftigte ich mich mit der Frage, ob es signifikante Unterschiede verschiedener Regionen in einem Wirbelkörper gibt. Für die Analyse wurde in den Wirbelkörper eine Kugel eingepasst und diese als Mittelpunkt des Wirbelkörpers definiert. Zusätzlich wurden Oberflächenpunkte der Wirbelkörperendplatten extrahiert, welche in den Mittelpunkt projiziert wurden. Ein Satz von 3D-Punkten wurde verwendet, um die Ebene zu berechnen, die am besten zu den Punkten passt, wobei sich drei verschiedene Ebenen ergaben: superior-inferior, anterior-posterior, medial-lateral. Anhand der Schnittpunkte dieser Ebenen wurden für die regionale Analyse 18 Subregionen definiert:

Die *anteriore* Region enthält neun Subregionen: LAS, MAS, LAS, LAC, MAC, LAC, LAI, MAI, LAI.

Die *posteriore* Region enthält neun Subregionen: LPS, MPS, LPS, LPC, MPC, LPC, LPI, MPI, LPI.

Die *superiore* Region enthält sechs Subregionen: LAS, MAS, LAS, LPS, MPS, LPS.

Die *inferiore* Region enthält sechs Subregionen: LAI, MAI, LAI, LPI, MPI, LPI.

Die zentrale *core*-Region enthält sechs Subregionen: LAC, MAC, LAC, LPC, MPC, LPC.

Die *mediale* Region enthält sechs Subregionen: MPS, MPC, MPI, MAS, MAC, MAI.

Die zwei *lateralen* Regionen enthalten insgesamt zwölf Subregionen: LPS, LPC, LPI, LPS, LPC, LPS, LAS, LAC, LAI, LAS, LAC, LAI.

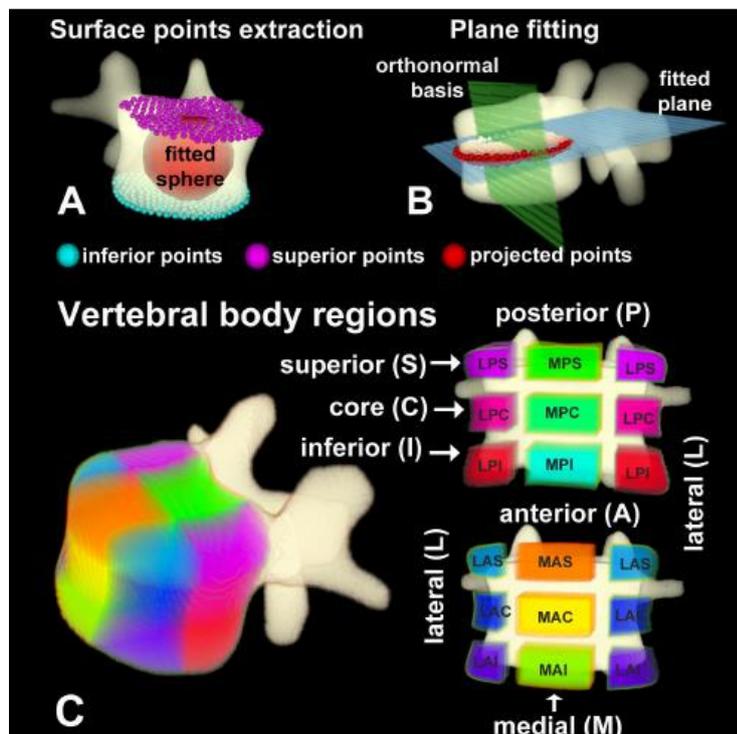


Abbildung 7: Prozess zur Unterteilung des Wirbelkörpers in Subregionen: Dabei wurde (A) in die Mitte des Wirbelkörpers eine Kugel eingepasst sowie die Oberflächenpunkte der Endplatten extrahiert und (B) ein Satz von 3D-Punkten verwendet, um die Ebenen festzulegen, welche die Schnittpunkte für (C) 18 Subregionen definierte. Quelle: Valentinitsch, A., Trebeschi, S., Kaesmacher, J., Alarcon, E., Baum, T., Lorenz, C., Kirschke, J. S., Regional analysis of age-related local bone loss in the spine of a healthy population using 3D atlas-based modeling, ASBMR, Seattle, 2015 Oct.

Die abhängigen Variablen der Analyse sind die 17 Wirbelkörper WKTh1, WKTh2, WKTh3, WKTh4, WKTh5, WKTh6, WKTh7, WKTh8, WKTh9, WKTh10, WKTh11, WKTh12, WKL1, WKL2, WKL3, WKL4 und WKL5, die allesamt ein metrisches Messniveau aufweisen. Jeder dieser 17 Wirbelkörper wurde an fünf verschiedenen Wirbelkörperregionen gemessen, sodass jede der Variablen in den fünf Varianten A (anterior), P (posterior), C (core), S (superior) und I (inferior) vorliegt. Das Forschungsinteresse der Analyse bestand in der Frage, ob sich jeweils die A- von der P-Messung, die C- von der S-Messung sowie die C- von der I-Messung unterscheidet, und zwar für jeden der genannten 17 Wirbelkörper. Dies wurde zusätzlich getrennt für jede der vier Altersgruppen überprüft.

2.6 Statistische Analysen/Methoden

Für jeden einzelnen Wirbelkörper (Th1–L5) wurde eine einfaktorische Varianzanalyse (ANOVA) verwendet, um den Vergleich der vBMD-Verteilung des Referenzmodells

mit den unterschiedlichen Altersgruppen aufzuzeigen. Eine Bonferroni-Korrektur wurde für mehrere Hypothesentests verwendet (d. h. ein statistischer Test für jeden Wirbelkörper). Zudem wurden der globale T-Score, der globale Mittelwert und die Standardabweichung der vBMDs für jeden einzelnen Wirbelkörper berechnet, wobei die posterioren Elemente des Wirbelkörpers bei jeder Kohorte ausgeschlossen wurden. Insbesondere wurde der statistische Test an jedem Voxelort durchgeführt, um die Verteilung der vBMDs im Referenzmodell mit der Verteilung der vBMD-Werte der verschiedenen Altersuntergruppen zu vergleichen. Der aus dem Vergleich resultierende p-Wert ist ein Indikator für die Differenz der vBMD-Werte zwischen den Gruppen. Liegt der Schwellenwert der p-Werte bei einem bestimmten Wert (z. B. $p < 0,01$), werden diese Voxel als „signifikant unterschiedlich“ bezeichnet. Eine Ansammlung dieser Voxel weist auf abweichende Anordnungen hin. Der Anteil signifikanter Voxel wurde als „betroffene Dichtebereiche“ („affected density regions“, ADR, in %) definiert und für jede Kohorte berechnet. Um auch Auskunft über die Größenordnung eines solchen Unterschieds zu geben, wurde ein voxelweiser T-Score (d. h. T-Score-Mapping) eingeführt, der in einem 3D-Setting noch nie genutzt wurde. Der T-Score der Gruppe wurde für jede Alterskohorte an jeder Voxelstelle als Mittelwert jedes einzelnen T-Scores berechnet, wobei jeder T-Score mit dem geschlechtsangepassten Referenzmodell (RFM) verglichen wurde. Dies führte zu einer T-Score-Karte, die den regionalen Verlust der volumetrischen Knochenmineraldichte (vBMD) während der normalen Alterung bildlich darstellte (Valentinitsch et al. 2017).

Da bei den *Analysen bezogen auf die Heterogenität des Knochens* die fünf Messungen A, P, C, S und I an jedem Probanden vorgenommen wurden, handelt es sich bei den oben genannten Vergleichen von A mit P, C mit S sowie C mit I um einen Gruppenvergleich für verbundene Stichproben. Als geeignete Analyseverfahren zur Signifikanztestung kamen somit einerseits der *t*-Test für verbundene Stichproben und andererseits der Wilcoxon-Test infrage. Der *t*-Test setzt hierbei voraus, dass die Differenz der beiden Messwerte normalverteilt ist. Falls diese Voraussetzung erfüllt ist, verfügt der *t*-Test über eine höhere Teststärke als der Wilcoxon-Test und sollte in diesem Fall verwendet werden. Falls die Voraussetzung nicht erfüllt ist, sollte anstatt des *t*-Tests der Wilcoxon-Test angewendet werden. Zur Prüfung der Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test angewendet. Alle Signifikanztests

wurden zum allgemein üblichen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ durchgeführt, d. h., ein Ergebnis wurde als signifikant beurteilt, wenn der entsprechende p-Wert kleiner als 0,05 war. Wenn der p-Wert über 0,05 war, lag eine Normalverteilung vor; in diesem Fall wurde der Vergleich von A mit P mit dem t-Test vorgenommen. Falls der Wert kleiner als 0,05 war, dann wurde der Vergleich von A mit P mittels des Wilcoxon-Tests vorgenommen.

3 Ergebnisse

In 41 Fällen wurde die gesamte thorakolumbale Wirbelsäule in die MDCT-Scans einbezogen, wobei in 13 Fällen der fünfte lumbale oder die ersten thorakalen Wirbelkörper fehlten (*Tabelle 1*). Die Region Th8 bis L4 war in allen Personen enthalten.

Spine	RFM		Forties		Fifties*		Sixties*		Seventies*	
	n	vBMD	n	vBMD	n	vBMD	n	vBMD	n	vBMD
T1	12	278.52 ± 42.70	7	284.95 ± 38.16	7	232.95 ± 63.13	9	194.35 ± 58.24	10	192.34 ± 38.19
T2	13	261.80 ± 45.85	7	269.05 ± 42.12	9	225.27 ± 54.70	10	183.89 ± 56.82	10	181.28 ± 36.40
T3	13	257.31 ± 49.44	7	261.51 ± 44.47	9	215.03 ± 57.99	10	171.43 ± 59.01	10	154.20 ± 51.11
T4	14	241.40 ± 58.09	7	247.75 ± 41.10	9	187.60 ± 60.35	10	155.74 ± 58.16	10	134.19 ± 50.79
T5	15	245.84 ± 49.04	7	249.72 ± 43.31	9	197.53 ± 53.01	10	159.31 ± 59.22	10	139.03 ± 36.58
T6	15	247.03 ± 45.61	7	246.97 ± 42.60	9	196.28 ± 54.45	10	156.57 ± 65.70	10	131.49 ± 36.07
T7	15	245.51 ± 44.72	8	239.23 ± 46.27	9	196.46 ± 49.84	10	154.02 ± 64.02	10	133.48 ± 37.60
T8	16	250.17 ± 46.50	8	244.11 ± 45.46	10	198.44 ± 53.58	10	156.11 ± 59.87	10	136.68 ± 38.09
T9	16	256.61 ± 46.72	8	252.22 ± 43.45	10	204.24 ± 48.32	10	164.63 ± 58.75	10	147.91 ± 38.20
T10	16	264.28 ± 43.88	8	254.86 ± 41.09	10	209.48 ± 47.91	10	170.04 ± 63.62	10	154.83 ± 37.53
T11	16	264.38 ± 42.62	8	253.97 ± 39.43	10	208.84 ± 47.43	10	163.45 ± 63.46	10	152.81 ± 36.91
T12	16	250.01 ± 37.32	8	239.07 ± 36.33	10	195.60 ± 46.96	10	151.71 ± 59.58	10	139.70 ± 33.05
L1	16	249.56 ± 37.49	8	233.93 ± 33.57	10	191.87 ± 45.14	10	151.42 ± 54.46	10	131.42 ± 32.18
L2	16	254.73 ± 39.44	8	243.08 ± 34.34	10	197.21 ± 44.90	10	153.73 ± 54.07	10	131.32 ± 36.07
L3	16	257.68 ± 40.10	8	244.45 ± 38.56	10	192.75 ± 48.38	10	155.33 ± 57.79	10	132.27 ± 34.40
L4	16	273.76 ± 39.34	8	261.75 ± 41.46	10	211.22 ± 44.01	10	165.19 ± 58.08	10	140.41 ± 42.92
L5	16	284.59 ± 41.49	6	255.05 ± 39.45	10	213.78 ± 49.03	9	176.09 ± 58.29	9	152.89 ± 42.18

Tabelle 1: Eigenschaften des Referenzmodells und der Altersgruppen, dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) der volumetrischen Knochenmineraldichte (vBMD) und der Häufigkeit des Auftretens (n) jedes Wirbelkörpers. Es gibt statistische Signifikanz (* $p < 0,001$) in allen Gruppen mit Ausnahme der Altersgruppe „forties“. Quelle: Valentinitich et al., Regional analysis of age-related local bone loss in the spine of a healthy population using 3D voxel-based modeling, Bone 2017 Oct;103: page No. 236.

3.1 Globaler Vergleich

Die Verteilung der Knochenmineraldichte in der Wirbelsäule ist in *Abbildung 6* für das RFM dargestellt. Der Mittelwert ± Standardabweichung der vBMD jedes Wirbelkörpers ist in *Tabelle 1* für alle Altersgruppen angegeben. Der globale Vergleich der Dichteverteilung (vBMD) zeigt eine statistische Signifikanz mit einer Bonferroni-Anpassung in allen Gruppen mit Ausnahme der Vierziger-Kohorte. Der

globale T-Score nahm mit zunehmendem Alter ab und ist in *Tabelle 2* für jeden einzelnen Wirbelkörper dargestellt (Valentinitsch et al. 2017).

Spine	Forties		Fifties		Sixties		Seventies	
	Tscore	ADR	Tscore	ADR	Tscore	ADR	Tscore	ADR
T1	0.23	0.0%	-0.82	0.0%	-1.50	1.3%	-1.85	24.5%
T2	0.22	0.0%	-0.99	0.0%	-1.69	2.6%	-2.26	28.8%
T3	0.20	0.0%	-0.65	0.0%	-1.43	0.9%	-1.92	17.1%
T4	0.19	0.0%	-0.74	0.1%	-1.46	3.7%	-1.91	26.6%
T5	0.24	0.0%	-0.89	0.0%	-1.43	0.8%	-2.11	40.9%
T6	0.25	0.0%	-0.92	0.0%	-1.52	5.0%	-2.17	48.4%
T7	0.21	0.0%	-0.94	0.0%	-1.44	3.0%	-2.01	42.3%
T8	0.00	0.0%	-1.03	0.1%	-1.56	5.7%	-1.97	48.8%
T9	-0.02	0.0%	-1.06	0.2%	-1.53	6.2%	-1.96	45.5%
T10	-0.13	0.0%	-1.17	0.7%	-1.71	9.0%	-2.38	60.4%
T11	-0.09	0.0%	-1.36	2.9%	-1.88	14.1%	-2.54	66.9%
T12	-0.23	0.0%	-1.55	2.0%	-2.21	22.6%	-2.94	75.7%
L1	-0.24	0.0%	-1.54	3.8%	-2.05	22.1%	-2.78	71.2%
L2	-0.14	0.0%	-1.44	2.5%	-2.01	22.2%	-2.69	63.2%
L3	-0.09	0.0%	-1.46	1.3%	-2.00	17.1%	-2.82	64.5%
L4	-0.26	0.0%	-1.73	6.1%	-2.30	36.4%	-2.99	72.2%
L5	-0.71	0.0%	-1.61	7.9%	-1.99	12.8%	-2.76	53.2%

Tabelle 2: Der Anteil signifikanter Bereiche, die als betroffene Dichteregionen (ADR in %) definiert sind, und der globale geschlechtsangepasste T-Score, angegeben für jeden Wirbelkörper und jede Alterskohorte. Quelle: Valentinitsch et al., Regional analysis of age-related local bone loss in the spine of a healthy population using 3D voxel-based modeling, Bone 2017 Oct;103: page No. 237.

3.2 Voxelbasierter Vergleich

Unter Verwendung des paarweisen voxelbasierten Modellvergleichs fanden sich lokal signifikante Unterschiede zwischen der Dichteverteilung (vBMD) in jedem Voxel für jeden Wirbelkörper (T1–L5) der jungen Referenzgruppe (RFM) und den Altersgruppen „fifties“, „sixties“ und „seventies“. In der Altersgruppe „forties“ gab es im Vergleich zur jungen Referenzgruppe (RFM) keine signifikant betroffenen Dichtebereiche (ADR), was in *Abbildung 8* sichtbar ist (Valentinitsch et al. 2017). In der Altersgruppe „fifties“ zeigten innerhalb des Wirbelkörpers nur L4 und L5 kleine lokale Veränderungen in der vBMD-Verteilung. Die signifikant betroffenen Dichtebereiche (ADR) nahmen in der Altersgruppe „sixties“ um das Fünffache zu, wobei dies zwischen den Wirbelkörpern T12 und L2 einsetzte (*Tabelle 2*). Bei der Altersgruppe „seventies“ nahm die lokale vBMD-Verteilung am thorakolumbalen Übergang T12/L1 um das Dreifache zu. Die betroffenen Dichtebereiche (ADR) zwischen T10 und L5 lagen nahe oder etwas über 50 %, was ebenfalls in *Abbildung 8* zu sehen ist (Valentinitsch et al. 2017).

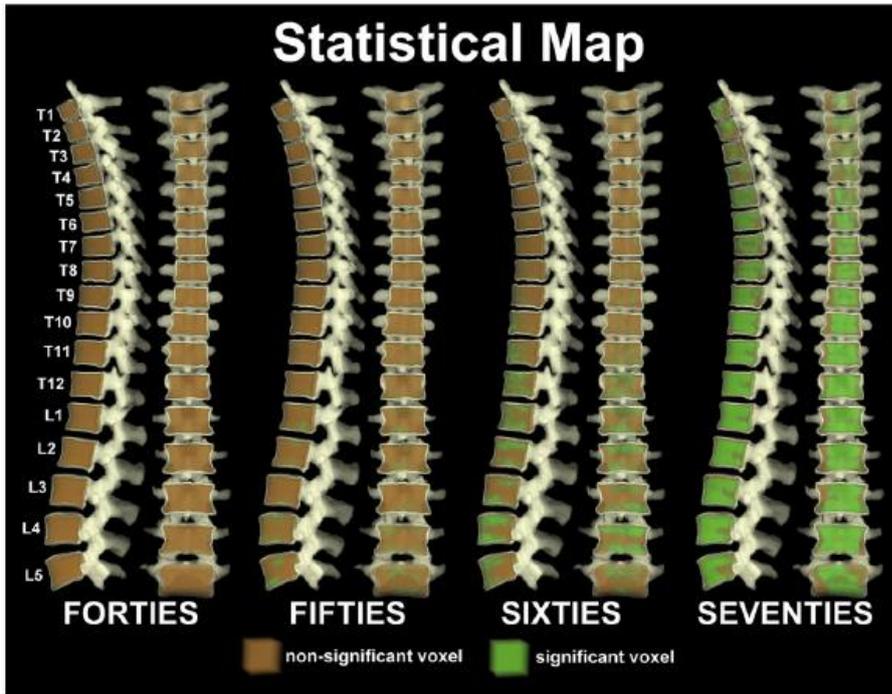


Abbildung 8: Die statistische Kartierung ergab keine signifikant betroffenen Dichteregionen (ADR) in der Altersgruppe „forties“ im Vergleich zur jungen, gesunden Referenzgruppe (RFM). In der Altersgruppe „fifties“ zeigten nur L4 und L5 kleine lokale Veränderungen, die sich in der Altersgruppe „sixties“ verdreifachten. In der Altersgruppe „seventies“ waren fast alle Regionen stark betroffen. Signifikante Voxel sind in Grün und nichtsignifikante in Orange dargestellt. Quelle: Valentinitich et al., Regional analysis of age-related local bone loss in the spine of a healthy population using 3D voxel-based modeling, Bone 2017 Oct;103: page No. 237.

Die regionale voxelbasierte T-Score-Karte für jede Altersgruppe ist in *Abbildung 9* dargestellt und zeigt die lokalen Dichteänderungen.

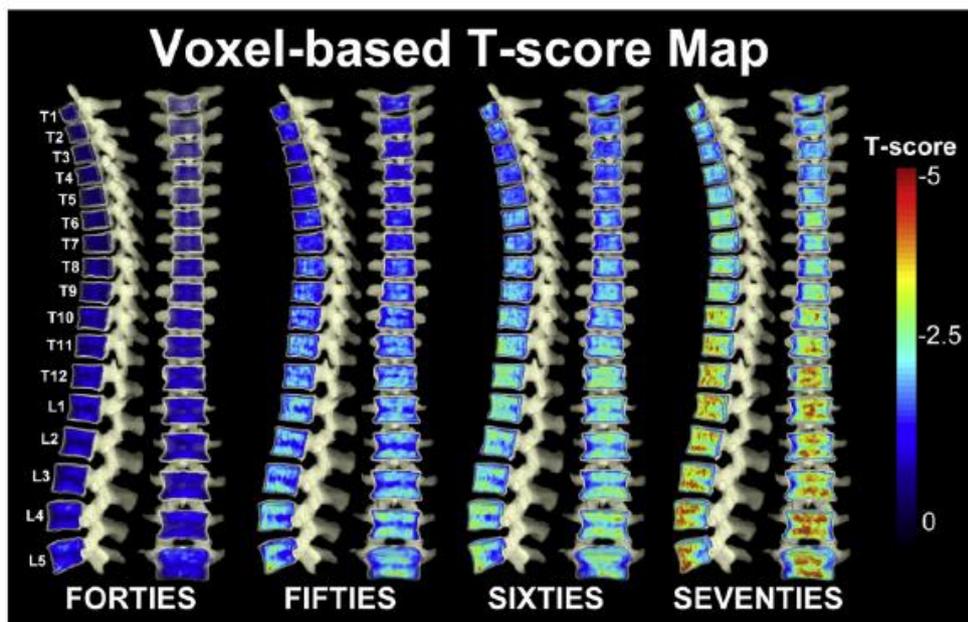


Abbildung 9: Die regionale voxelbasierte T-Score-Karte für jede Altersgruppe (forties, fifties, sixties, seventies), welche das Ausmaß der Dichteänderungen bildlich darstellt. Quelle: Valentinitich et al., Regional analysis of age-related local bone loss in the spine of a healthy population using 3D voxel-based modeling, Bone 2017 Oct;103: page No. 238.

In diesem Fall ist die Ausbreitung der vBMD-Verluste über die verschiedenen Jahrzehnte deutlich sichtbar. Die größte signifikante Dichteänderung wurde in der Altersgruppe „fifties“ im Wirbelkörper L5 festgestellt, wo die an die Endplatten angrenzenden Regionen am stärksten betroffen waren. Dieser Effekt nahm in der Altersgruppe „sixties“ dramatisch zu und breitete sich bis zum Wirbelkörper T11 aus, wobei auch die anteriore und die zentrale Region betroffen waren (*Abbildung 8* und *Abbildung 9*) (Valentinitsch et al. 2017).

3.3 Vergleiche bezogen auf die Heterogenität im Knochen

Die Analysen wurden anhand eines Datensatzes von N = 38 Personen vorgenommen. Die Personen verteilten sich auf die vier Altersgruppen „forties“ (41–50 Jahre), „fifties“ (51–60 Jahre), „sixties“ (61–70 Jahre) sowie „seventies“ (71–80 Jahre). *Tabelle 3* stellt die absolute und die prozentuale Verteilung dieser Altersgruppen dar. Es ist ersichtlich, dass die Altersgruppen nahezu gleich häufig vertreten sind, wobei die jüngste Gruppe der 41- bis 50-Jährigen etwas kleiner ist. In allen Altersgruppen waren mehr Männer als Frauen vertreten, außer in der Altersgruppe „seventies“.

Altersgruppe	N	%	N ♀	N ♂
41–50 Jahre	8	21	2	6
51–60 Jahre	10	26	4	6
61–70 Jahre	10	26	4	6
71–80 Jahre	10	26	6	4

Tabelle 3: Anzahl der Personen in den verschiedenen Altersgruppen im Vergleich bezogen auf die Heterogenität

Tabelle 4 stellt die Ergebnisse des Vergleichs der anterioren Region A mit der posterioren Region P für die Altersgruppe „**forties**“ (41–50 Jahre) dar:

Variable	p T/W	M A	M P	Diff.	SD A	SD P
WKTh1	0,502	0,013	0,116	-0,103	0,671	0,538
WKTh2	0,867	0,063	0,093	-0,030	0,909	0,791
WKTh3	0,825	0,036	0,007	0,029	0,902	0,788
WKTh4	0,658	-0,029	0,014	-0,043	0,616	0,695
WKTh5	0,201	-0,007	0,084	-0,091	0,799	0,768
WKTh6	0,450	-0,136	-0,036	-0,100	0,830	0,814
WKTh7	0,084	-0,335	-0,118	-0,217	0,779	0,916
WKTh8	0,138	-0,354	-0,159	-0,195	0,747	0,900
WKTh9	0,376	-0,234	-0,153	-0,081	0,787	0,788
WKTh10	0,194	-0,426	-0,297	-0,129	0,682	0,747
WKTh11	0,862	-0,373	-0,359	-0,014	0,701	0,731
WKTh12	0,280	-0,494	-0,412	-0,082	0,668	0,768
WKL1	0,318	-0,558	-0,500	-0,058	0,595	0,615
WKL2	0,123	-0,440	-0,367	-0,073	0,549	0,561
WKL3	0,226	-0,511	-0,370	-0,141	0,583	0,565
WKL4	0,232	-0,561	-0,426	-0,135	0,833	0,733
WKL5	0,336	-1,048	-0,911	-0,137	0,714	0,586

Tabelle 4: Vergleich Region anterior/posterior für die Altersgruppe „forties“

Die Tabelle enthält die folgenden Kennzahlen:

- Die Spalte „p T/W“ enthält den p-Wert des *t*-Tests bzw. des Wilcoxon-Tests. Wenn dieser Wert kleiner als 0,05 ist, dann besteht zwischen A und P ein signifikanter Unterschied.
- Die Spalten „M A“ und „M P“ enthalten den Durchschnitt der jeweiligen Variablen für die A- und P-Messung. Anhand dieser Werte kann abgelesen werden, ob die Variable bei A oder P höher ausgeprägt ist. Zur besseren Übersicht wird noch die Differenz („Diff.“) zwischen den beiden Messungen angegeben.
- Die Spalten „SD A“ und „SD P“ enthalten die Standardabweichung der jeweiligen Variablen getrennt für A und P. Dies ist eine Kennzahl, mit der die Streuung der Variablen angegeben wird.

Die Tabelle zeigt somit für die Altersgruppe „forties“ das folgende Ergebnis:

- Die p-Werte des t- bzw. Wilcoxon-Tests sind allesamt über 0,05, d. h., dass keine der untersuchten Variablen einen signifikanten Unterschied zwischen A und P zeigt.
- An den Spalten „M A“ und „M P“ ist ersichtlich, dass im Durchschnitt bei nahezu allen Variablen der t-Score der anterioren Region im Vergleich mit der posterioren Region verstärkt abweicht, wobei diese Unterschiede wie erwähnt nicht statistisch signifikant sind.

Tabelle 5 stellt die Ergebnisse des A/P-Vergleichs für die Altersgruppe „fifties“ (51–60 Jahre) dar:

Variable	p T/W	M A	M P	Diff.	SD A	SD P
WKTh1	0,204	-1,262	-0,990	-0,272	1,306	1,156
WKTh2	0,701	-0,913	-0,982	0,069	1,299	1,013
WKTh3	0,369	-1,039	-0,866	-0,173	1,264	0,865
WKTh4	0,957	-1,161	-1,151	-0,010	1,031	0,941
WKTh5	0,690	-1,050	-1,091	0,041	1,127	0,967
WKTh6	0,600	-1,198	-1,262	0,064	1,295	1,097
WKTh7	0,299	-1,107	-1,211	0,104	1,141	0,997
WKTh8	0,520	-1,319	-1,241	-0,078	1,083	0,989
WKTh9	0,022	-1,473	-1,205	-0,268	0,905	0,810
WKTh10	0,002	-1,722	-1,430	-0,292	1,027	0,887
WKTh11	0,052	-1,762	-1,453	-0,309	1,092	0,897
WKTh12	0,300	-1,788	-1,668	-0,120	1,206	1,082
WKL1	0,561	-1,786	-1,719	-0,067	1,165	1,015
WKL2	0,341	-1,713	-1,618	-0,095	1,117	0,955
WKL3	0,382	-1,855	-1,757	-0,098	1,218	0,984
WKL4	0,024	-2,129	-1,743	-0,386	1,148	0,790
WKL5	0,005	-2,360	-1,910	-0,450	1,171	0,887

Tabelle 5: Vergleich Region anterior/posterior für die Altersgruppe „fifties“

Man erkennt Folgendes:

- Ein p-Wert von unter 0,05 und somit ein signifikanter Unterschied zwischen A und P zeigt sich für die Variablen WKTh9, WKTh10, WKL4 sowie WKL5.
- Bei diesen Wirbelkörpern weicht im Durchschnitt der t-Score in der anterioren Region signifikant stärker ab als in der posterioren Region.

Tabelle 6 stellt die Ergebnisse des A/P-Vergleichs für die Altersgruppe „**sixties**“ (61–70 Jahre) dar:

Variable	p T/W	M A	M P	Diff.	SD A	SD P
WKTh1	0,483	-2,213	-2,116	-0,097	1,315	1,322
WKTh2	0,907	-1,837	-1,853	0,016	1,053	1,211
WKTh3	0,551	-1,939	-1,864	-0,075	1,057	1,146
WKTh4	0,022	-1,658	-1,937	0,279	0,926	1,078
WKTh5	0,220	-1,922	-1,816	-0,106	1,085	1,059
WKTh6	0,157	-2,232	-2,074	-0,158	1,407	1,225
WKTh7	0,646	-2,147	-2,115	-0,032	1,276	1,300
WKTh8	0,721	-2,268	-2,172	-0,096	1,092	1,196
WKTh9	0,001	-2,396	-2,063	-0,333	1,116	1,178
WKTh10	0,058	-2,467	-2,310	-0,157	1,322	1,409
WKTh11	0,075	-2,715	-2,513	-0,202	1,351	1,422
WKTh12	0,035	-3,004	-2,835	-0,169	1,470	1,531
WKL1	0,551	-2,818	-2,768	-0,050	1,292	1,314
WKL2	0,124	-2,819	-2,711	-0,108	1,160	1,241
WKL3	0,245	-2,725	-2,644	-0,081	1,247	1,320
WKL4	0,002	-3,209	-2,906	-0,303	1,382	1,269
WKL5	0,005	-3,168	-2,782	-0,386	1,336	1,191

Tabelle 6: Vergleich Region anterior/posterior für die Altersgruppe „sixties“

In der Altersgruppe „**sixties**“ zeigen sich signifikante Unterschiede für die Variablen WKTh4, WKTh9, WKTh12, WKL4 und WKL5. Bei den vier letztgenannten Wirbelkörpern weicht der t-Score in der anterioren Region signifikant stärker ab als in der posterioren Region. Bei WKTh4 hingegen ist es genau umgekehrt, hier weicht der t-Score der posterioren Region stärker ab.

Tabelle 7 stellt die Ergebnisse des A/P-Vergleichs für die Altersgruppe „seventies“ (71–80 Jahre) dar:

Variable	p T/W	M A	M P	Diff.	SD A	SD P
WKTh1	0,012	-2,518	-2,094	-0,424	0,717	0,512
WKTh2	0,163	-2,132	-1,980	-0,152	0,528	0,483
WKTh3	0,005	-2,827	-1,988	-0,839	0,993	0,545
WKTh4	0,169	-2,235	-2,329	0,094	0,604	0,549
WKTh5	0,007	-2,469	-2,277	-0,192	0,664	0,555
WKTh6	0,000	-2,993	-2,610	-0,383	0,624	0,620
WKTh7	0,167	-2,759	-2,670	-0,089	0,510	0,625
WKTh8	0,014	-2,805	-2,663	-0,142	0,499	0,594
WKTh9	0,000	-2,955	-2,475	-0,480	0,431	0,550
WKTh10	0,000	-3,262	-2,877	-0,385	0,403	0,491
WKTh11	0,005	-3,397	-2,908	-0,489	0,456	0,631
WKTh12	0,027	-3,632	-3,362	-0,270	0,596	0,650
WKL1	0,112	-3,614	-3,453	-0,161	0,546	0,601
WKL2	0,186	-3,541	-3,412	-0,129	0,482	0,604
WKL3	0,106	-3,585	-3,430	-0,155	0,497	0,549
WKL4	0,000	-4,297	-3,626	-0,671	0,762	0,660
WKL5	0,000	-4,205	-3,419	-0,786	0,554	0,465

Tabelle 7: Vergleich Region anterior/posterior für die Altersgruppe „seventies“

- Ein signifikanter Unterschied zwischen A und P liegt für die Variablen WKTh1, WKTh3, WKTh5, WKTh6, WKTh8, WKTh9, WKTh10, WKTh11, WKTh12, WKL4 und WKL5 vor.
- Bei diesen Wirbelkörpern weicht der t-Score in der anterioren Region signifikant stärker ab als in der posterioren Region.

Insgesamt zeigt sich im Vergleich der anterioren Region mit der posterioren Wirbelkörperregion kein signifikanter Unterschied in der Altersgruppe „forties“, vier signifikante Unterschiede in der Gruppe „fifties“, fünf signifikante Unterschiede in der Gruppe „sixties“ und elf signifikante Unterschiede in der ältesten Gruppe der „seventies“.

Das heißt, dass mit zunehmendem Alter mehr Regionen im Wirbelkörper betroffen sind. Auch werden die p-Werte mit zunehmendem Alter kleiner, sodass interpretiert werden kann, dass die Heterogenität des Knochens mit dem Alter zunimmt. Tendenziell weichen die t-Scores umso stärker ab, je höher die Th-Zahl, d. h., dass die obere BWS weniger stark betroffen ist als die untere BWS. Das Gleiche gilt auch für die LWS.

Die folgende Grafik zeigt jeweils den Mittelwert (mit Standardfehler) für jede der untersuchten Variablen in der Variante A/P. Um die Unterschiede zwischen den Altersgruppen deutlicher zur Geltung zu bringen, sind die verschiedenen Altersgruppen in einer Grafik zusammengefasst.

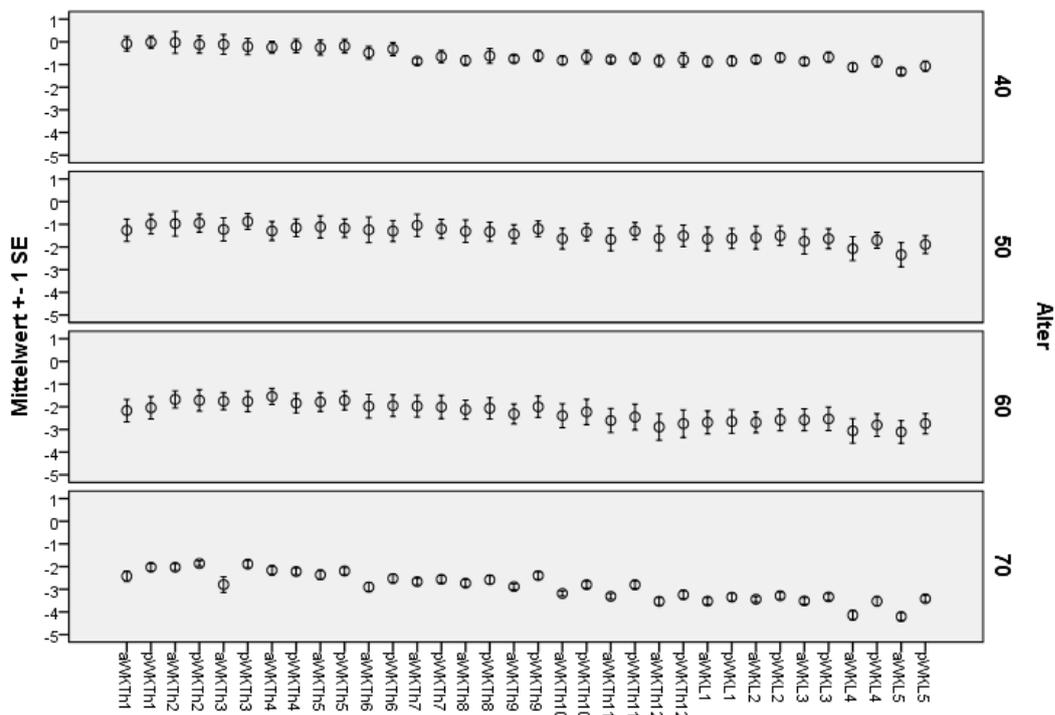


Abbildung 10: Vergleich anteriore/posteriore Region in den verschiedenen Altersgruppen

Es folgt der Vergleich der zentralen Region C mit der superioren Region S.
 Tabelle 8 stellt die Ergebnisse für die Gruppe „forties“ (41–50 Jahre) dar:

Variable	p T/W	M C	M S	Diff.	SD C	SD S
WKTh1	0,548	0,165	0,099	0,066	0,508	0,440
WKTh2	0,131	0,136	0,021	0,115	0,863	0,860
WKTh3	0,102	0,082	-0,041	0,123	0,835	0,805
WKTh4	0,242	0,015	-0,112	0,127	0,585	0,609
WKTh5	0,641	0,092	0,042	0,050	0,721	0,733
WKTh6	0,018	-0,005	-0,241	0,236	0,761	0,850
WKTh7	0,057	-0,149	-0,363	0,214	0,787	0,933
WKTh8	0,136	-0,191	-0,324	0,133	0,810	0,793
WKTh9	0,106	-0,105	-0,250	0,145	0,784	0,806
WKTh10	0,253	-0,329	-0,469	0,140	0,676	0,686
WKTh11	0,208	-0,294	-0,501	0,207	0,674	0,762
WKTh12	0,369	-0,395	-0,505	0,110	0,722	0,727
WKL1	0,024	-0,356	-0,708	0,352	0,474	0,674
WKL2	0,007	-0,196	-0,606	0,410	0,558	0,553
WKL3	0,021	-0,208	-0,595	0,387	0,548	0,545
WKL4	0,005	-0,300	-0,796	0,496	0,813	0,821
WKL5	0,001	-0,758	-1,263	0,505	0,606	0,638

Tabelle 8: Vergleich Region superior/core für die Altersgruppe „forties“

- Der Unterschied zwischen C und S ist signifikant für die Variablen WKTh6, WKL1, WKL2, WKL3, WKL4 und WKL5.
- Bei diesen Wirbelkörpern weicht der t-Score in der superioren Region signifikant stärker ab als in der core-Region.

Tabelle 9 stellt die Ergebnisse des C/S-Vergleichs für die Altersgruppe „fifties“ (51–60 Jahre) dar:

Variable	p T/W	M C	M S	Diff.	SD C	SD S
WKTh1	0,424	-1,174	-1,011	-0,163	1,116	1,452
WKTh2	0,273	-0,967	-1,023	0,056	1,160	1,153
WKTh3	0,350	-1,020	-0,973	-0,047	1,062	1,064
WKTh4	0,753	-1,216	-1,233	0,017	0,984	1,006
WKTh5	0,209	-1,046	-1,095	0,049	1,029	1,067
WKTh6	0,595	-1,289	-1,234	-0,055	1,110	1,343
WKTh7	0,275	-1,219	-1,134	-0,085	1,008	1,158
WKTh8	0,720	-1,328	-1,299	-0,029	1,097	1,051
WKTh9	0,091	-1,209	-1,353	0,144	0,916	0,900
WKTh10	0,225	-1,538	-1,672	0,134	1,078	0,948
WKTh11	0,083	-1,557	-1,674	0,117	1,018	0,877
WKTh12	0,003	-1,645	-1,806	0,161	1,157	1,151
WKL1	0,000	-1,486	-1,997	0,511	1,105	1,108
WKL2	0,000	-1,378	-1,882	0,504	1,034	1,058
WKL3	0,000	-1,487	-1,982	0,495	1,100	1,092
WKL4	0,000	-1,667	-2,296	0,629	1,051	1,017
WKL5	0,002	-1,905	-2,366	0,461	1,071	1,002

Tabelle 9: Vergleich Region superior/core für die Altersgruppe „fifties“

- Signifikante Unterschiede zwischen C und S zeigen sich für die Variablen WKTh12, WKL1, WKL2, WKL3, WKL4 sowie WKL5.
- Bei diesen Wirbelkörpern weicht der t-Score in der superioren Region signifikant stärker ab als in der core-Region.

Tabelle 10 stellt die Ergebnisse des C/S-Vergleichs für die Altersgruppe „sixties“ (61–70 Jahre) dar:

Variable	p T/W	M C	M S	Diff.	SD C	SD S
WKTh1	0,008	-2,134	-2,410	0,276	1,303	1,365
WKTh2	0,005	-1,825	-2,062	0,237	1,153	1,219
WKTh3	0,521	-1,951	-1,905	-0,046	1,078	1,220
WKTh4	0,680	-1,859	-1,876	0,017	1,008	0,996
WKTh5	0,019	-1,814	-1,949	0,135	1,128	1,021
WKTh6	0,003	-2,126	-2,338	0,212	1,314	1,338
WKTh7	0,011	-2,097	-2,215	0,118	1,266	1,313
WKTh8	0,539	-2,239	-2,265	0,026	1,133	1,128
WKTh9	0,022	-2,124	-2,263	0,139	1,128	1,150
WKTh10	0,404	-2,360	-2,419	0,059	1,402	1,323
WKTh11	0,878	-2,571	-2,579	0,008	1,390	1,303
WKTh12	0,000	-2,743	-3,030	0,287	1,453	1,480
WKL1	0,005	-2,488	-3,005	0,517	1,272	1,368
WKL2	0,000	-2,397	-3,050	0,653	1,190	1,171
WKL3	0,000	-2,225	-2,905	0,680	1,274	1,242
WKL4	0,000	-2,628	-3,487	0,859	1,347	1,353
WKL5	0,000	-2,654	-3,334	0,680	1,203	1,243

Tabelle 10: Vergleich Region superior/core für die Altersgruppe „sixties“

- Für die Variablen WKTh1, WKTh2, WKTh5, WKTh6, WKTh7, WKTh9, WKTh12, WKL1, WKL2, WKL3, WKL4 und WKL5 ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen C und S.
- Bei diesen Wirbelkörpern weicht der t-Score in der superioren Region signifikant stärker ab als in der core-Region.

Tabelle 11 stellt die Ergebnisse des C/S-Vergleichs für die Altersgruppe „seventies“ (71–80 Jahre) dar:

Variable	p T/W	M C	M S	Diff.	SD C	SD S
WKTh1	0,066	-2,310	-2,504	0,194	0,619	0,644
WKTh2	0,001	-2,086	-2,300	0,214	0,492	0,457
WKTh3	0,716	-2,496	-2,522	0,026	0,728	0,670
WKTh4	0,743	-2,387	-2,401	0,014	0,609	0,641
WKTh5	0,091	-2,345	-2,418	0,073	0,618	0,634
WKTh6	0,016	-2,823	-3,009	0,186	0,623	0,746
WKTh7	0,005	-2,663	-2,906	0,243	0,543	0,585
WKTh8	0,666	-2,750	-2,769	0,019	0,531	0,538
WKTh9	0,232	-2,639	-2,749	0,110	0,456	0,531
WKTh10	0,139	-3,180	-3,145	-0,035	0,457	0,509
WKTh11	0,704	-3,118	-3,139	0,021	0,505	0,548
WKTh12	0,001	-3,386	-3,627	0,241	0,626	0,604
WKL1	0,000	-3,267	-3,799	0,532	0,596	0,594
WKL2	0,000	-3,244	-3,648	0,404	0,565	0,535
WKL3	0,000	-3,194	-3,627	0,433	0,539	0,535
WKL4	0,000	-3,722	-4,384	0,662	0,738	0,711
WKL5	0,000	-3,574	-4,149	0,575	0,462	0,507

Tabelle 11: Vergleich Region superior/core für die Altersgruppe „seventies“

- Man erkennt, dass der Unterschied zwischen C und S signifikant für die Variablen WKTh2, WKTh6, WKTh7, WKTh12, WKL1, WKL2, WKL3, WKL4 und WKL5 ist.
- Bei diesen Wirbelkörpern weicht der t-Score in der superioren Region signifikant stärker ab als in der core-Region.

Insgesamt ergeben sich beim Vergleich der zentralen Region mit der superioren Wirbelkörperregion sechs signifikante Unterschiede in der Gruppe „forties“, ebenfalls sechs signifikante Unterschiede in der Gruppe „fifties“, zwölf signifikante Unterschiede in der Gruppe „sixties“ und neun signifikante Unterschiede bei den „seventies“.

Im Vergleich zu den A/P-Unterschieden ist die Altersabhängigkeit hier weniger stark ausgeprägt und lumbal betont.

Die folgende Grafik zeigt jeweils den Mittelwert (mit Standardfehler) für jede der untersuchten Variablen in der Variante C/S. Um die Unterschiede zwischen den Altersgruppen deutlicher zur Geltung zu bringen, sind die verschiedenen Altersgruppen in einer Grafik zusammengefasst.

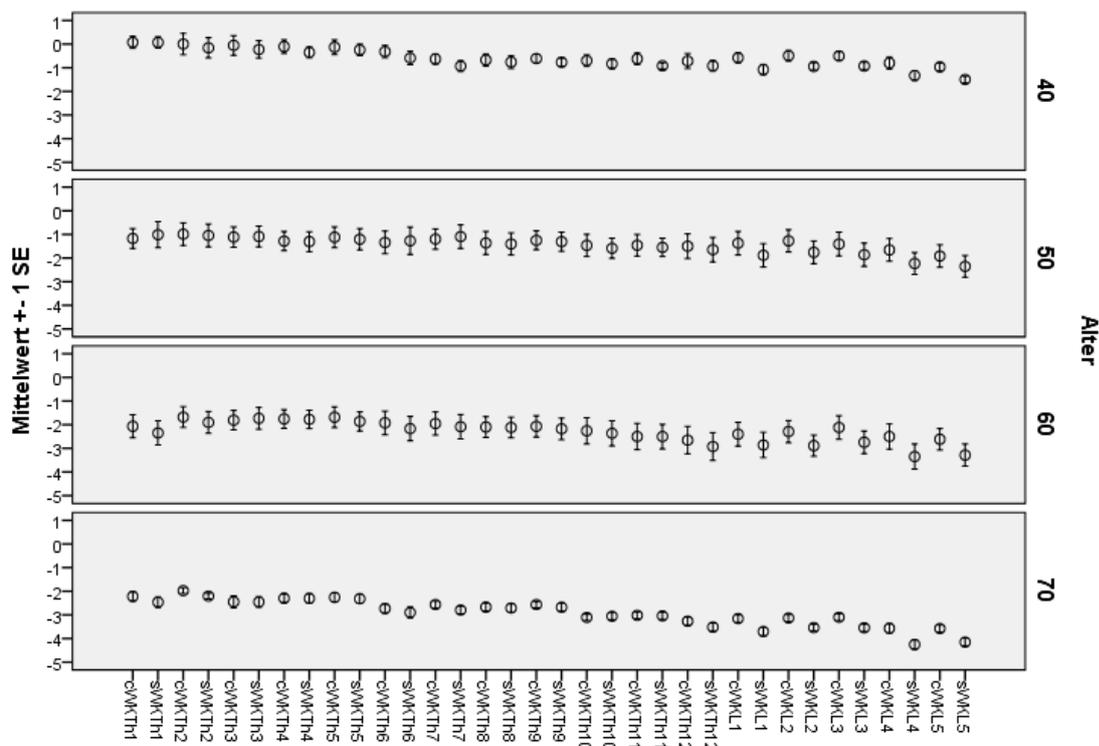


Abbildung 11: Vergleich superiore/core-Region in den verschiedenen Altersgruppen

Tabelle 12 stellt die Ergebnisse der Signifikanztestung zum Vergleich der zentralen Region C mit der inferioren Region I dar, hier für die Altersgruppe „forties“ (41 bis 50 Jahre):

Variable	p T/W	M C	M I	Diff.	SD C	SD I
WKTh1	0,230	0,165	-0,071	0,236	0,508	0,890
WKTh2	0,547	0,136	0,078	0,058	0,863	0,766
WKTh3	0,735	0,082	0,024	0,058	0,835	0,890
WKTh4	0,705	0,015	0,073	-0,058	0,585	0,793
WKTh5	0,333	0,092	-0,018	0,110	0,721	0,916
WKTh6	0,952	-0,005	-0,012	0,007	0,761	0,846
WKTh7	0,875	-0,149	-0,169	0,020	0,787	0,852
WKTh8	0,509	-0,191	-0,255	0,064	0,810	0,864
WKTh9	0,204	-0,105	-0,225	0,120	0,784	0,785
WKTh10	0,612	-0,329	-0,286	-0,043	0,676	0,795
WKTh11	0,938	-0,294	-0,303	0,009	0,674	0,766
WKTh12	0,570	-0,395	-0,460	0,065	0,722	0,751
WKL1	0,174	-0,356	-0,524	0,168	0,474	0,693
WKL2	0,032	-0,196	-0,408	0,212	0,558	0,591
WKL3	0,029	-0,208	-0,518	0,310	0,548	0,647
WKL4	0,519	-0,300	-0,384	0,084	0,813	0,739
WKL5	0,105	-0,758	-0,917	0,159	0,606	0,693

Tabelle 12: Vergleich Region inferior/core für die Altersgruppe „forties“

- Man erkennt, dass sich lediglich die Variablen WKL2 und WKL3 signifikant zwischen der C- und der I-Messung unterscheiden.
- Bei diesen zwei lumbalen Wirbelkörpern weicht der t-Score in der inferioren Region signifikant stärker ab als in der core-Region.

Tabelle 13 stellt die Ergebnisse des C/I-Vergleichs für die Altersgruppe „fifties“ (51–60 Jahre) dar:

Variable	p T/W	M C	M I	Diff.	SD C	SD I
WKTh1	0,832	-1,174	-1,193	0,019	1,116	1,117
WKTh2	0,135	-0,967	-0,851	-0,116	1,160	1,104
WKTh3	0,013	-1,020	-0,865	-0,155	1,062	1,031
WKTh4	0,049	-1,216	-1,019	-0,197	0,984	0,877
WKTh5	0,591	-1,046	-1,070	0,024	1,029	1,035
WKTh6	0,022	-1,289	-1,167	-0,122	1,110	1,121
WKTh7	0,276	-1,219	-1,124	-0,095	1,008	1,041
WKTh8	0,145	-1,328	-1,213	-0,115	1,097	0,947
WKTh9	0,103	-1,209	-1,455	0,246	0,916	0,774
WKTh10	0,800	-1,538	-1,516	-0,022	1,078	0,879
WKTh11	0,658	-1,557	-1,590	0,033	1,018	1,051
WKTh12	0,128	-1,645	-1,733	0,088	1,157	1,100
WKL1	0,009	-1,486	-1,774	0,288	1,105	1,038
WKL2	0,000	-1,378	-1,736	0,358	1,034	1,005
WKL3	0,001	-1,487	-1,949	0,462	1,100	1,121
WKL4	0,074	-1,667	-1,845	0,178	1,051	0,842
WKL5	0,040	-1,905	-2,134	0,229	1,071	1,029

Tabelle 13: Vergleich Region inferior/core für die Altersgruppe „fifties“

- Signifikante Unterschiede zwischen C und I zeigen sich für die Variablen WKTh3, WKTh4, WKTh6, WKL1, WKL2, WKL3 und WKL5.
- Bei den thorakalen Wirbelkörpern WKTh3, WKTh4 und WKTh6 weicht der t-Score in der core-Region signifikant stärker ab als in der inferioren Region. Dahingegen weicht der t-Score der lumbalen Wirbelkörper WKL1, WKL2, WKL3 und WKL5 in der inferioren Region signifikant stärker ab.

Tabelle 14 stellt die Ergebnisse des C/I-Vergleichs für die Altersgruppe „sixties“ (61–70 Jahre) dar:

Variable	p T/W	M C	M I	Diff.	SD C	SD I
WKTh1	0,232	-2,134	-1,963	-0,171	1,303	1,290
WKTh2	0,039	-1,825	-1,644	-0,181	1,153	0,985
WKTh3	0,040	-1,951	-1,827	-0,124	1,078	0,975
WKTh4	0,001	-1,859	-1,649	-0,210	1,008	0,980
WKTh5	0,841	-1,814	-1,823	0,009	1,128	1,052
WKTh6	0,025	-2,126	-1,994	-0,132	1,314	1,286
WKTh7	0,622	-2,097	-2,080	-0,017	1,266	1,268
WKTh8	0,260	-2,239	-2,170	-0,069	1,133	1,172
WKTh9	0,007	-2,124	-2,314	0,190	1,128	1,167
WKTh10	0,520	-2,360	-2,395	0,035	1,402	1,380
WKTh11	0,120	-2,571	-2,683	0,112	1,390	1,452
WKTh12	0,059	-2,743	-2,978	0,235	1,453	1,569
WKL1	0,001	-2,488	-2,869	0,381	1,272	1,268
WKL2	0,007	-2,397	-2,840	0,443	1,190	1,254
WKL3	0,000	-2,225	-2,923	0,698	1,274	1,341
WKL4	0,000	-2,628	-3,068	0,440	1,347	1,276
WKL5	0,018	-2,654	-2,954	0,300	1,203	1,344

Tabelle 14: Vergleich Region inferior/core für die Altersgruppe „sixties“

- Ein signifikanter Unterschied zwischen den Messungen C und I ergibt sich für die Variablen WKTh2, WKTh3, WKTh4, WKTh6, WKTh9, WKL1, WKL2, WKL3, WKL4 und WKL5.
- Bei den thorakalen Wirbelkörpern WKTh2, WKTh3, WKTh4 und WKTh6 weicht der t-Score in der core-Region signifikant stärker ab als in der inferioren Region. Dahingegen weicht der t-Score der lumbalen Wirbelkörper WKL1, WKL2, WKL3, WKL4 und WKL5 sowie des thorakalen Wirbelkörpers WKTh9 in der inferioren Region signifikant stärker ab.

Tabelle 15 stellt die Ergebnisse des C/I-Vergleichs für die älteste Gruppe der „seventies“ (71–80 Jahre) dar:

Variable	p T/W	M C	M I	Diff.	SD C	SD I
WKTh1	0,047	-2,310	-2,103	-0,207	0,619	0,585
WKTh2	0,000	-2,086	-1,782	-0,304	0,492	0,516
WKTh3	0,001	-2,496	-2,203	-0,293	0,728	0,670
WKTh4	0,011	-2,387	-2,059	-0,328	0,609	0,432
WKTh5	0,828	-2,345	-2,355	0,010	0,618	0,587
WKTh6	0,004	-2,823	-2,572	-0,251	0,623	0,497
WKTh7	0,205	-2,663	-2,575	-0,088	0,543	0,581
WKTh8	0,249	-2,750	-2,683	-0,067	0,531	0,582
WKTh9	0,047	-2,639	-2,756	0,117	0,456	0,511
WKTh10	0,001	-3,180	-2,883	-0,297	0,457	0,475
WKTh11	0,183	-3,118	-3,200	0,082	0,505	0,531
WKTh12	0,279	-3,386	-3,477	0,091	0,626	0,614
WKL1	0,001	-3,267	-3,535	0,268	0,596	0,496
WKL2	0,000	-3,244	-3,537	0,293	0,565	0,503
WKL3	0,000	-3,194	-3,702	0,508	0,539	0,471
WKL4	0,606	-3,722	-3,779	0,057	0,738	0,692
WKL5	0,314	-3,574	-3,713	0,139	0,462	0,554

Tabelle 15: Vergleich Region inferior/core für die Altersgruppe „seventies“

- Es zeigt sich, dass in dieser Altersgruppe ein signifikanter Unterschied zwischen C und I für die Variablen WKTh1, WKTh2, WKTh3, WKTh4, WKTh6, WKTh9, WKTh10, WKL1, WKL2 und WKL3 vorliegt.
- Bei den thorakalen Wirbelkörpern weicht der t-Score der thorakalen Wirbelkörper WKTh1, WKTh2, WKTh3, WKTh4, WKTh6 und WKTh10 in der core-Region signifikant stärker ab als in der inferioren Region. Dahingegen weicht der t-Score der lumbalen Wirbelkörper WKL1, WKL2 und WKL3 sowie des thorakalen Wirbelkörpers WKTh9 in der inferioren Region signifikant stärker ab.

Insgesamt liegen beim Vergleich der zentralen Region mit der inferioren Wirbelkörperregion in der Altersgruppe „forties“ zwei signifikante Unterschiede, in der Gruppe „fifties“ sieben signifikante Unterschiede sowie in den Gruppen „sixties“ und „seventies“ jeweils zehn signifikante Unterschiede vor.

Auch hier sind die Unterschiede sehr heterogen verteilt. Im Vergleich zu den C/S-Unterschieden ist die Altersabhängigkeit hier jedoch wieder stärker ausgeprägt.

Die folgende Grafik zeigt jeweils den Mittelwert (mit Standardfehler) für jede der untersuchten Variablen in der Variante C/I. Um die Unterschiede zwischen den Altersgruppen deutlicher zur Geltung zu bringen, sind die verschiedenen Altersgruppen in einer Grafik zusammengefasst.

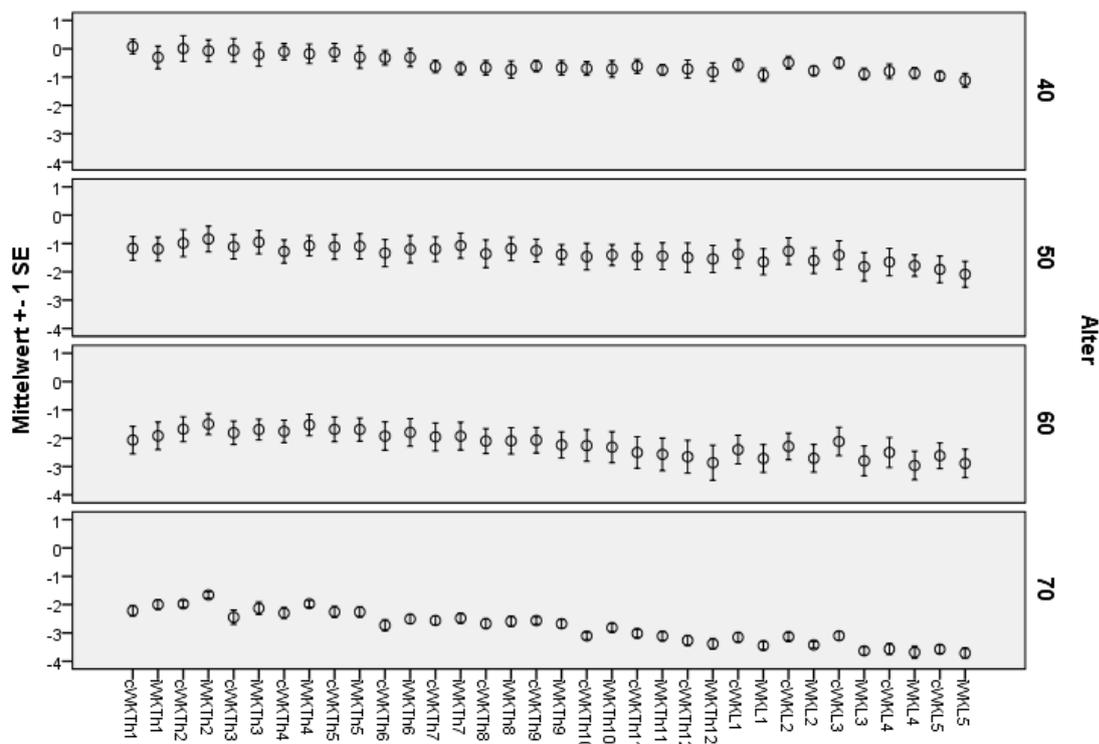


Abbildung 12: Vergleich inferiore/core-Region in den verschiedenen Altersgruppen

Korrelation der Wirbelkörper miteinander (für die gesamte BMD)

Für die Berechnung der Korrelationen zwischen den untersuchten Wirbelkörpern wurde zunächst auf Normalverteilung geprüft. Dabei wurde auf jede Variable ein Shapiro-Wilk-Test angewendet. Die p-Werte des Tests stellen sich in *Tabelle 16* dar:

WK	p
WKTh1	0,007
WKTh2	0,021
WKTh3	0,128
WKTh4	0,035
WKTh5	0,020
WKTh6	0,007
WKTh7	0,026
WKTh8	0,020
WKTh9	0,021
WKTh10	0,061
WKTh11	0,053
WKTh12	0,034
WKL1	0,014
WKL2	0,017
WKL3	0,019
WKL4	0,199
WKL5	0,202

Tabelle 16: Prüfung auf Normalverteilung für die Korrelation der Wirbelkörper Th1–L5

Man erkennt, dass die meisten der p-Werte deutlich unter 0,05 liegen, was bedeutet, dass die meisten der Variablen nicht normalverteilt sind. Die Korrelationsanalyse wird somit mittels des Spearman-Korrelationskoeffizienten durchgeführt. Der Korrelationskoeffizient kann Werte von -1 bis $+1$ annehmen. Die Korrelation zwischen zwei Variablen ist umso stärker, je weiter der Korrelationskoeffizient von 0 entfernt ist. Im Allgemeinen gilt eine Korrelation bei einem Wert von 0,1 als schwach, bei 0,3 als mittel und bei einem Wert von 0,5 oder höher als stark.

Die nachfolgenden fünf Tabellen (Tabelle 17–21) stellen jeweils eine Korrelationsmatrix der Variablen WKTh1 bis WKL5 sowohl für den Gesamtdatensatz als auch getrennt für die vier Altersgruppen dar.

Spalte 1	WK Th1	WK Th2	WK Th3	WK Th4	WK Th5	WK Th6	WK Th7	WK Th8	WK Th9	WK Th10	WK Th11	WK Th12	WK L1	WK L2	WK L3	WK L4	WK L5
WKTh1	1,000																
WKTh2	0,916	1,000															
WKTh3	0,885	0,907	1,000														
WKTh4	0,896	0,893	0,955	1,000													
WKTh5	0,874	0,916	0,958	0,945	1,000												
WKTh6	0,852	0,852	0,891	0,918	0,954	1,000											
WKTh7	0,880	0,880	0,897	0,903	0,927	0,951	1,000										
WKTh8	0,865	0,873	0,871	0,890	0,919	0,957	0,979	1,000									
WKTh9	0,871	0,856	0,911	0,918	0,925	0,947	0,971	0,971	1,000								
WKTh10	0,854	0,874	0,909	0,884	0,925	0,928	0,958	0,952	0,964	1,000							
WKTh11	0,922	0,893	0,923	0,904	0,934	0,925	0,961	0,953	0,971	0,951	1,000						
WKTh12	0,935	0,876	0,891	0,899	0,907	0,915	0,951	0,956	0,959	0,932	0,982	1,000					
WKL1	0,901	0,859	0,867	0,882	0,898	0,943	0,962	0,975	0,966	0,932	0,964	0,974	1,000				
WKL2	0,888	0,838	0,876	0,888	0,898	0,947	0,954	0,961	0,956	0,924	0,946	0,956	0,985	1,000			
WKL3	0,875	0,863	0,865	0,884	0,907	0,943	0,940	0,963	0,941	0,914	0,930	0,940	0,974	0,974	1,000		
WKL4	0,854	0,830	0,890	0,892	0,905	0,926	0,929	0,936	0,942	0,906	0,925	0,924	0,957	0,971	0,969	1,000	
WKL5	0,829	0,790	0,809	0,823	0,871	0,924	0,905	0,942	0,903	0,877	0,878	0,896	0,949	0,958	0,968	0,965	1,000

Tabelle 17: Korrelationen Gesamtdatensatz – Wirbelkörper Th1–L5

Zunächst fällt auf, dass alle Korrelationen deutlich über 0,5 liegen. Somit sind die hier untersuchten Variablen WKTh1 bis WKL5 insgesamt sehr stark korreliert. In der Tabelle für den Gesamtdatensatz zeigen sich insgesamt sehr hohe Korrelationen in der Größenordnung von ca. 0,80, d.h., dass die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Wirbeln hinsichtlich der Dichte sehr stark sind.

Spalte 1	WK Th1	WK Th2	WK Th3	WK Th4	WK Th5	WK Th6	WK Th7	WK Th8	WK Th9	WK Th10	WK Th11	WK Th12	WK L1	WK L2	WK L3	WK L4	WK L5
WKTh1	1,000																
WKTh2	1,000	1,000															
WKTh3	0,964	0,964	1,000														
WKTh4	0,785	0,785	0,892	1,000													
WKTh5	0,821	0,821	0,857	0,892	1,000												
WKTh6	0,678	0,678	0,642	0,750	0,857	1,000											
WKTh7	0,785	0,785	0,857	0,857	0,928	0,714	1,000										
WKTh8	0,821	0,821	0,857	0,892	1,000	0,857	0,928	1,000									
WKTh9	0,785	0,785	0,750	0,714	0,928	0,857	0,892	0,928	1,000								
WKTh10	0,928	0,928	0,964	0,857	0,892	0,678	0,928	0,892	0,821	1,000							
WKTh11	0,928	0,928	0,964	0,857	0,892	0,678	0,928	0,892	0,821	1,000	1,000						
WKTh12	0,964	0,964	0,928	0,750	0,857	0,714	0,857	0,857	0,857	0,964	0,964	1,000					
WKL1	0,857	0,857	0,785	0,642	0,857	0,785	0,857	0,857	0,964	0,857	0,857	0,928	1,000				
WKL2	0,892	0,892	0,857	0,678	0,821	0,678	0,892	0,821	0,892	0,928	0,928	0,964	0,964	1,000			
WKL3	0,821	0,821	0,750	0,607	0,785	0,714	0,821	0,785	0,928	0,785	0,785	0,857	0,964	0,928	1,000		
WKL4	0,714	0,714	0,750	0,607	0,714	0,428	0,892	0,714	0,785	0,821	0,821	0,785	0,821	0,892	0,857	1,000	
WKL5	1,000	1,000	0,900	0,400	0,600	0,200	0,700	0,600	0,700	0,900	0,900	1,000	0,900	1,000	0,900	0,800	1,000

Tabelle 18: Korrelationen der Wirbelkörper für die Altersgruppe „forties“

In der Altersgruppe „forties“ sind die Korrelationen generell etwas weniger stark ausgeprägt, aber immer noch hoch. Ansonsten zeigt sich kein bestimmtes Muster hinsichtlich hoher oder niedriger Korrelationen zwischen bestimmten Wirbeln.

Spalte 1	WK Th1	WK Th2	WK Th3	WK Th4	WK Th5	WK Th6	WK Th7	WK Th8	WK Th9	WK Th10	WK Th11	WK Th12	WK L1	WK L2	WK L3	WK L4	WK L5
WKTh1	1,000																
WKTh2	0,892	1,000															
WKTh3	0,964	0,928	1,000														
WKTh4	0,857	0,750	0,750	1,000													
WKTh5	0,785	0,892	0,821	0,571	1,000												
WKTh6	0,785	0,892	0,821	0,571	1,000	1,000											
WKTh7	0,821	0,857	0,857	0,535	0,964	0,964	1,000										
WKTh8	0,821	0,857	0,857	0,535	0,964	0,964	1,000	1,000									
WKTh9	0,857	0,928	0,928	0,571	0,928	0,928	0,964	0,964	1,000								
WKTh10	0,857	0,928	0,928	0,571	0,928	0,928	0,964	0,964	1,000	1,000							
WKTh11	0,857	0,928	0,928	0,642	0,928	0,928	0,892	0,892	0,928	0,928	1,000						
WKTh12	0,857	0,928	0,928	0,642	0,928	0,928	0,892	0,892	0,928	0,928	1,000	1,000					
WKL1	0,821	0,964	0,892	0,607	0,964	0,964	0,928	0,928	0,964	0,964	0,964	0,964	1,000				
WKL2	0,857	0,928	0,928	0,571	0,928	0,928	0,964	0,964	1,000	1,000	0,928	0,928	0,964	1,000			
WKL3	0,785	0,892	0,821	0,571	1,000	1,000	0,964	0,964	0,928	0,928	0,928	0,928	0,964	0,928	1,000		
WKL4	0,857	0,928	0,928	0,571	0,928	0,928	0,964	0,964	1,000	1,000	0,928	0,928	0,964	1,000	0,928	1,000	
WKL5	0,821	0,857	0,857	0,536	0,964	0,964	1000	1000	0,964	0,964	0,893	0,893	0,929	0,964	0,964	0,964	1,000

Tabelle 19: Korrelationen der Wirbelkörper für die Altersgruppe „fifties“

In der Gruppe „fifties“ finden sich sowohl sehr hohe Korrelationen in der Größenordnung über 0,90 als auch etwas niedrigere Korrelationen. So korreliert der Wirbel WKTh 4 „nur“ mit Werten von ca. 0,60 mit den Wirbeln WKTh5 bis WKL5. Weiterhin zeigen sich einige Korrelationen von 1,000, was der maximal möglichen Korrelation entspricht.

Spalte 1	WK Th1	WK Th2	WK Th3	WK Th4	WK Th5	WK Th6	WK Th7	WK Th8	WK Th9	WK Th10	WK Th11	WK Th12	WK L1	WK L2	WK L3	WK L4	WK L5
WKTh1	1,000																
WKTh2	0,850	1,000															
WKTh3	1,000	0,850	1,000														
WKTh4	0,866	0,650	0,866	1,000													
WKTh5	0,966	0,816	0,966	0,866	1,000												
WKTh6	0,916	0,700	0,916	0,850	0,950	1,000											
WKTh7	0,933	0,850	0,933	0,783	0,983	0,916	1,000										
WKTh8	0,966	0,816	0,966	0,866	1,000	0,950	0,983	1,000									
WKTh9	0,950	0,800	0,950	0,933	0,966	0,883	0,933	0,966	1,000								
WKTh10	0,750	0,800	0,750	0,650	0,816	0,733	0,883	0,816	0,816	1,000							
WKTh11	0,933	0,850	0,933	0,783	0,983	0,916	1,000	0,983	0,933	0,883	1,000						
WKTh12	0,966	0,816	0,966	0,866	1,000	0,950	0,983	1,000	0,966	0,816	0,983	1,000					
WKL1	0,983	0,833	0,983	0,916	0,983	0,933	0,950	0,983	0,983	0,800	0,950	0,983	1,000				
WKL2	0,933	0,716	0,933	0,900	0,933	0,983	0,883	0,933	0,900	0,716	0,883	0,933	0,950	1,000			
WKL3	0,933	0,850	0,933	0,883	0,900	0,883	0,866	0,900	0,916	0,783	0,866	0,900	0,950	0,933	1,000		
WKL4	0,900	0,716	0,900	0,950	0,883	0,900	0,816	0,883	0,916	0,700	0,816	0,883	0,933	0,950	0,966	1,000	
WKL5	0,881	0,667	0,881	0,905	0,810	0,810	0,738	0,810	0,905	0,738	0,738	0,810	0,905	0,905	0,905	0,929	1,000

Tabelle 20: Korrelationen der Wirbelkörper für die Altersgruppe „sixties“

In der Gruppe „sixties“ liegen erneut fast alle Korrelationen in einem sehr hohen Bereich nahe 1.

Spalte 1	WK Th1	WK Th2	WK Th3	WK Th4	WK Th5	WK Th6	WK Th7	WK Th8	WK Th9	WK Th10	WK Th11	WK Th12	WK L1	WK L2	WK L3	WK L4	WK L5
WKTh1	1,000																
WKTh2	0,297	1,000															
WKTh3	0,212	0,575	1,000														
WKTh4	0,381	0,636	0,818	1,000													
WKTh5	0,309	0,697	0,866	0,842	1,000												
WKTh6	0,284	0,248	0,624	0,806	0,769	1,000											
WKTh7	0,284	0,454	0,563	0,830	0,672	0,854	1,000										
WKTh8	0,200	0,345	0,309	0,648	0,515	0,793	0,939	1,000									
WKTh9	0,200	0,345	0,563	0,830	0,648	0,903	0,951	0,915	1,000								
WKTh10	0,127	0,345	0,600	0,806	0,733	0,951	0,939	0,903	0,963	1,000							
WKTh11	0,381	0,224	0,587	0,733	0,636	0,878	0,854	0,806	0,915	0,866	1,000						
WKTh12	0,648	0,236	0,272	0,660	0,454	0,757	0,806	0,818	0,806	0,721	0,842	1,000					
WKL1	0,503	-0,006	0,103	0,478	0,260	0,721	0,733	0,818	0,757	0,697	0,781	0,927	1,000				
WKL2	0,393	0,139	0,345	0,672	0,515	0,890	0,842	0,878	0,878	0,866	0,854	0,903	0,939	1,000			
WKL3	0,430	0,284	0,224	0,624	0,503	0,793	0,806	0,890	0,806	0,793	0,745	0,903	0,903	0,951	1,000		
WKL4	0,212	0,187	0,369	0,672	0,600	0,915	0,854	0,890	0,866	0,915	0,781	0,793	0,818	0,951	0,927	1,000	
WKL5	0,150	-0,183	-0,150	0,250	0,217	0,683	0,600	0,783	0,600	0,650	0,550	0,767	0,833	0,867	0,933	0,883	1,000

Tabelle 21: Korrelationen der Wirbelkörper für die Altersgruppe „seventies“

In der Gruppe „seventies“ sind die Korrelationen im Allgemeinen deutlich niedriger als in den anderen Gruppen. Vor allem die Korrelationen der WKL-Variablen mit den WKTh-Variablen sind niedrig. Jedoch treten auch innerhalb der thorakalen WK-Variablen recht niedrige Korrelationen auf. Die Korrelationen der lumbalen WK-Variablen untereinander sind demgegenüber erneut sehr hoch.

4 Diskussion

Um die regionale Abweichung des normalen altersbedingten Knochenverlustes in einer gesunden Population in vivo zu untersuchen, wurde ein 3D-Modell der thorakolumbalen Wirbelsäule unter Verwendung von voxelbasierter Morphometrie implementiert. T-Score-Karten zeigten die Heterogenität des Knochenverlustes, sowohl in der Wirbelsäule als auch in jedem einzelnen Wirbelkörper. Die fokalen Regionen mit Knochenschwund entsprachen in allen Altersgruppen den typischen Stellen osteoporotischer Frakturen (Genant und Jergas 2003, Clouthier et al. 2015, Imai 2015).

Ein für den lokalen Vergleich zwischen zwei Gruppen geeignetes Maß ist der *t*-Test der Inferenzstatistik. Er wird häufig in den Neurowissenschaften und in der

Neurobildgebung durch statistische Kartierung der voxelbasierten Morphometrie (VBM) verwendet (Friston et al. 1994, Ashburner und Friston 2000). Sein Hauptvorteil besteht in der Fähigkeit, signifikant unterschiedliche Voxel zu erkennen. Das statistische parametrische Mapping (SPM) wurde bereits erfolgreich im proximalen Femur eingesetzt, um die räumliche Heterogenität von Materialeigenschaften zu untersuchen (Li et al. 2007, Li et al. 2009, Poole et al. 2012, Carballido-Gamio et al. 2013). Hazrati Marangalou et al. untersuchten die fokalen Schwankungen bei einem Wirbelkörper (T12) ex vivo ohne SPM (Hazrati Marangalou et al. 2014). In unserer Studie entsprachen signifikant unterschiedliche Regionen in unseren voxelweisen T-Score-Karten Regionen mit niedrigeren p-Werten (Valentinitsch et al. 2017). Im Gegensatz zu deren Methode ist hier der Ansatz nicht auf bestimmte Interessensbereiche beschränkt. Die statistische Kartierung beruht jedoch stark auf einem genauen Registrierungsprozess für einen Atlas oder ein Template, da zu vergleichende Voxel denselben anatomischen Ort darstellen müssen. Carballido-Gamio et al. verwendeten eine minimale Verformungsschablone („minimum deformation template“, MDT), die die durchschnittliche Größe und Form der Hüften junger amerikanischer Frauen darstellte (Carballido-Gamio et al. 2013). Da eine solche Vorlage für die Wirbelsäule fehlte, wurde ein eigenes Template für die Wirbelsäule (TLSSM16) erstellt, das auf einem statistischen Formmodell für jeden einzelnen Wirbelkörper basiert, der eine junge Referenzpopulation darstellt (Cootes et al. 1995, Valentinitsch et al. 2017).

Neben der regionalen vBMD-Heterogenität unterscheiden sich die Knochenschwundraten in den verschiedenen Körperregionen erheblich und zeigen auch regionale Unterschiede in der Wirbelsäule (Meier et al. 1984). Giambini et al. konnten zeigen, dass der altersbedingte Knochenverlust in den anterioren Regionen der Wirbelsäule viel höher ist und auch auf verschiedenen Wirbelkörperebenen variiert (Giambini et al. 2013). Dies korreliert mit meinen Ergebnissen, bei denen sich im Vergleich der anterioren mit der posterioren Region zeigte, dass die anteriore Region signifikant stärker betroffen war. Ab der Altersgruppe „fifties“ (51–60 Jahre) waren zuerst die Brustwirbelkörper BWK 9 und 10 sowie die Lendenwirbelkörper LWK 4 und 5 betroffen. Mit zunehmendem Alter nahm auch die Anzahl betroffener Wirbelkörper zu, wodurch aufgezeigt werden konnte, dass die Heterogenität des Knochens mit dem Alter zunimmt.

Innerhalb der anterioren Regionen sind v.a. die Regionen direkt unterhalb der Endplatten die ersten, die vom regionalen Verlust der Knochenmineraldichte betroffen sind und den Regionen entsprechen, welche typische Orte der Frakturentstehung sind (Genant und Jergas 2003, Clouthier et al. 2015, Imai 2015). In meinen Auswertungen wurde die superiore Wirbelkörperregion mit der zentralen/core-Region verglichen. Dabei kam es bereits in der Altersgruppe „forties“ zu signifikanten Unterschieden der superioren Region im Vergleich zur core-Region in allen lumbalen Wirbeln sowie dem Brustwirbelkörper BWK 6. Mit zunehmendem Alter nahm auch die Anzahl betroffener Brustwirbelkörper zu. Im Vergleich zu den A/P-Unterschieden ist die Altersabhängigkeit hier weniger stark ausgeprägt und lumbal betont. In einem weiteren Vergleich wurde die inferiore Wirbelkörperregion mit der zentralen/core-Region verglichen. Dabei waren die Unterschiede sehr heterogen verteilt. Mögliche Ursache könnte der Einfluss degenerativer Veränderungen, wie knöcherner Anbauten an den Wirbelkörpern, sein. Im Vergleich zu den C/S-Unterschieden ist die Altersabhängigkeit hier wieder stärker ausgeprägt. Diese altersbedingten Veränderungen der Knochendichte stimmen mit Veränderungen der Knochenmikroarchitektur überein, die mittels μ CT in vitro nachgewiesen wurden (Thomsen et al. 2002). Es gibt zudem Hinweise darauf, dass der Knochenschwund in anterioren Anteilen der Wirbelkörper auf einen durch Stressabschirmung verursachten Knochenverlust zurückzuführen sein kann, und zwar in den Regionen, in denen die Lordose am stärksten ausgeprägt ist (Heaney 1992, Giambini et al. 2014). Dies steht im Einklang mit meinen Ergebnissen, bei denen in der Altersgruppe „fifties“ der Knochenverlust in LWK 4 und 5 im anterioren Bereich beginnt und der thorakolumbale Übergang während des Alterns immer stärker beeinträchtigt wird. Im Vergleich der superioren Region mit der core-Region waren die Veränderungen lumbal betont.

In der abschließenden Korrelation der Wirbelkörper miteinander für die gesamte BMD ließ sich insgesamt festhalten, dass die untersuchten Variablen zumeist (bis auf die Altersgruppe „seventies“) sehr hoch positiv korreliert waren. Dies bedeutet, dass die untersuchten Wirbel in der Regel in etwa gleich stark betroffen waren. Aus praktischer Sicht kann dieses Ergebnis so gedeutet werden, dass, wenn es nur um die Feststellung von Osteoporose geht, es ausreichend wäre, einen beliebigen Wirbel zu untersuchen. Die Untersuchung aller Wirbel zur Feststellung von Osteoporose scheint nicht notwendig, da aufgrund der hohen Korrelationen alle

Wirbel im Wesentlichen dasselbe Ergebnis zeigen würden. In der Altersgruppe „seventies“ lässt sich dies jedoch nur mehr für die Lendenwirbelkörper anwenden. Die niedrige Korrelation der thorakalen mit den lumbalen Wirbelkörpern sowie auch innerhalb der thorakalen Wirbel legt den Schluss nahe, dass es gerade bei den älteren Patienten wichtig ist, die einzelnen Wirbelkörper getrennt zu untersuchen, um so eine genauere und verbesserte Aussage treffen zu können.

Die Heterogenität des Knochenverlustes in den vorgestellten Ergebnissen unterstreicht deutlich die Notwendigkeit einer 3D-Analyse des regionalen Knochenverlustes, welche mit Projektionsmethoden wie DXA nicht möglich ist. Dies gilt auch dann, wenn man trabekulären von kortikalem Knochen trennen will. Trotz der Fortschritte in der Bildverarbeitung mit dem Trabecular Bone Score erfassen die DXA-Bilder immer noch kortikalen Knochen in den posterioren Elementen sowie degenerative Veränderungen und Aortensklerose (Hans et al. 2011, Silva et al. 2014). Bei der Methode hier wurde das trabekuläre Kompartiment isoliert, indem die Wirbelmaske jedes Wirbelkörpers um drei Pixel erodiert und auch die hinteren Elemente, die eine beträchtliche Menge an kortikalem Knochen enthalten, entfernt wurden. Der Beitrag der Kortikalis in Wirbelkörpern wird jedoch diskutiert (Eswaran et al. 2006, Giambini et al. 2014). Es wurde festgestellt, dass der Knochenumsatz in trabekulärem Knochen stärker ist als in kortikalem Knochen (Parfitt 2002). Daher tritt Knochenschwund zuerst im trabekulären Kompartiment auf, sodass empfohlen wurde, diesen Bereich für Dichtemessungen zu verwenden (Adams 2009, Link und Lang 2014). Die Computertomographie bietet die Möglichkeit, beide Kompartimente getrennt zu bewerten. Moderne Spiral-CT-Scanner bieten eine nahezu isotrope räumliche Auflösung von ca. 0,5 mm bei Verwendung von hochauflösenden Akquisitions- und Rekonstruktionsprotokollen. In der klinischen Bildgebung mittels Standard-QCT ist die Kortikalis jedoch aufgrund der begrenzten räumlichen Auflösung und einer damit verbundenen Schwierigkeit bei der Quantifizierung in der Regel übersegmentiert und mit einem hohen Reproduzierbarkeitsfehler verbunden (Engelke et al. 2009, Giambini et al. 2013).

Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Studie müssen einige Einschränkungen hinsichtlich der Qualität der MDCT-Daten berücksichtigt werden. Die Patientenrecherche gestaltete sich schwierig, da die Einschlusskriterien für die

Studie sehr strikt waren. Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit junger und gesunder Personen mit MDCT-Untersuchungen der thorakolumbalen Wirbelsäule wurde trotz offensichtlicher geschlechtsspezifischer Unterschiede in der Knochenmineraldichte der Wirbelkörper kein geschlechtsspezifisches Modell erstellt (Mosekilde 1989, Thomsen et al. 2002, Khosla und Riggs 2005). Um die Abhängigkeit der Ergebnisse von einzelnen eingeschlossenen Probanden weiter zu verringern, ist eindeutig eine größere Anzahl von Personen in der Referenzgruppe erwünscht (Van Houwelingen und Le Cessie 1990). Zudem konnten aufgrund des retrospektiven Studiendesigns die Größe und das Gewicht der Probanden nicht angegeben werden, welche eine wichtige Rolle als Risikofaktoren für Osteoporose spielen (Cummings et al. 1995, Ravn et al. 1999, De Laet et al. 2005, Compston et al. 2011, Compston et al. 2014). Eine weitere Einschränkung ergibt sich aus dem oben genannten Ausschluss der Kortikalis und der posterioren Elemente des Wirbelkörpers (Pedikel, Processus articulares, Processus spinosus) im 3D-Modell, der zur Vereinfachung des Modells dient. Die posterioren Elemente ergeben auch einen hohen Anteil von kortikalem zu trabekulärem Knochen, wodurch sie weniger anfällig für Osteoporose-bedingte Frakturen sind (Fournier et al. 1994).

Ziel der Arbeit war es, die Heterogenität des Knochenverlustes zu verstehen. Beim Vergleich der verschiedenen Subregionen konnte aufgezeigt werden, dass im A/P-Vergleich die anteriore Region signifikant stärker betroffen war. Dies deckte sich mit Ergebnissen anderer Studien (Meier et al. 1984, Giambini et al. 2013). Zudem konnte aufgezeigt werden, dass die Heterogenität des Knochens mit dem Alter zunimmt und dies bereits in jungen Jahren lumbal beginnt sowie in den Regionen, in denen die Lordose am stärksten ausgeprägt ist. Im C/S-Vergleich kam es bereits in der Altersgruppe „forties“ zu signifikanten Unterschieden. Im Vergleich zu den A/P-Unterschieden war die Altersabhängigkeit hier weniger stark ausgeprägt und lumbal betont. Im C/I-Vergleich waren die Unterschiede sehr heterogen verteilt. Insgesamt konnte aufgezeigt werden, dass die Heterogenität der volumetrischen BMD innerhalb eines Wirbelkörpers variiert sowie mit zunehmendem Alter steigt, was wiederum einen wichtigen Faktor für die mechanischen Eigenschaften eines Wirbels darstellt.

5 Zusammenfassung

Osteoporose ist ein ernstes und zunehmend wichtiges Problem der öffentlichen Gesundheit, welches mit einer hohen Belastung der Lebensqualität einhergeht (Magaziner et al. 1990, Cauley et al. 2000, Sambrook und Cooper 2006, Haussler et al. 2007, Hadji et al. 2013). Die aktuelle klinische Diagnosestellung erfolgt durch Beurteilung der Knochendichte. Neuartige bildgebende Verfahren haben das Potenzial, mehr komplexe Parameter einzubringen und dadurch die Knochenmikroarchitektur besser abzuschätzen, welche als Grundlage für die Beurteilung und Risikovorhersage von Frakturen dient (Ito et al. 2005, Adams 2009, Papadakis et al. 2009, Engelke 2017). Der klinische Standard in der Bildgebung ist die Dual-Röntgen-Absorptiometrie, eine 2D-Modalität zur Messung der durchschnittlichen Knochenmineraldichte in einem bestimmten Bereich. Die BMD korreliert gut mit der Knochenfestigkeit, bietet aber wenig Informationen über die Mikroarchitektur und Morphologie des Knochens. Der T-Score der DXA-Methode korreliert nur schlecht mit dem Frakturrisiko und vernachlässigt lokale Unterschiede in der Knochendichte (Watts 2004).

Ziel der Arbeit war es, die Heterogenität des Knochenverlustes zu verstehen. Da die Heterogenität der volumetrischen BMD innerhalb eines Wirbelkörpers variiert und dies wiederum einen wichtigen Faktor für die mechanischen Eigenschaften eines Wirbels darstellt, beschäftigte ich mich mit der Frage, ob es signifikante Unterschiede verschiedener Regionen in einem Wirbelkörper gibt.

Um die regionale Abweichung des normalen altersbedingten Knochenverlustes in einer gesunden Population in vivo zu untersuchen, wurde ein 3D-Atlas der gesamten Wirbelsäule präsentiert, basierend auf der Voxeldichte jedes einzelnen Wirbelkörpers. Als Erstes wurde ein Referenzatlas erstellt, ein probabilistisches Modell, welches die Knochendichte der thorakolumbalen Wirbelsäule verschiedener Altersgruppen erfasst, um ein passendes Vergleichskollektiv für weitere Untersuchungen bereitzustellen. Zu diesem Zweck wurden retrospektiv die Daten von 54 Patienten erhoben, bei denen im Zeitraum von 2005 bis 2014 eine Computertomographie der Brust- und Lendenwirbelsäule durchgeführt wurde, und anschließend segmentiert. Um den normalen lokalen BMD-Verlust während des normalen Alterungsvorganges zu lokalisieren, wurden verschiedene Altersgruppen

zwischen dem 40. und 80. Lebensjahr definiert. Ein junges, gesundes Patientenkollektiv („healthy“) unter 40 Jahren wurde als Referenzgruppe ausgewählt. Aus den gesamten Daten wurde dann das computergestützte Referenzmodell, der sogenannte Referenzatlas, durch Alexander Valentinitich erstellt (Valentinitich et al. 2017).

Bei meinen Ergebnissen zeigte sich im Vergleich der anterioren mit der posterioren Wirbelkörperregion, dass die anteriore Region signifikant stärker betroffen war. Ab der Altersgruppe „fifties“ (51–60 Jahre) waren zuerst die Brustwirbelkörper BWK 9 und 10 sowie die Lendenwirbelkörper LWK 4 und 5 betroffen. Mit zunehmendem Alter nahm auch die Anzahl betroffener Wirbelkörper zu, wodurch aufgezeigt werden konnte, dass die Heterogenität des Knochens mit dem Alter zunimmt. Innerhalb der anterioren Regionen sind v.a. die Regionen direkt unterhalb der Endplatten die ersten, die vom regionalen Verlust der Knochenmineraldichte betroffen sind und den Regionen entsprechen, welche typische Orte der Frakturentstehung sind (Genant und Jergas 2003, Clouthier et al. 2015, Imai 2015). Dies passte zu meinen Ergebnissen, wobei die superiore Wirbelkörperregion mit der zentralen/core-Region verglichen wurde. Dabei kam es bereits in der Altersgruppe „forties“ zu signifikanten Unterschieden der superioren Region im Vergleich zur core-Region in allen lumbalen Wirbeln sowie dem Brustwirbelkörper BWK 6. Mit zunehmendem Alter nahm auch die Anzahl betroffener Brustwirbelkörper zu.

Bei meinen Analysen konnte zudem beobachtet werden, dass in der Altersgruppe „fifties“ der Knochenverlust in LWK 4 und 5 im anterioren Bereich beginnt und der thorakolumbale Übergang während des Alterns immer stärker beeinträchtigt wird. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit Hinweisen aus der Literatur (Heaney 1992, Giambini et al. 2014), dass der Knochenschwund in anterioren Anteilen der Wirbelkörper auf einen durch Stressabschirmung verursachten Knochenverlust zurückzuführen sein kann, und zwar in den Regionen, in denen die Lordose am stärksten ausgeprägt ist.

In der abschließenden Korrelation der Wirbelkörper miteinander für die gesamte BMD ließ sich insgesamt festhalten, dass die thorakolumbalen Wirbelkörper der Altersgruppen zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr hoch positiv korreliert waren. Aus praktischer Sicht kann dieses Ergebnis so gedeutet werden, dass, wenn es nur um die Feststellung von Osteoporose geht, es ausreichend wäre, einen beliebigen

Wirbel zu untersuchen. In der Altersgruppe der 71–80-Jährigen lässt sich dies jedoch nur mehr für die Lendenwirbelkörper anwenden. Die niedrige Korrelation der thorakalen mit den lumbalen Wirbelkörpern sowie auch innerhalb der thorakalen Wirbel legt den Schluss nahe, dass es gerade bei den älteren Patienten wichtig ist, die einzelnen Wirbelkörper getrennt zu untersuchen, um so eine genauere und verbesserte Aussage treffen zu können.

Limitierend in dieser Studie war die geringe Anzahl von Personen für das gesunde Patientenkollektiv. Um die Abhängigkeit der Ergebnisse von einzelnen eingeschlossenen Probanden weiter zu verringern, ist eindeutig eine größere Anzahl von Personen in der Referenzgruppe erwünscht. Zudem wurden zur Vereinfachung des Modells der kortikale Knochen und die posterioren Regionen des Wirbelkörpers außer Acht gelassen.

Die Heterogenität des Knochenverlustes in den vorgestellten Ergebnissen unterstreicht trotz der angeführten Limitationen deutlich die Notwendigkeit einer 3D-Analyse des regionalen Knochenverlustes, welche mit Projektionsmethoden wie DXA nicht möglich ist.

6 Literaturverzeichnis

- Abrahamsen, B., T.B. Hansen, L.B. Jensen, A.P. Hermann and P. Eiken (1997) : "Site of Osteodensitometry in Perimenopausal Women: Correlation and Limits of Agreement Between Anatomic Regions." *J Bone Miner Res* 12(9): 1471 - 1479.
- Adams, J.E. (2009) : "Quantitative computed tomography." *Eur J Radiol* 71(3): 415 - 424.
- Amling, M., S. Herden, M. Posl, M. Hahn, H. Ritzel and G. Delling (1996) : "Heterogeneity of the skeleton: comparison of the trabecular microarchitecture of the spine, the iliac crest, the femur, and the calcaneus." *J Bone Miner Res* 11(1): 36 - 45.
- Ashburner, J., and K.J. Friston (2000) : "Voxel-based morphometry | the methods." *Neuroimage* 11(6): 805 - 821.
- Barkmann, R. (2013) : "Quantitativer Ultraschall." *Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen* 20(2): 46 - 50.
- Bauer, J.S., A.S. Issever, M. Fischbeck, A. Burghardt, F. Eckstein, E.J. Rummeny, S. Majumdar and T.M. Link (2004) : "[Multislice-CT for structure analysis of trabecular bone - a comparison with micro-CT and biomechanical strength]." *Rofo* 176(5): 709 - 718.
- Bauer, J.S., and T.M. Link (2009) : "Advances in osteoporosis imaging." *Eur J Radiol* 71(3): 440 - 449.
- Bauer, J.S., T.M. Link, A. Burghardt, T.D. Henning, D. Mueller, S. Majumdar and S. Prevrhal (2007) : "Analysis of trabecular bone structure with multidetector spiral computed tomography in a simulated soft-tissue environment." *Calcif Tissue Int* 80(6): 366 - 373.
- Bauer, J.S., R. Monetti, R. Krug, M. Matsuura, D. Mueller, F. Eckstein, E.J. Rummeny, E.M. Lochmueller, C.W. Raeth and T.M. Link (2009) : "Advances of 3T MR imaging in visualizing trabecular bone structure of the calcaneus are partially SNR-independent: analysis using simulated noise in relation to micro-CT, 1.5T MRI, and biomechanical strength." *J Magn Reson Imaging* 29(1): 132 - 140.
- Baum, T., J.S. Bauer, T. Klinder, M. Dobritz, E.J. Rummeny, P.B. Noel and C. Lorenz (2014) : "Automatic detection of osteoporotic vertebral fractures in routine thoracic and abdominal MDCT." *Eur Radiol* 24(4): 872 - 880.
- Bliuc, D., N.D. Nguyen, V.E. Milch, T.V. Nguyen, J.A. Eisman and J.R. Center (2009) : "Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women." *JAMA* 301(5): 513 - 521.

- Briggs, A. M., E. Perilli, I. H. Parkinson, S. Kantor, T. V. Wrigley, N. L. Fazzalari and J. D. Wark (2012) : "Measurement of subregional vertebral bone mineral density in vitro using lateral projection dual-energy X-ray absorptiometry: validation with peripheral quantitative computed tomography." *J Bone Miner Metab* 30(2): 222 - 231.
- Burckhardt, P. (2004) : "Screening für Osteoporose." *Journal für Menopause* 11(4): 5 - 8.
- Burghardt, A. J., A. S. Issever, A. V. Schwartz, K. A. Davis, U. Masharani, S. Majumdar and T. M. Link (2010) : "High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone microarchitecture in patients with type 2 diabetes mellitus." *J Clin Endocrinol Metab* 95(11): 5045 - 5055.
- Burghardt, A. J., G. J. Kazakia, T. M. Link and S. Majumdar (2009) : "Automated simulation of areal bone mineral density assessment in the distal radius from high-resolution peripheral quantitative computed tomography." *Osteoporos Int* 20(12): 2017 - 2024.
- Burrows, M., D. Liu, S. Moore and H. McKay (2010) : "Bone microstructure at the distal tibia provides a strength advantage to males in late puberty: an HR-pQCT study." *J Bone Miner Res* 25(6): 1423 - 1432.
- Carballido-Gamio, J., R. Harnish, I. Saeed, T. Streeper, S. Sigurdsson, S. Amin, E. J. Atkinson, T. M. Therneau, K. Siggeirsdottir, X. Cheng, L. J. Melton, 3rd, J. Keyak, V. Gudnason, S. Khosla, T. B. Harris and T. F. Lang (2013) : "Proximal femoral density distribution and structure in relation to age and hip fracture risk in women." *J Bone Miner Res* 28(3): 537 - 546.
- Cauley, J. A., D. E. Thompson, K. C. Ensrud, J. C. Scott and D. Black (2000) : "Risk of mortality following clinical fractures." *Osteoporos Int* 11(7): 556 - 561.
- Centre for Metabolic Bone Diseases, U. o. S., UK (2008) : "FRAX® Fracture Risk Assessment Tool." Retrieved 15.05.2019, from <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/index.aspx>.
- Chevalley, T., E. Guilley, F. R. Herrmann, P. Hoffmeyer, C. H. Rapin and R. Rizzoli (2007) : "Incidence of hip fracture over a 10-year period (1991 -2000): reversal of a secular trend." *Bone* 40(5): 1284 - 1289.
- Clouthier, A. L., H. S. Hosseini, G. Maquer and P. K. Zysset (2015) : "Finite element analysis predicts experimental failure patterns in vertebral bodies loaded via intervertebral discs up to large deformation." *Med Eng Phys* 37(6): 599 - 604.
- Cody, D. D., S. A. Goldstein, M. J. Flynn and E. B. Brown (1991) : "Correlations between vertebral regional bone mineral density (rBMD) and whole bone fracture load." *Spine (Phila Pa 1976)* 16(2): 146 - 154.

- Compston, J. (2010) : "Osteoporosis: social and economic impact." *Radiol Clin North Am* 48(3): 477 - 482.
- Compston, J. E., J. Flahive, D. W. Hosmer, N. B. Watts, E. S. Siris, S. Silverman, K. G. Saag, C. Roux, M. Rossini, J. Pfeilschifter, J. W. Nieves, J. C. Netelenbos, L. March, A. Z. LaCroix, F. H. Hooven, S. L. Greenspan, S. H. Gehlbach, A. Diez-Perez, C. Cooper, R. D. Chapurlat, S. Boonen, F. A. Anderson, Jr., S. Adami and J. D. Adachi (2014) : "Relationship of weight, height, and body mass index with fracture risk at different sites in postmenopausal women: the Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (GLOW)." *J Bone Miner Res* 29(2): 487 - 493.
- Compston, J. E., N. B. Watts, R. Chapurlat, C. Cooper, S. Boonen, S. Greenspan, J. Pfeilschifter, S. Silverman, A. Diez-Perez, R. Lindsay, K. G. Saag, J. C. Netelenbos, S. Gehlbach, F. H. Hooven, J. Flahive, J. D. Adachi, M. Rossini, A. Z. Lacroix, C. Roux, P. N. Sambrook and E. S. Siris (2011) : "Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW." *Am J Med* 124(11): 1043 - 1050.
- Cooper, C., E. J. Atkinson, W. M. O'Fallon and L. J. Melton, 3rd (1992) : "Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989." *J Bone Miner Res* 7(2): 221 - 227.
- Cootes, T. F., C. J. Taylor, D. H. Cooper and J. Graham (1995) : "Active Shape Models | Their Training and Application." *ScienceDirect* 61(1): 38 - 59.
- Cummings, S. R., and L. J. Melton (2002) : "Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures." *Lancet* 359(9319): 1761 - 1767.
- Cummings, S. R., M. C. Nevitt, W. S. Browner, K. Stone, K. M. Fox, K. E. Ensrud, J. Cauley, D. Black and T. M. Vogt (1995) : "Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group." *N Engl J Med* 332(12): 767 - 773.
- De Laet, C., J. A. Kanis, A. Oden, H. Johanson, O. Johnell, P. Delmas, J. A. Eisman, H. Kroger, S. Fujiwara, P. Garnero, E. V. McCloskey, D. Mellstrom, L. J. Melton, 3rd, P. J. Meunier, H. A. Pols, J. Reeve, A. Silman and A. Tenenhouse (2005) : "Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis." *Osteoporos Int* 16(11): 1330 - 1338.
- Delmas, P. D., H. K. Genant, G. G. Crans, J. L. Stock, M. Wong, E. Siris and J. D. Adachi (2003) : "Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial." *Bone* 33(4): 522 - 532.
- Dhanwal, D. K., C. Cooper and E. M. Dennison (2010) : "Geographic variation in osteoporotic hip fracture incidence: the growing importance of Asian influences in coming decades." *J Osteoporos* 2010: 757102, 1 - 5.

- Dimai, H.P. (2009) : "[Diagnostic approach to osteoporosis]." *Wien Med Wochenschr* 159(9 + 10): 241 + 246.
- Dimai, H.P., A. Svedbom, A. Fahrleitner-Pammer, T. Pieber, H. Resch, E. Zwettler, M. Chandran and F. Borgstrom (2011) : "Epidemiology of hip fractures in Austria: evidence for a change in the secular trend." *Osteoporos Int* 22(2): 685 + 692.
- Ding, M., and I. Hvid (2000) : "Quantification of age-related changes in the structure model type and trabecular thickness of human tibial cancellous bone." *Bone* 26(3): 291 + 295.
- Dougherty, G. (1996) : "Quantitative CT in the measurement of bone quantity and bone quality for assessing osteoporosis." *Med Eng Phys* 18(7): 557 + 568.
- DVO Dachverband Osteologie e.V. (2017): "DVO Leitlinie Osteoporose 2017." Retrieved 23.01.2019, from http://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/Finale%20Version%20Leitlinie%20Osteoporose%202017_end.pdf.
- Eckstein, F., E.M. Lochmuller, C.A. Lill, V. Kuhn, E. Schneider, G. Delling and R. Muller (2002) : "Bone strength at clinically relevant sites displays substantial heterogeneity and is best predicted from site-specific bone densitometry." *J Bone Miner Res* 17(1): 162 + 171.
- Engelke, K. (2017) : "Quantitative Computed Tomography-Current Status and New Developments." *J Clin Densitom* 20(3): 309 + 321.
- Engelke, K., J.E. Adams, G. Armbrecht, P. Augat, C.E. Bogado, M.L. Bouxsein, D. Felsenberg, M. Ito, S. Prevrhal, D.B. Hans and E.M. Lewiecki (2008) : "Clinical use of quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD Official Positions." *J Clin Densitom* 11(1): 123 + 162.
- Engelke, K., T. Lang, S. Khosla, L. Qin, P. Zysset, W.D. Leslie, J.A. Shepherd and J.T. Shousboe (2015) : "Clinical Use of Quantitative Computed Tomography-Based Advanced Techniques in the Management of Osteoporosis in Adults: the 2015 ISCD Official Positions-Part III." *J Clin Densitom* 18(3): 393 + 407.
- Engelke, K., A. Mastmeyer, V. Bousson, T. Fuerst, J.D. Laredo and W.A. Kalender (2009) : "Reanalysis precision of 3D quantitative computed tomography (QCT) of the spine." *Bone* 44(4): 566 + 572.
- Eswaran, S.K., A. Gupta, M.F. Adams and T.M. Keaveny (2006) : "Cortical and trabecular load sharing in the human vertebral body." *J Bone Miner Res* 21(2): 307 + 314.
- European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group, D. Felsenberg, A.J. Silman, M. Lunt, G. Armbrecht, A.A. Ismail, J.D. Finn, W.C. Cockerill, D. Banzer, L.I. Benevolenskaya, A. Bhalla, J. Bruges Armas, J.B. Cannata, C. Cooper, J. Dequeker,

- R. Eastell, B. Felsch, W. Gowin, S. Havelka, K. Hozzowski, I. Jajic, J. Janott, O. Johnell, J.A. Kanis, G. Kragl, A. Lopes Vaz, R. Lorenc, G. Lyritis, P. Masaryk, C. Matthis, T. Miazgowski, G. Parisi, H.A. Pols, G. Poor, H.H. Raspe, D.M. Reid, W. Reisinger, C. Schedit-Nave, J.J. Stepan, C.J. Todd, K. Weber, A.D. Woolf, O.B. Yershova, J. Reeve and T.W. O'Neill (2002) : "Incidence of vertebral fracture in europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS)." *J Bone Miner Res* 17(4): 716 - 724.
- Evans, A. C., A. L. Janke, D. L. Collins and S. Baillet (2012) : "Brain templates and atlases." *Neuroimage* 62(2): 911 - 922.
- Fang, J., R. Freeman, R. Jeganathan and M.H. Alderman (2004) : "Variations in hip fracture hospitalization rates among different race/ethnicity groups in New York City." *Ethn Dis* 14(2): 280 - 284.
- Felsenberg, D. (2001) : "[Supporting function of collagen and hydroxyapatite. Structure and function of bone]." *Pharm Unserer Zeit* 30(6): 488 - 494.
- Felsenberg, D., and W. Gowin (1999) : "[Bone densitometry by dual energy methods]." *Radiologe* 39(3): 186 - 193.
- Fournier, P.E., R. Rizzoli, D. O. Slosman, B. Buchs and J.P. Bonjour (1994) : "Relative contribution of vertebral body and posterior arch in female and male lumbar spine peak bone mass." *Osteoporos Int* 4(5): 264 - 272.
- Friston, K. J., A. P. Holmes, K. J. Worsley, J.-P. Poline, C. D. Frith and R. S. J. Frackowiak (1994) : "Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach." *Human Brain Mapping* 2(4): 189 - 210.
- Genant, H.K., and M. Jergas (2003) : "Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research." *Osteoporos Int* 14 Suppl 3: S43 - 55.
- Genant, H.K., C.Y. Wu, C. van Kuijk and M.C. Nevitt (1993) : "Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique." *J Bone Miner Res* 8(9): 1137 - 1148.
- Giambini, H., S. Khosla, A. Nassr, C. Zhao and K. N. An (2013) : "Longitudinal changes in lumbar bone mineral density distribution may increase the risk of wedge fractures." *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 28(1): 10 - 14.
- Giambini, H., R. Salman Roghani, A. R. Thoreson, L. J. Melton, 3rd, K. N. An and R. E. Gay (2014) : "Lumbar trabecular bone mineral density distribution in patients with and without vertebral fractures: a case-control study." *Eur Spine J* 23(6): 1346 - 1353.
- Gluer, C. C., R. Eastell, D. M. Reid, D. Felsenberg, C. Roux, R. Barkmann, W. Timm, T. Blenk, G. Armbrecht, A. Stewart, J. Clowes, F. E. Thomasius and S. Kolta (2004) : "Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with

- osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study." *J Bone Miner Res* 19(5): 782 – 793.
- Gong, J.K., J.S. Arnold and S.H. Cohn (1964) : "Composition of trabecular and cortical bone." *Anat Rec* 149: 325 – 331.
- Grainge, M.J., C.A. Coupland, S.J. Cliffe, C.E. Chilvers and D.J. Hosking (1998) : "Cigarette smoking, alcohol and caffeine consumption, and bone mineral density in postmenopausal women. The Nottingham EPIC Study Group." *Osteoporos Int* 8(4): 355 – 363.
- Gramp, S., and E. Steiner (1998) : "Osteoporose - die Sicht des Radiologen." *Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen* 5(3): 26 – 31.
- Groll, O., E.M. Lochmuller, M. Bachmeier, J. Willnecker and F. Eckstein (1999) : "Precision and intersite correlation of bone densitometry at the radius, tibia and femur with peripheral quantitative CT." *Skeletal Radiol* 28(12): 696 – 702.
- Guglielmi, G., and T.F. Lang (2002) : "Quantitative computed tomography." *Semin Musculoskelet Radiol* 6(3): 219 – 227.
- Hadji, P., S. Klein, H. Gothe, B. Häussler, T. Kless, T. Schmidt, T. Steinle, F. Verheyen and R. Linder (2013) : "Epidemiologie der Osteoporose – Bone Evaluation Study." *Dtsch Arztebl International* 110(4): 52 – 57.
- Hadjidakis, D. J., and I. I. Androulakis (2006) : "Bone remodeling." *Ann N Y Acad Sci* 1092: 385 – 396.
- Hannan, E. L., J. Magaziner, J. J. Wang, E. A. Eastwood, S. B. Silberzweig, M. Gilbert, R. S. Morrison, M. A. McLaughlin, G. M. Orosz and A. L. Siu (2001) : "Mortality and locomotion 6 months after hospitalization for hip fracture: risk factors and risk-adjusted hospital outcomes." *JAMA* 285(21): 2736 – 2742.
- Hans, D., N. Barthe, S. Boutroy, L. Pothuau, R. Winzenrieth and M.A. Krieg (2011) : "Correlations between trabecular bone score, measured using anteroposterior dual-energy X-ray absorptiometry acquisition, and 3-dimensional parameters of bone microarchitecture: an experimental study on human cadaver vertebrae." *J Clin Densitom* 14(3): 302 – 312.
- Hans, D., A. L. Goertzen, M.A. Krieg and W.D. Leslie (2011) : "Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study." *J Bone Miner Res* 26(11): 2762 – 2769.
- Hans, D., F. Hartl, S. Tahintzi-Zawadynski and M.A. Krieg (2002) : "Knochendichtemessung mit Ultraschall und Screening bei Osteoporose." *Journal für Menopause* 9 (4): 20 – 24.

- Haussler, B., H. Gothe, D. Gol, G. Glaeske, L. Pientka and D. Felsenberg (2007) : "Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany | the BoneEVA Study." *Osteoporos Int* 18(1): 77 - 84.
- Hazrati Marangalou, J., K. Ito, F. Taddei and B. van Rietbergen (2014) : "Inter-individual variability of bone density and morphology distribution in the proximal femur and T12 vertebra." *Bone* 60: 213 - 220.
- Heaney, R.P. (1992) : "The natural history of vertebral osteoporosis. Is low bone mass an epiphenomenon?" *Bone* 13 Suppl 2: S23 - 26.
- Hedtmann, A., and S. Götte (2002): "Praktische Orthopädie - 41. Tagung des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie e.V." Steinkopff-Verlag.
- Heinonen, A., H. Sievanen, P. Kannus, P. Oja, M. Pasanen and I. Vuori (2000) : "High-impact exercise and bones of growing girls: a 9-month controlled trial." *Osteoporos Int* 11(12): 1010 - 1017.
- Heymsfield, S.B., Z. Wang, R.N. Baumgartner and R. Ross (1997) : "Human body composition: advances in models and methods." *Annu Rev Nutr* 17: 527 - 558.
- Hildebrand, T., A. Laib, R. Muller, J. Dequeker and P. Rueggsegger (1999) : "Direct three-dimensional morphometric analysis of human cancellous bone: microstructural data from spine, femur, iliac crest, and calcaneus." *J Bone Miner Res* 14(7): 1167 - 1174.
- Hounsfield, G.N. (1973) : "Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system." *Br J Radiol* 46(552): 1016 - 1022.
- Imai, K. (2015) : "Analysis of vertebral bone strength, fracture pattern, and fracture location: a validation study using a computed tomography-based nonlinear finite element analysis." *Aging Dis* 6(3): 180 - 187.
- Ito, M., K. Ikeda, M. Nishiguchi, H. Shindo, M. Uetani, T. Hosoi and H. Orimo (2005) : "Multi-detector row CT imaging of vertebral microstructure for evaluation of fracture risk." *J Bone Miner Res* 20(10): 1828 - 1836.
- Kalender, W.A., and C. Suess (1987) : "A new calibration phantom for quantitative computed tomography." *Med Phys* 14(5): 863 - 866.
- Kanis, J.A., O. Johnell, C. De Laet, H. Johansson, A. Oden, P. Delmas, J. Eisman, S. Fujiwara, P. Garnero, H. Kroger, E.V. McCloskey, D. Mellstrom, L.J. Melton, H. Pols, J. Reeve, A. Silman and A. Tenenhouse (2004) : "A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk." *Bone* 35(2): 375 - 382.
- Kanis, J.A., O. Johnell, A. Oden, H. Johansson and E. McCloskey (2008) : "FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK." *Osteoporos Int* 19(4): 385 - 397.

- Kannus, P., H. Haapasalo, M. Sankelo, H. Sievanen, M. Pasanen, A. Heinonen, P. Oja and I. Vuori (1995) : "Effect of starting age of physical activity on bone mass in the dominant arm of tennis and squash players." *Ann Intern Med* 123(1): 27 - 31.
- Kannus, P., S. Niemi, J. Parkkari, M. Palvanen, I. Vuori and M. Jarvinen (2006) : "Nationwide decline in incidence of hip fracture." *J Bone Miner Res* 21(12): 1836 - 1838.
- Kannus, P., J. Parkkari, S. Niemi, M. Pasanen, M. Palvanen, M. Jarvinen and I. Vuori (2000) : "Prevention of hip fracture in elderly people with use of a hip protector." *N Engl J Med* 343(21): 1506 - 1513.
- Khosla, S., and B.L. Riggs (2005) : "Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis." *Endocrinol Metab Clin North Am* 34(4): 1015 - 1030, xi.
- Kiel, D.P., J. Magaziner, S. Zimmerman, L. Ball, B.A. Barton, K.M. Brown, J.P. Stone, D. Dewkett and S.J. Birge (2007) : "Efficacy of a hip protector to prevent hip fracture in nursing home residents: the HIP PRO randomized controlled trial." *JAMA* 298(4): 413 - 422.
- Klinder, T., J. Ostermann, M. Ehm, A. Franz, R. Kneser and C. Lorenz (2009) : "Automated model-based vertebra detection, identification, and segmentation in CT images." *Med Image Anal* 13(3): 471 - 482.
- Krall, E.A., and B. Dawson-Hughes (1999) : "Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption." *J Bone Miner Res* 14(2): 215 - 220.
- Krestan, C., and M. Gruber (2013) : "Quantitative Computertomographie (QCT)." *Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen* 20(2): 59 - 65.
- Krug, R., S. Banerjee, E.T. Han, D.C. Newitt, T.M. Link and S. Majumdar (2005) : "Feasibility of in vivo structural analysis of high-resolution magnetic resonance images of the proximal femur." *Osteoporos Int* 16(11): 1307 - 1314.
- Krug, R., A.J. Burghardt, S. Majumdar and T.M. Link (2010) : "High-resolution imaging techniques for the assessment of osteoporosis." *Radiol Clin North Am* 48(3): 601 - 621.
- Krug, R., J. Carballido-Gamio, S. Banerjee, R. Stahl, L. Carvajal, D. Xu, D. Vigneron, D.A. Kelley, T.M. Link and S. Majumdar (2007) : "In vivo bone and cartilage MRI using fully-balanced steady-state free-precession at 7 tesla." *Magn Reson Med* 58(6): 1294 - 1298.
- Li, W., I. Kezele, D.L. Collins, A. Zijdenbos, J. Keyak, J. Kornak, A. Koyama, I. Saeed, A. Leblanc, T. Harris, Y. Lu and T. Lang (2007) : "Voxel-based modeling and quantification of the proximal femur using inter-subject registration of quantitative CT images." *Bone* 41(5): 888 - 895.

- Li, W., J. Kornak, T. Harris, J. Keyak, C. Li, Y. Lu, X. Cheng and T. Lang (2009) : "Identify fracture-critical regions inside the proximal femur using statistical parametric mapping." *Bone* 44(4): 596 – 602.
- Link, T.M. (2012) : "Osteoporosis imaging: State of the Art and Advanced Imaging." *Radiology* 263(1): 3 – 17.
- Link, T.M., and T.F. Lang (2014) : "Axial QCT: clinical applications and new developments." *J Clin Densitom* 17(4): 438 – 448.
- Magaziner, J., E.M. Simonsick, T.M. Kashner, J.R. Hebel and J.E. Kenzora (1990) : "Predictors of functional recovery one year following hospital discharge for hip fracture: a prospective study." *J Gerontol* 45(3): M101 – 107.
- McCubbrey, D.A., D.D. Cody, E.L. Peterson, J.L. Kuhn, M.J. Flynn and S.A. Goldstein (1995) : "Static and fatigue failure properties of thoracic and lumbar vertebral bodies and their relation to regional density." *J Biomech* 28(8): 891 – 899.
- Meier, D.E., E.S. Orwoll and J.M. Jones (1984) : "Marked disparity between trabecular and cortical bone loss with age in healthy men. Measurement by vertebral computed tomography and radial photon absorptiometry." *Ann Intern Med* 101(5): 605 – 612.
- Melton, L.J., 3rd (2000) : "Who has osteoporosis? A conflict between clinical and public health perspectives." *J Bone Miner Res* 15(12): 2309 – 2314.
- ÖGKM Österreichische Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel (2007) : "Konsensus: Osteoporose - Prävention & Therapie." *Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskeletale Erkrankungen* 14(4): 185 – 197.
- Modlesky, C.M., R.D. Lewis, K.A. Yetman, B. Rose, L.B. Roskopf, T.K. Snow and P.B. Sparling (1996) : "Comparison of body composition and bone mineral measurements from two DXA instruments in young men." *Am J Clin Nutr* 64(5): 669 – 676.
- Mosekilde, L. (1989) : "Sex differences in age-related loss of vertebral trabecular bone mass and structure | biomechanical consequences." *Bone* 10(6): 425 – 432.
- Myronenko, A., and X. Song (2010) : "Point set registration: coherent point drift." *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell* 32(12): 2262 – 2275.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy (2001) : "Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy." *JAMA* 285(6): 785 – 795.
- Owen, R.A., L.J. Melton, 3rd, K.A. Johnson, D.M. Ilstrup and B.L. Riggs (1982) : "Incidence of Colles' fracture in a North American community." *Am J Public Health* 72(6): 605 – 607.

- Papadakis, A.E., A.H. Karantanas, G. Papadokostakis, E. Petinellis and J. Damilakis (2009) : "Can abdominal multi-detector CT diagnose spinal osteoporosis?" *Eur Radiol* 19(1): 172 – 176.
- Parfitt, A. M. (2002) : "Misconceptions (2): turnover is always higher in cancellous than in cortical bone." *Bone* 30(6): 807 – 809.
- Peterlik, M., and H.S. Cross (2005) : "Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases." *Eur J Clin Invest* 35(5): 290 – 304.
- Pfeilschifter, J., R. Koditz, M. Pfohl and H. Schatz (2002) : "Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause." *Endocr Rev* 23(1): 90 – 119.
- Pickhardt, P. J., L. J. Lee, A. M. del Rio, T. Lauder, R. J. Bruce, R. M. Summers, B. D. Pooler and N. Binkley (2011) : "Simultaneous screening for osteoporosis at CT colonography: bone mineral density assessment using MDCT attenuation techniques compared with the DXA reference standard." *J Bone Miner Res* 26(9): 2194 – 2203.
- Poole, K. E., G. M. Treece, P. M. Mayhew, J. Vaculik, P. Dungal, M. Horak, J. J. Stepan and A. H. Gee (2012) : "Cortical thickness mapping to identify focal osteoporosis in patients with hip fracture." *PLoS One* 7(6): e38466, 1 – 7.
- Popp, A., and K. Lippuner (2005) : "Osteoporoseprävention bei der Frau heute." *Journal für Menopause* 12(1): 14 – 21.
- Raisz, L. G. (2005) : "Clinical practice. Screening for osteoporosis." *N Engl J Med* 353(2): 164 – 171.
- Rapuri, P. B., J. C. Gallagher, H. K. Kinyamu and K. L. Ryschon (2001) : "Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes." *Am J Clin Nutr* 74(5): 694 – 700.
- Ravn, P., G. Cizza, N. H. Bjarnason, D. Thompson, M. Daley, R. D. Wasnich, M. McClung, D. Hosking, A. J. Yates and C. Christiansen (1999) : "Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group." *J Bone Miner Res* 14(9): 1622 – 1627.
- Riggs, B. L., J. Jowsey, P. J. Kelly, J. D. Jones and F. T. Maher (1969) : "Effect of sex hormones on bone in primary osteoporosis." *J Clin Invest* 48(6): 1065 – 1072.
- Robert Koch-Institut, R. (2011) : "Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2009«. Gesundheitsberichterstattung. Berlin, Robert Koch-Institut: 1 – 168.
- Sambrook, P., and C. Cooper (2006) : "Osteoporosis." *Lancet* 367(9527): 2010 – 2018.

- Silva, B. C., W. D. Leslie, H. Resch, O. Lamy, O. Lesnyak, N. Binkley, E. V. McCloskey, J. A. Kanis and J. P. Bilezikian (2014) : "Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image." *J Bone Miner Res* 29(3): 518 - 530.
- SVGO - ASCO Schweizerische Vereinigung gegen die Osteoporose (2015) : "Osteoporose - Empfehlungen 2015." Retrieved 17.12.2018, from <http://svgo.ch/userfiles/downloads/SVGO%20Empfehlungen%202015.pdf>.
- Thomsen, J. S., E. N. Ebbesen and L. Mosekilde (2002) : "Zone-dependent changes in human vertebral trabecular bone: clinical implications." *Bone* 30(5): 664 - 669.
- Travison, T. G., T. J. Beck, G. R. Esche, A. B. Araujo and J. B. McKinlay (2008) : "Age trends in proximal femur geometry in men: variation by race and ethnicity." *Osteoporos Int* 19(3): 277 - 287.
- Valentinitsch, A., S. Trebeschi, E. Alarcon, T. Baum, J. Kaesmacher, C. Zimmer, C. Lorenz and J. S. Kirschke (2017) : "Regional analysis of age-related local bone loss in the spine of a healthy population using 3D voxel-based modeling." *Bone* 103: 233 - 240.
- Valentinitsch, A., S. Trebeschi, J. Kaesmacher, C. Lorenz, M. T. Loffler, C. Zimmer, T. Baum and J. S. Kirschke (2019) : "Opportunistic osteoporosis screening in multi-detector CT images via local classification of textures." *Osteoporos Int* 30(6): 1275 - 1285.
- Van Houwelingen, J. C., and S. Le Cessie (1990) : "Predictive value of statistical models." *Stat Med* 9(11): 1303 - 1325.
- van Staa, T. P., E. M. Dennison, H. G. Leufkens and C. Cooper (2001) : "Epidemiology of fractures in England and Wales." *Bone* 29(6): 517 - 522.
- Wang, X. F., Q. Wang, A. Ghasem-Zadeh, A. Evans, C. McLeod, S. Iuliano-Burns and E. Seeman (2009) : "Differences in macro- and microarchitecture of the appendicular skeleton in young Chinese and white women." *J Bone Miner Res* 24(12): 1946 - 1952.
- Ward, K. D., and R. C. Klesges (2001) : "A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density." *Calcif Tissue Int* 68(5): 259 - 270.
- Watts, N. B. (2004) : "Fundamentals and pitfalls of bone densitometry using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)." *Osteoporos Int* 15(11): 847 - 854.
- Weaver, A. A., K. M. Beavers, R. C. Hightower, S. K. Lynch, A. N. Miller and J. D. Stitzel (2015) : "Lumbar Bone Mineral Density Phantomless Computed Tomography Measurements and Correlation with Age and Fracture Incidence." *Traffic Inj Prev* 16 Suppl 2: S153 - 160.
- WHO (1994) : "Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group." *World Health Organ Tech Rep Ser* 843: 1 - 129.

- Wichmann, J.L., C. Booz, S. Wesarg, K. Kafchitsas, R. W. Bauer, J. M. Kerl, T. Lehnert, T. J. Vogl and M.F. Khan (2014) : "Dual-energy CT-based phantomless in vivo three-dimensional bone mineral density assessment of the lumbar spine." *Radiology* 271(3): 778 - 784.
- Wong, C.C., and M.J. McGirt (2013) : "Vertebral compression fractures: a review of current management and multimodal therapy." *J Multidiscip Healthc* 6: 205 - 214.
- Yeni, Y.N., L.M. Poisson and M.J. Flynn (2013) : "Heterogeneity of bone mineral density and fatigue failure of human vertebrae." *J Biomech* 46(7): 1396 - 1399.
- Yerramshetty, J., D.G. Kim and Y.N. Yeni (2009) : "Increased microstructural variability is associated with decreased structural strength but with increased measures of structural ductility in human vertebrae." *J Biomech Eng* 131(9): 094501 -5.

7 Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenzen radiologisch diagnostizierter Wirbel-, Hüft- und distaler Radiusfrakturen	5
Abbildung 2: Beispiel eines lumbalen DXA-Scans bei einer Patientin mit osteopener Knochendichte	10
Abbildung 3: Beispiel eines DXA-Scans am Femur bei einer Patientin mit Osteopenie	11
Abbildung 4: Volumetrische QCT-Scans der LWS (LWK 3) bei einem 64-jährigen Mann.	13
Abbildung 5: HR-pQCT-Bilder der distalen Tibia a) einer postmenopausalen gesunden 61-jährigen Frau und b) einer postmenopausalen 65-jährigen Frau mit Diabetes mellitus mit einer Osteoporose-assoziierten Fraktur	15
Abbildung 6: Visualisierter Prozess der Entstehung des empirischen Wirbelsäulenmodells (RFM)	25
Abbildung 7: Einteilung des Wirbelkörpers in drei verschiedene Ebenen: superior-inferior, anterior-posterior, medial-lateral, mit Unterteilung in 18 Subregionen.....	27
Abbildung 8: Statistische Kartierung der Altersgruppen.....	31
Abbildung 9: Regionale voxelbasierte T-Score-Karte für jede Altersgruppe (forties, fifties, sixties, seventies), welche das örtlich begrenzte Ausmaß der Dichteänderungen in Bildern darstellt	31
Abbildung 10: Vergleich anteriore/posteriore Region in den verschiedenen Altersgruppen	37
Abbildung 11: Vergleich superiore/core-Region in den verschiedenen Altersgruppen.....	42
Abbildung 12: Vergleich inferiore/core-Region in den verschiedenen Altersgruppen.....	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Eigenschaften des Referenzmodells und der Alterungsgruppen, dargestellt als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) der volumetrischen Knochenmineraldichte (vBMD) und der Häufigkeit des Auftretens (n) jedes Wirbelkörpers.....	29
Tabelle 2: Der Anteil signifikanter Bereiche, die als betroffene Dichteregionen (ADR in %) definiert sind, und der globale geschlechtsangepasste T-Score, angegeben für jeden Wirbelkörper und jede Alterskohorte.....	30
Tabelle 3: Anzahl der Personen in den verschiedenen Altersgruppen im Vergleich bezogen auf die Heterogenität	32
Tabelle 4: Vergleich Region anterior/posterior für die Altersgruppe „forties“	33
Tabelle 5: Vergleich Region anterior/posterior für die Altersgruppe „fifties“	34
Tabelle 6: Vergleich Region anterior/posterior für die Altersgruppe „sixties“	35
Tabelle 7: Vergleich Region anterior/posterior für die Altersgruppe „seventies“	36
Tabelle 8: Vergleich Region superior/core für die Altersgruppe „forties“	38
Tabelle 9: Vergleich Region superior/core für die Altersgruppe „fifties“	39
Tabelle 10: Vergleich Region superior/core für die Altersgruppe „sixties“	40
Tabelle 11: Vergleich Region superior/core für die Altersgruppe „seventies“	41
Tabelle 12: Vergleich Region inferior/core für die Altersgruppe „forties“	43
Tabelle 13: Vergleich Region inferior/core für die Altersgruppe „fifties“	44
Tabelle 14: Vergleich Region inferior/core für die Altersgruppe „sixties“	45
Tabelle 15: Vergleich Region inferior/core für die Altersgruppe „seventies“	46
Tabelle 16: Prüfung auf Normalverteilung für die Korrelation der Wirbelkörper Th1–L5.....	48
Tabelle 17: Korrelationen Gesamtdatensatz – Wirbelkörper Th1–L5.....	49
Tabelle 18: Korrelationen der Wirbelkörper für die Altersgruppe „forties“	50
Tabelle 19: Korrelationen der Wirbelkörper für die Altersgruppe „fifties“	50
Tabelle 20: Korrelationen der Wirbelkörper für die Altersgruppe „sixties“	51
Tabelle 21: Korrelationen der Wirbelkörper für die Altersgruppe „seventies“	52

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir mein Studium und die Vollendung meiner Promotion ermöglichten:

Meinem Doktorvater, Prof. Dr. Jan S. Kirschke, für die Betreuung dieser Arbeit und den konstruktiven Austausch sowie die zahlreichen Anregungen.

Meinem Betreuer, PhD Alexander Valentinitsch, für die angenehme und hilfsbereite Arbeitsatmosphäre in meiner Doktorandentätigkeit an der TUM.

Meiner Familie – insbesondere meinem Mann –, welche mich immer unterstützt hat.