

Technische Universität München

Zusammenarbeit zwischen der Frauenklinik und des Instituts für Röntgendiagnostik der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar

Hochaufgelöste MRT zur Quantifizierung veränderter trabekulärer Knochen-Architektur bei Patientinnen mit und ohne Mammakarzinom und osteoporotischer Wirbelkörper-Frakturen

Tsvetelina Doneva Pencheva

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. V. R. Seifert-Klauss
2. Univ.-Prof. Dr. R. von Eisenhart-Rothe

Die Dissertation wurde am 23.01.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.09.2013 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
2. Untersuchungskollektiv und Methoden	8
2.1 Patientinnenrekrutierung	8
2.2 Methode der hochauflösenden Magnetresonanztomographie (hr-MRT)	9
2.3 Ablauf der Untersuchung	10
2.4 Reproduzierbarkeit	12
2.5 Bild-Beispiele	13
2.6 Bildanalyse	15
2.6.1 Segmentierung	15
2.6.2 Binarisierung	17
2.6.3 Histomorphologische Parameter	18
2.6.4 Fraktale Dimension	21
2.7 Skalierungs-Index-Methode (SIM)	21
2.8 Beurteilungskriterien für die sagittale Übersichtsaufnahme der Wirbelsäule	24
2.9 Statistische Auswertung	25
3. Ergebnisse	26
3.1 Patientinnen-Charakteristik	26
3.2 Knochendichte-Mess-Ergebnisse	27
3.3 MRT-Ergebnisse	29
3.3.1 Beurteilung der MRT der Wirbelsäule	29
3.3.2 Kolmogorow-Smirnow-Test	30
3.3.3 Analyse der Radius-Bilder	31
3.3.4 ROC-Analyse	34
3.3.5 Vergleich von DXA und MRT	35
4. Diskussion	38
4.1 Schlussfolgerung	46
4.2 Paper-Tabelle	47
5. Anhang	55

5.1 DVO-Leitlinie 2009 (Kurzfassung).....	55
5.2 Abbildungsverzeichnis	60
5.3 Tabellenverzeichnis	61
6. Literaturverzeichnis.....	62
7.Zusammenfassung.....	66
8. Danksagung.....	68

Abkürzungen

3D	dreidimensional
AI	Aromataseinhibitor
app.	apparent, scheinbar, Parameter, die mit Methoden gemessen wurden, mit denen der reale Wert nicht exakt wiedergegeben werden kann
BMD	bone mineral density, Knochenmineraldichte
BV/TV	bone volume / tissue volume, bone fraction, Knochenvolumenfraktion
BWK	Brustwirbelkörper
DVO	Dachverband Osteologie e.V.
DXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
ETL	Echo train length, Turbofaktor
FEC	Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid
FOV	Field of View
FRAX®	Fracture Risk Assessment Tool
Fr.Dm.	Fraktale Dimension
G	Tumorgrading
Her 2	Human epidermal growth factor receptor 2
Hz	Hertz
IDL	Interactive Display language
IR	Inversion recovery, Inversionszeit
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
M	pathologisches Vorhandensein / Fehlen von hämatogenen Fernmetastasen
MIL	mean intercept length, mittlere Länge-Achsenabschnitt
MRT	Magnetresonanztomographie
pN	pathologisches Vorhandensein / Fehlen von regionären Lymphknotenmetastasen
pT	Die pathologische Ausdehnung des Primärtumors

post.	posterior
QCT	Quantitative Computertomographie
R	das Vorhandensein / Fehlen vom Residualtumor
RMS	Root Means Squares, quadratischer Mittelwert
RMSCV	Root Means Square der Coefficients of Variation
ROC-Analyse	Receiver-operating-characteristic-analysis
ROC	Region of Interest
SIM	Skalierungs-Index-Methode
SFI	San Francisco Index
STIR	Short Inversion Time Inversion Recovery
T1 FFE	3D-Gradientenechosequenz
T1 FSE	T1-gewichtete Fast Spin Echo-Sequenz
TE	Echo Time, Echozeit
THR	Thresholding, Verfahren zur Festlegung eines Grenzwertes
Threshold	Grenzwert
TR	Repetition Time, Repetitionszeit
Tr.N	trabecular number, trabekuläre Anzahl
Tr.Sp	trabecular separation, trabekulärer Abstand
Tr.Th	trabecular thickness, trabekuläre Dicke
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1. Einleitung

Osteoporose ist die häufigste metabolische Knochenerkrankung. Sie ist charakterisiert durch eine Verminderung der Knochenmasse und Störungen der trabekulären Knochenmikroarchitektur, die zu einer erhöhten Knochenbrüchigkeit und Frakturrisiko führen (WHO 1994) [20].

Als eine Erkrankung des höheren Alters wird die Inzidenz in den nächsten Jahren mit der steigenden Lebenserwartung weiterhin zunehmen. Allein in Deutschland sind momentan 26% der Menschen über 50 Jahren von dieser Knochenerkrankung betroffen – insgesamt 7,8 Millionen Menschen: 6,5 Millionen Frauen und 1,3 Millionen Männer. Aufgrund des demografischen Wandels werden in zehn Jahren 40 % der Bevölkerung in Deutschland betroffen sein [49].

Die klinische Bedeutung der Osteoporose ergibt sich aus deren Komplikationen, den osteoporotischen Frakturen vor allem an proximalem Femur, Wirbelsäule und distalem Radius, die schon bei alltäglicher Belastung auftreten können. Bei 4-5 % aller Osteoporose-Patienten wird jedes Jahr eine Fraktur festgestellt, deren Versorgung Kosten von 3,3 Milliarden Euro pro Jahr verursacht – insgesamt 60 % der Osteoporose-Gesamtkrankheitskosten [16]. Dabei stellt die Osteoporose nicht nur ein großes sozioökonomisches Problem für das Gesundheitswesen dar, auch für die Patienten selbst ist es eine schwierige Lebenssituation – ihre Lebensqualität und Selbstständigkeit werden dadurch erheblich eingeschränkt.

Nach einer Schenkelhalsfraktur sind 40 % der Patienten nicht in der Lage, selbstständig zu gehen, ein Jahr danach sind davon noch 60 % auf fremde Hilfe angewiesen und wiederum die Hälfte davon wird völlig pflegebedürftig. Wirbelkörper- und Schenkelhalsfrakturen bewirken die größte Mortalität mit berichteter Sterblichkeitsrate von bis zu 20-24 % ein Jahr nach einer stattgehabten Schenkelhalsfraktur. Laut der Studie von Cauley et al. führen die Wirbelkörperfrakturen sogar zu höherer Mortalität als die Femurfrakturen [5]. Sie können nicht nur physiologische Probleme wie Rückenschmerzen, Größenverlust, Missbildungen und sogar Lungenfunktionsstörungen verursachen, sondern auch die Psyche belasten – geringere Selbstachtung oder Depressionen folgen darauf. Das kombinierte Lebensrisiko von den Schenkelhals-, Unterarm- und Wirbelkörperfrakturen beträgt 40 % und entspricht somit dem Risiko der kardiovaskulären Erkrankungen [16].

In den letzten Jahren wurde eine Reihe von Medikamenten entwickelt, die antiresorptiv und frakturverringern wirken und sich somit als gute Präventionstherapie im präklinischen Krankheitsstadium eignen. Dabei ergibt sich das Problem, dass Osteoporose oft erst nach einem jahrelangen symptomfreien präklinischen Intervall im Stadium der manifesten Osteoporose durch eine atraumatische Fraktur festgestellt wird. In diesem Krankheitsstadium sind die Störungen in der Knochenmikroarchitektur so weit fortgeschritten, dass sie sich medikamentös kaum noch positiv beeinflussen lassen. Die Früherkennung der Veränderungen in der Knochenstruktur dagegen ermöglicht eine effiziente Therapie zur Frakturprävention: Die Erkennung und Behandlung von Patienten mit einem erhöhten Frakturrisiko, aber ohne stattgefundene Fraktur können das Risiko der ersten Fraktur und die 5-Jahres-Fraktur-

Inzidenz reduzieren. Deswegen ist eine frühzeitige und optimale radiologische Diagnostik von großer Bedeutung.

Im heutigen klinischen Alltag wird zur Osteoporosediagnostik hauptsächlich die Zwei-Energie-Röntgenabsorptiometrie (DXA) angewandt und die Therapie orientiert sich nach dem daraus ermittelten T-Score, der die Standardabweichung unterhalb des Mittelwertes der Knochendichte (BMD) gesunder Menschen im Alter von 30 Jahren zeigt [15]. Die BMD ist der erste mit der Knochenfestigkeit korrelierende Parameter, mit dessen Hilfe die Knocheneigenschaften nicht-invasiv quantifiziert werden können und anhand dessen das Frakturrisiko eines Patienten eingeschätzt werden kann [2]. Allerdings überschneiden sich die Knochendichtewerte gesunder Personen und Patienten mit osteoporotischen Frakturen, so dass es nicht ausreichend ist, die Osteoporosediagnostik nur auf die BMD-Bestimmung zu stützen. Einige Studien [25] [24, 30] [31] [46] demonstrierten die große Bedeutung der trabekulären Knochenarchitektur bei der Beurteilung von Knochenstabilität und Frakturrisiko.

Die strukturellen Veränderungen des trabekulären Knochens lassen sich radiologisch mit hochauflösenden tomographischen Verfahren wie der hochauflösenden Magnetresonanztomographie (MRT) abbilden. Dank der technischen Fortschritte wie optimiertem Spulendesign, schnelleren Gradienten und höherer Magnetfeldstärke erreichen klinische MR-Geräte in-vivo eine Auflösung auf der Ebene eines einzelnen Trabekels, und vor allem im Vergleich zur DXA ohne den Einsatz ionisierter Strahlen [2]. Mit Hilfe der Analyse der MRT-Bilder lassen sich morphologische Strukturparameter wie trabekuläre Dicke, Anzahl, Separation und Knochenvolumen berechnen. Sie charakterisieren die Knochenmikrostruktur und stellen das Ausmaß der Strukturveränderungen dar. Die Analyse der Strukturparameter beruht auf einer komplexen nichtlinearen mathematischen Methode, die im Max-Planck-Institut für extraterrestrische Physik entwickelt wurde.

Mehrere in-vitro Studien demonstrierten das Potential der hochauflösenden MRT bei der Darstellung der trabekulären Knochenstruktur und der Vorhersage der biomechanischen Stabilität des Knochens. Mit Hilfe von MR-Bildern und Strukturanalyse-Techniken ermittelte histomorphologische Knochenparameter zeigten in in-vivo Studien vielversprechende Ergebnisse bei der Differenzierung von Patienten mit und ohne osteoporotischen Frakturen – es wurde am proximalen Femur, Calcaneus und distalen Radius geforscht [30] [27] [26]. Die Radiusstrukturparameter eignen sich dabei gut für die Erkennung von osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen [46] [47]. Trotzdem ist die MRT noch kein klinischer Standard geworden. Das liegt zum einen daran, dass die Anfertigung der MR-Bilder und deren Analyse nur an wenigen Zentren möglich ist.

Die vorliegende Arbeit hatte als Ziele die Beurteilung der diagnostischen Sensitivität der hr-MRT am distalen Radius eines Hochrisiko-Patientinnenkollektivs mit Mamma-Ca und Osteoporose bezüglich Wirbelkörperfrakturen, sowie den Vergleich der hr-MRT- und DXA-Ergebnisse. Außerdem sollte der Einfluss einer Bisphosphonat-, sowie einer Aromatasehemmertherapie auf die Strukturparameter des Knochens untersucht werden.

2. Untersuchungskollektiv und Methoden

2.1 Patientinnenrekrutierung

Das vorliegende Projekt fand im Rahmen des biomedizinischen Forschungsvorhabens „Entwicklung und Anwendung Nichtlinearer Bildanalyseverfahren zur Analyse der trabekulären Knochenstruktur im Kontext von Osteoporose“ statt. Es wurde bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München eingereicht und von dieser genehmigt. Die Finanzierung erfolgte über eine Sachbeihilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG-Projekt MU 2288/2-1).

Für diese diagnostische Studie wurden postmenopausale kaukasische Patientinnen rekrutiert. Dazu wurde eine Osteoporose-Informationsveranstaltung organisiert, sowie Patientinnen der Osteoporose-Sprechstunde von PD Dr. Vanadin Seifert-Klauss aus der Frauenklinik der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, unter der Leitung von Prof. Dr. med. Marion Kiechle, schriftlich informiert.

Die Voraussetzung für die Teilnahme an der Messung war das Vorliegen einer aktuellen Knochendichtemessung (nicht älter als zwölf Monate). Es bestand keine Altersbegrenzung. Vor der Untersuchung wurden alle Teilnehmerinnen zu folgenden Risikofaktoren für Osteoporose befragt:

- Kortisoleinnahme > 7,5 mg / Tag länger als vier Monate
- Milchunverträglichkeit
- Menopause vor dem 45. Lebensjahr
- geringe Tageslicht
- Rauchen
- Bewegungsmangel
- positive Familienanamnese für Osteoporose
- Gewicht unter 57 kg

Die Ausschlußkriterien für die Teilnahme an dieser diagnostischen Studie waren Umstände, die eine Magnet-Resonanz-Untersuchung unmöglich machen, wie zum Beispiel:

- ausgeprägte Klaustrophobie
- Herz- und Nervenschrittmacher (z.B. Blasenschrittmacher)
- Ferromagnetische Elemente, die sich im Körper des Patienten befinden wie z.B. Granatsplitter, Skelettprothesen, abnehmbare Zahnprothesen, intrazerebrale Clips, Gefäß-, oder Gallengangsprothesen (Stents), Metallsplitter (Risiko von Verbrennungen oder Dislokation).

In einem Aufklärungsgespräch wurden alle Frauen sowohl über Wesen und Bedeutung der Studie, als auch über die Risiken der Untersuchung selbst (siehe Ausschlußkriterien) ausführlich informiert. Nach Einverständnis der Patientinnen fanden die Messungen statt. Der Zeitraum, in dem die Scans durchgeführt wurden, umfasste ein Jahr und zwei Monate.

2.2 Methode der hochauflösenden Magnetresonanztomographie (hr-MRT)

Mittels 3 Tesla Philips Achieva MRT-Gerät (Philips Medical System), das auch im klinischen Alltag zum Einsatz kommt, wurden die Teilnehmerinnen gescannt.

Zuerst wurden hochauflösende Aufnahmen der trabekulären Architektur des distalen Radius mit Hilfe einer 8-Kanal-Handgelenksspule akquiriert (siehe Abb. 1).



Abb. 1:

3 Tesla Philips Achieva MRT (Philips Medical System) mit der 8-Kanal-Handgelenksspule

Gleich im Anschluss wurden sagittale Übersichtsbilder der Wirbelsäule mittels einer SENSE-Spine-Spule sowohl zur Fraktur- als auch zur Metastasendiagnostik angefertigt (siehe Abb. 2).

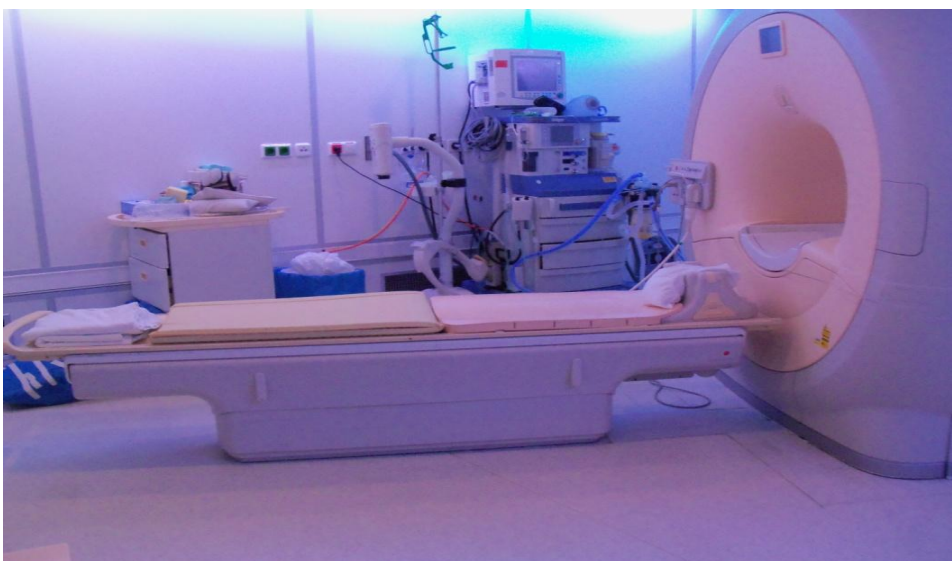


Abb. 2:

3 Tesla Philips Achieva MRT (Philips Medical System) mit der Wirbelsäulespule (SENSE-Spine)

2.3 Ablauf der Untersuchung

Die Radiusaufnahmen wurden an der linken Hand der auf dem Rücken liegenden Patientin hergestellt. Um Bewegungsartefakte zu vermeiden, wurde der freie Raum zwischen Spule und Hand mit drei maßgefertigten Schaumstoffkissen ausgefüllt. Sie dienten zum Ausschluß minimaler Bewegungen. Noch dazu wurden zwei Sandsäcke über den linken nicht in der Spule liegenden Unterarm gelegt, um unwillkürliche Handmuskelbewegungen zu vermeiden. Das Zentrum der Spule wurde etwa 1 cm proximal des Processus styloideus radii positioniert. Der Untersuchungsbereich wurde so gewählt, dass sich die erste axiale Schicht am proximalsten Punkt des Gelenkspaltes anfügte. Dabei wurden die Schichten senkrecht zur Achse des Radius ausgerichtet. Danach wurde mit Hilfe des zweiten erhaltenen Localizer die Richtung der Schnittführung geplant. Seine distale Begrenzung wurde an der Grenze Epiphysenfuge / Gelenkspalt positioniert und die Hand musste sich mittig im zweiten Localizer befinden. Es folgten 98 Schichten in axialer Schnittführung, vom Gelenkspalt nach proximal und parallel zur Epiphysenfuge (siehe Kap. 2.5, Abb. 3). Der gescannte Bereich umfasste eine Länge von 1,7 cm bei einer Schichtdicke von 0,34 mm und einer Messzeit von 7,2 Minuten.

Die Radiusaufnahmen wurden mit Hilfe einer 3 D-Gradientenechosequenz (T1 FFE) mit einer Echozeit (TE) von 4 ms, einer Repetitionszeit (TR) von 11,8 ms und einem Flipwinkel von 30° erstellt. Die Bandbreite betrug 124 Hz/Pixel und die Matrix von 384 x 382, mit einem Field of view (FOV) von 6,5 x 6,5 x 1,7 cm. Damit wurde eine Auflösung von 170 x 170 x 340 μm^3 erreicht.

Dem Radiuscann anschließend erfolgte die Wirbelsäuleuntersuchung, bei der zwei Sequenzen, eine T2 gewichtete STIR (Short τ Inversion Recovery) und eine T1-FSE (Fast Spin Echo) angefertigt wurden. Die T2-Wichtung diente zur Identifikation frischer Frakturen. Die T1-Wichtung bezweckte die Abgrenzung von Hämangiomen gegenüber knöchernen Metastasen.

Die STIR-Sequenz ist eine häufig gebrauchte Sequenz zur Fettsuppression, die die von fetthaltenden Strukturen kommenden Artefakte vermindert und das Chemicalshift-Artefakt als Folge des starken Fettsignals eliminiert [7].

Die T2-Sequenz wurde bei einem TE (Echo Time) von 80 ms, einem TR (Repetition Time) von 2000 ms, IR (Inversion recovery = Inversionszeit) von 120 ms und einem Flipwinkel von 90° vorgenommen. Die Matrixgröße betrug 180 x 300 und das FOV 27 x 45 x 2 cm. Die ETL (Echo train length = Turbofaktor) war 18. Die T1-Sequenz wurde bei einem TE von 14 ms, einem TR von 500 ms, einem ETL von 5 erstellt. Die Matrixgröße, das FOV und der Flipwinkel waren die selben wie bei dem T2-Sequenz. Bei den beiden Wirbelsäule-Sequenzen blieb die Bandbreite die gleiche wie beim distalen Radius, 124 Hz/Pixel – die Auflösung war dagegen erheblich niedriger – 1500 x 1500 x 3000 μm^3 . Bei der Anfertigung der 3 mm dicken Schnittbilder der Wirbelsäule wurde die Zentralfläche der SENSE-Spine-Spule so positioniert, dass ihre obere Markierung unter den Brüsten und ihre untere auf der Spina iliaca anterior superior lag.

Die Abbildung der Columna vertebralis war von der Größe der Patientin abhängig, es wurde aber immer der Teil zwischen BWK6 und SWK2 abgebildet, dabei aber nur der mittlere Anteil (ca. 2 cm) eines jeden WK, ohne die Neuroforamina. Für die zwei Sequenzen betrug die Akquisitionszeit ca. 4,14 Minuten. Pro Aufnahme wurden 5 Schichten angefertigt (siehe Tab. 1).

Die Gesamtdauer einer Untersuchung betrug pro Patientin inklusive der Aufklärung, Dateneingabe, Radius- und Wirbelsäulescan, der Umlagerung und Spulenwechsel zwischen den Scans circa 40 Minuten.

Tabelle 1: Hr-MRT – Scanparameter bei der Radius- und Wirbelsäuleaufnahme zusammengefasst			
	Radius	Wirbelsäule	
Sequenzart	T1FFE	STIR (T2-gewichtet)	FSE (T1-gewichtet)
TE (ms)	4	80	14
TR (ms)	11,8	2000	500
Flip angel	30 °	90 °	90 °
Matrix	180 x 300	384 x 382	384 x 382
FOV (cm)	6,5 x 6,5 x 1,7	27 x 45 x 2	27 x 45 x 2
Bandbreite (Hz/Pixel)	124	124	124
Art der Spule	8-Kanal- Handgelenkspule	SENSE-Spine	SENSE-Spine
Zahl der Bilderschichten	98	5	5
Dicke der Schnittbilder (mm)	0,34	3	3
Auflösung (μm^3)	170x170x340	1500x1500x3000	1500x1500x3000
Scanzeit (min)	7,2	2,07	2,07

2.4 Reproduzierbarkeit

In ihrer Dissertation an der Technischen Universität München beforschte Yvonne Dütsch, Doktorandin in der Radiologie des Klinikums rechts der Isar, an 14 Probanden (Altersdurchschnitt $24,75 \pm 2,92$) ausführlich die Berechnung der Reproduzierbarkeit dieser Messtechnik bzw. des Gerätes. Das sogenannten Root Means Squares (RMS = quadratischer Mittelwert) der Standardabweichung oder der Variationskoeffizienten und der standardisierte RMS (Std. RMSCV) wurden dabei angewandt:

$$SD = \sqrt{\sum_{j=1}^m SD_j^2 / m}$$

$$CV_{SD} = \sqrt{\sum_{j=1}^m CV_j^2 / m}$$

$$Std.RMSCV(\%) = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \frac{SD_j^2}{SD_n^2}} * 100$$

Dütsch stellte fest, dass die Reproduzierbarkeit der Parameter zur Charakterisierung der Knocheneigenschaften je nach Knochenabschnitt, Nachbearbeitung und Bildqualität variiert. Dabei ist es schwierig, eine generelle Aussage über alle Parameter zu treffen. Noch dazu liefern die zwei statischen Größen RMSCV und Std. RMSCV nicht nur divergente Ergebnisse, sondern auch eine unterschiedliche Abhängigkeit von Auswertung und Parametern. Insgesamt sind die Ergebnisse des Std.RMSCV weniger aussagekräftig als die des RMSCV, da sie nicht nur die Schwankungen innerhalb der drei wiederholten Messungen mit einbeziehen, sondern sich auch auf die Schwankungen zwischen den Testpersonen beziehen. Bezogen auf die Osteoporose würde dies bedeuten, dass ein Parameter, der ein gutes Std.RMSCV vorweist, eventuell nicht gut für den Langzeitverlauf und das Erkennen von minimalen Veränderungen geeignet ist, sondern lediglich hohen Schwankungen in der Bevölkerung unterliegt. Abgesehen von den diversen Nachbearbeitungen, die zu einem besseren Outcome führen können, spielt die Auswahl der Sequenz ebenfalls eine Rolle. Bei der Verwendung einer Spin-Echo-Sequenz kommt es zur schärferen Darstellung der Knochen-Mark-Grenze, und könnte dadurch die automatische Segmentierung erleichtern bzw. verbessern [8].

2.5 Bild – Beispiele

Zur Veranschaulichung des Ablaufs der hr-MR-Untersuchung folgen einige Bild-Beispiele. Als erstes wird der zweite Schritt bei der Anfertigung der MRT-Aufnahme vom distalen Radius dargestellt und zwar die genaue Position des zweiten Localizers. Seine Einstellung ist der wichtigste Schritt bei der Festlegung der Untersuchungsregion. Somit wird die Schnittführung bestimmt, in unserem Fall 98 Schichten beginnend vom distalsten Rand der Epiphysenfuge nach proximal. In der unteren rechten Ecke der Abbildung 3 ist der erste Localizer in verkleinerter Version, der zentral im Radius liegt, auch zu sehen (siehe Abb. 3 und Kap. 2.3).

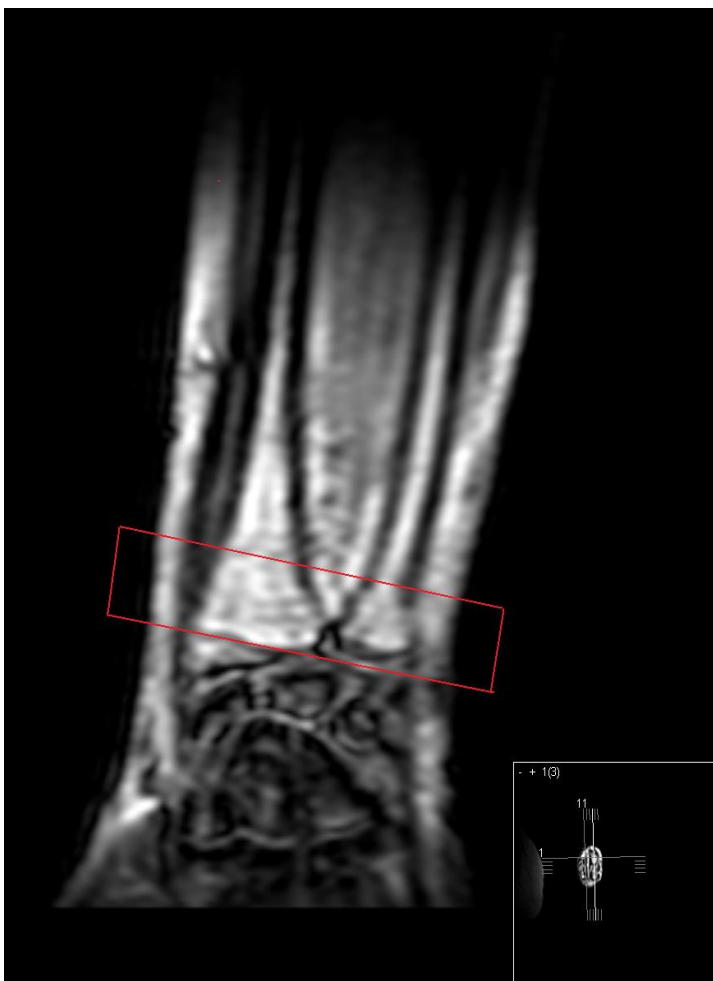


Abb. 3:
Der zweite Localizer bei der hr-MRT-Aufnahme vom Radius

Das fertige Radiusquerschnittsbild zeigt die Knochen trabekel, die untereinander ein Trabekelnetzwerk ausbilden. Bei der Osteoporose kommt es zu Störungen der Knochenmikroarchitektur und somit zu Unterbrechungen dieses Trabekelnetzwerk, was in den MR-Bildern deutlich zu sehen ist. Im folgenden Beispiel ist ein distales Radius mit regelrechter trabekulärer Architektur abgebildet – die schwarzen Strukturen stellen die Knochenbälgchen

dar und das hellere dazwischen liegende Gewebe ist gelbes Knochenmark. In dieser Körperregion besteht das Knochenmark im wesentlichen aus Fett (siehe Abb. 4).



Abb. 4:

hr-MRT distalen Radius (axial):
regelrechte trabekuläre Architektur bei einer 62-jährigen Patientin mit einem T-Score am Femur von -1,8 und keine Frakturen in der Wirbelsäuleaufnahme

Abb. 5:

hr-MRT der Wirbelsäule im Bereich von Th4 bis L5 (sagittal):
regelrechte Wirbelsäulestruktur, frakturen- und metastasenfrei

Im zweiten Teil der hr-MR-Untersuchung wurde die Wirbelsäule gescannt und den Wirbelsäulebereich von Brustwirbelkörper 5 (BWK 5) bis Lendenwirbelkörper 4 (LWK 4) ± ein Wirbelkörper in einem Sagittalschnitt dargestellt. Ein Beispielsbild (Abb. 5) zeigt eine vom Struktur her normal aussehende Wirbelsäule mit keinerlei osteoporotischen Veränderungen und Metastasen.

Nach der Anfertigung von den MR-Aufnahmen der beiden Körperregionen kam es zur Befundung der Wirbelsäulebilder durch einen Radiologen und zur Auswertung der Radiusbilder mit speziellem Computerprogramm durch den Doktoranden.

2.6 Bildanalyse

Für die Strukturanalyse der trabekulären Architektur des distalen Radius wurden die MRT-Aufnahmen auf ein Linux-System transferiert und dort ausgewertet. Das Programm arbeitet auf der Basis eines IDL-Interfaces (Interactive Display Language, Research System Inc., CO-, USA), eine Software zur Analyse und Visualisierung von Daten, und wurde an der University of California in San Francisco entwickelt. Mit dessen Hilfe kann die Verteilung der Grauwerte (auch als Textur bezeichnet) dargestellt werden, was Rückschlüsse auf die Struktur des abgebildeten Gewebes erlaubt.

Die 15-minütige Auswertung einer Aufnahme bestand aus drei Hauptschritten:

1. Segmentierung des trabekulären Knochens
2. Binarisierung von Knochens und Knochenmark
3. Histomorphologische Analyse des Trabekelnetzwerkes

2.6.1 Segmentierung

Mit Hilfe der Segmentierung eines Bildes wurde jedes Pixel (Bildpunkt) einem bestimmten Bildbereich (Bildsegment) zugeordnet, innerhalb dessen sich alle Pixel bezüglich bestimmten Homogenitätskriterien ähnelten. In unserem Fall wurde dabei der trabekuläre Knochen semi-automatisch ausgewählt.

Bei dem ersten Schritt der Segmentierung wurde ein Seedpoint (ein Saatpunkt) manuell willkürlich innerhalb des zwischen den Knochen trabekeln des distalen Radius liegenden Fettgewebes (gelbes Knochenmark) ausgewählt. Folgend dem Bereichswachstumsverfahren (seeded growing algorithm) wurden alle benachbarten Pixel, dessen Grauwert demjenigen des Seedpoints ähnelte, automatisch zu der sogenannten ROI (region of interest) zusammengefasst (siehe Abb. 6).

Um die Zugehörigkeit der einzelnen Punkte zum ursprünglich bestimmten Seedpoint zu bestimmen, wurde zunächst ein Schwellenwert festgelegt (Thresholding). Die Genauigkeit der Segmentierung wurde von der auswertenden Person und dementsprechend von ihrem Urteil beeinflusst. Inter-Observer-Variabilität dieses Schrittes der Bildauswertung wurden nicht ermittelt, aber die Intra-Observer-Variabilität wurde in der Dissertation von Yvonne Dütsch, Doktorandin in der Radiologie des Klinikums rechts der Isar, Technische Universität München beschrieben [8] (siehe Kap. 2.4.).

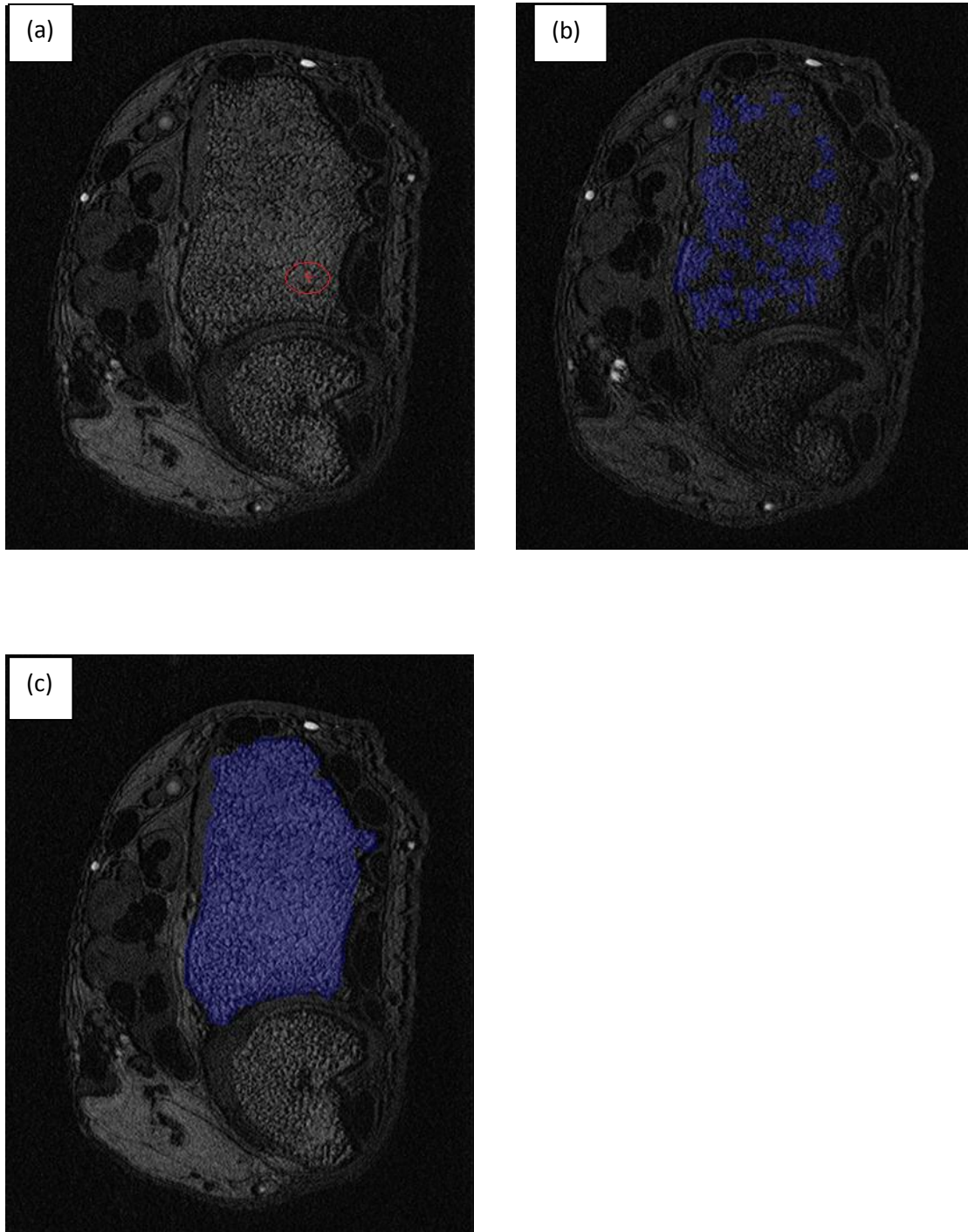


Abb. 6:

Segmentierung der trabekulären Region of interesting (ROI) am distalen Radius mit Hilfe von seeded growing algorithm

a) Auswahl vom Seedpoint

b) seeded growing algorithm

c) nach der automatischen Segmentierung in Trabekeln und Knochenmark

2.6.2 Binarisierung

Da die Bildpunkte innerhalb der ROI verschiedene Intensitätswerte hatten, konnte man nicht unterscheiden, welches Pixel zu welchem Knochenbestandteil (Knochen oder Mark) gehörte, deswegen musste das Bild binarisiert werden. Im so genannten Binärbild lagen die Objekte nur in zwei Graustufen, schwarz für Knochen und weiß für Knochenmark. Zu dieser Unterscheidung war eine Intensitätsschwelle notwendig, deren Bestimmung über das Dual Reference Thresholding, eine halbautomatische Schwellenwert-Berechnung, erfolgte. Dieses Verfahren basiert auf einem eingipfligen Histogramm mit der Häufigkeitsverteilung der Grauwerte im Bild (siehe Abb. 8) [30, 32] [14]. Zuerst wurde eine Schicht mit vergleichsweise wenig Bildrauschen möglichst aus dem mittleren Scannbereich ausgewählt, danach vergrößert und ein Stück der Kortikalis markiert (siehe Abb. 7).

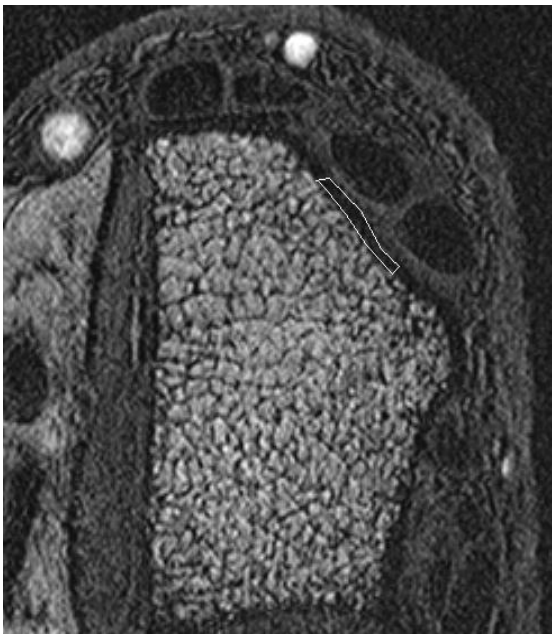


Abb. 7: Markierung der Kortikalis

So wurde die Signalintensität des trabekulären Knochens (I_b) festgelegt. Die Bestimmung der Signalintensität des Knochenmarks erfolgte entsprechend eines empirischen Modells. Bei diesem wurde dem Knochenmark die Signalintensität (I_l) zugeordnet, die den ansteigenden Abschnitt der Histogrammkurve halbiert. Es wurde davon ausgegangen, dass die Spitze des Histogramms einem Gemisch aus Signalintensitätswerten von Knochen und Knochenmark entspricht und die wahre Knochenmark-Signalintensität tiefer liegt. Aus diesem Zusammenhang konnte man die Flächenfraktion (f) des trabekulären Knochens entsprechend der folgenden Gleichung bestimmen:

$$I_r = fI_b + (1 - f)I_l$$

Die berechnete Flächenfraktion f diente zur Schwellenwertbestimmung [30]. Die Werte, die unterhalb des Schwellenwertes lagen, wurden als Knochen und die, die oberhalb lagen, als Knochenmark bezeichnet (siehe Abb. 8).

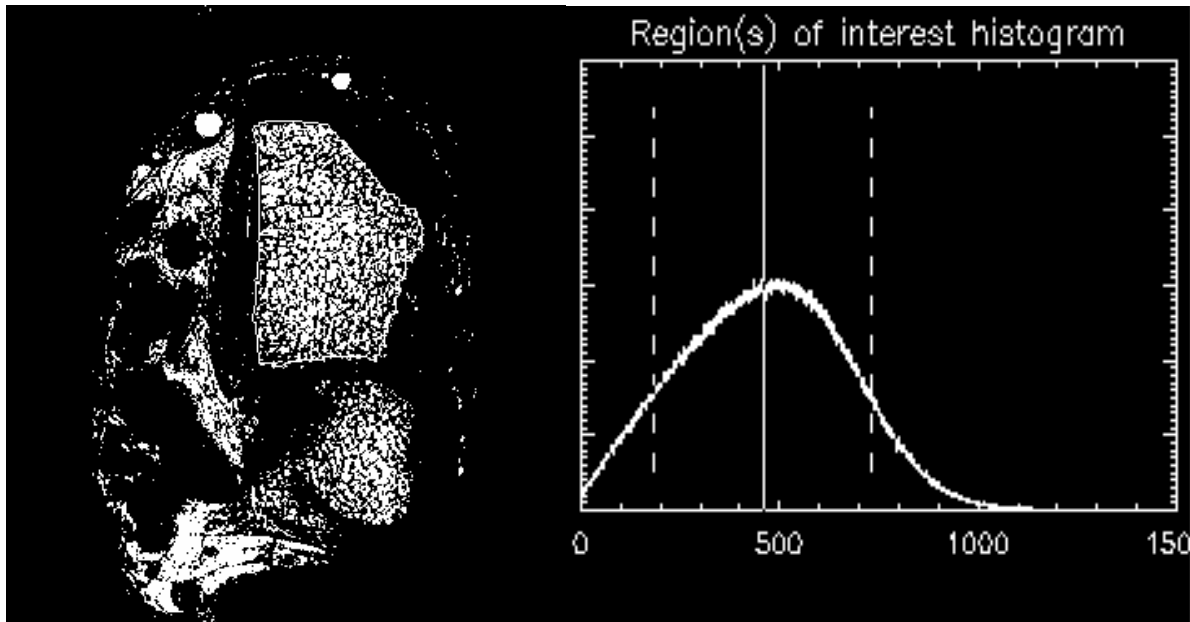


Abb. 8: Darstellung der binärisierten Abbildung und der zugehörigen Histogramm, das so genannte Threshold.

2.6.3 Histomorphologische Parameter

In der festgelegten ROI des binarisierten Bildes wurden die unten aufgezählten histomorphologischen Parameter bestimmt [37] [38]. Da jedoch nur eine Bildtextur untersucht wurde, muss von „scheinbaren“ (app. = apparent) Parametern gesprochen werden.

- app.BV/TV = das trabekuläre Knochenvolumen: Anteil des mineralisierten Knochens und Osteoids am gesamten Knochen in %
- app.Tr.Nu. = die trabekuläre Anzahl: Anzahl der Knochen trabekel pro Streckeneinheit in 1/mm
- app.Tr.Th. = die trabekuläre Dicke: Durchmesser der Knochen trabekel in mm
- app.Tr.Sp. = die trabekuläre Separation: der Abstand zwischen den Trabekeln in mm

Die Berechnungsmethode wurde zuerst von Majumdar et al. [32] beschrieben und gilt als Standardmethode in der histomorphologischen Analytik von Knochen.

Das trabekuläre Knochenvolumen berechnet man aus dem Verhältnis der Anzahl aller Pixel (P_p), die der Knochenmatrix entsprechen, zu allen Pixel (P) in der Zielregion.

$$\text{app.} \frac{BV}{TV} = \frac{Pp}{P}$$

Die Bestimmung von den drei histomorphologischen Parametern erfolgt nach der mean intercept length (MIL, mittlerer Länge-Achsenabschnitt)–Methode, der gebräuchlichsten Methode zur Messung der strukturellen Anisotropie des trabekulären Knochens. Dabei werden parallele Linien bei einem gegebenen Winkel θ über das Binärbild gelegt. Die Trabekel-Mark-Grenzlinien, die diese Linien innerhalb des gegebenen Winkel kreuzen, werden gezählt und als Pl definiert.

$$MIL(\theta) = 2 \frac{Pp}{Pl}$$

Mit Hilfe von dem $MIL(\theta)$ -Wert werden die trabekuläre Dicke, Anzahl und Separation wie folgt ausgerechnet:

$$Tr.T_h = \frac{1}{2} MIL$$

$$Tr.Nr = \frac{BV}{TV} \times \frac{1}{Tr.T_h}$$

$$Tr.Sp = \frac{1}{Tb.Nr} - Tb.T_h$$

Nach der Bestimmung der histomorphologischen Parameter wurde für jedes von denen der Mittelwert berechnet. Zuerst sollten alle anhand des Binärbildes gewonnenen Daten in Microsoft Excel transferiert werden. Als aller erstes wurde der Mittelwert des trabekulären Knochenvolumens (app. BV/TV) ausgerechnet. Dafür hat das Programm automatisch ein Kurvediagramm mit der ROI-Verteilung erstellt. Auf dieser Kurve lagen alle ROI's,

insgesamt 98 (pro Bildschicht je ein ROI). Die x-Achse stellte die Schichtnummer dar und die y-Achse den app. BV/TV-Wert (siehe Abb. 9). Dann konnte die auswertende Person die Kurve manuell verbessern, indem sie die ungenauen ROI's von der Kurve ausschnitt. In unserem Fall wurden die ersten Schichten, die die Epiphyse darstellten, und die letzten aufgrund vom Signalabfall durch Spulenhomogenität verworfen. So konnte ein genauerer app. BV/TV -Wert ausgerechnet werden, anhand dessen das Programm automatisch die anderen drei histomorphologischen Parameter berechnete.

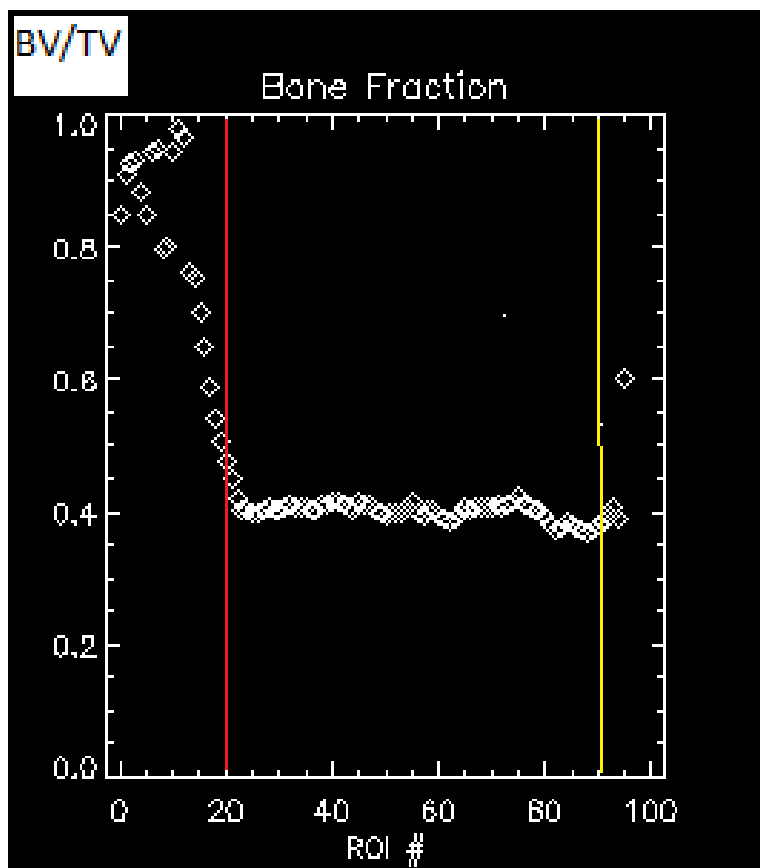


Abb. 9:

Bestimmung des BV/TV-Mittelwertes

x-Achse -> ROI- /Schichtnummer

y-Achse -> app. BV/TV-Wert

Verbesserungen aufgrund von:

— Schichten in der Epiphyse

— Signalabfall durch Spulen-inhomogenität

2.6.4 Fraktale Dimension

Neben den histomorphologischen Parametern wird bei der Bildanalyse des distalen Radius auch die so genannte fraktale Dimension (Fr. Dm.) bestimmt. Die vier Größen beschreiben die trabekuläre Struktur des Knochens auf anschaulicher Art und Weise analog zur euklidischen Geometrie, die uns bei der Erfassung von natürlichen Objekten (z.B. Kugel oder Würfel) hilft. Da das Knochen viel komplexer aufgebaut ist, wird es mit Hilfe der fraktalen Geometrie analysiert. Fraktale Objekte haben typischerweise eine Struktur mit stark gewundener Oberfläche. Diese nimmt mit steigender Auflösung zu.

Die fraktale Dimension wird über das Box-Counting-Algorithmus berechnet. Für seine Bestimmung wird das Bild in gleich große Quadrate unterteilt und alle Quadrate werden gezählt, die mindestens ein Pixel oberhalb des Schwellenwertes enthalten. Die Steigerung einer Regressionsgeraden in die logarithmierten Datenpunkte (Anzahl Quadrate über Seitenlänge der Quadrate) ergibt den gewünschten Dimensionswert.

Mit dieser Methode konnte ein bestimmtes Bereich vom trabekulären Knochen bezüglich Komplexität und Oberflächenbeschaffenheit charakterisiert werden.

2.7 Skalierungs – Index – Methode (SIM)

Die Skalierungs-Index-Methode (SIM) wurde am Max-Planck-Institut für extraterrestische Physik in Garching entwickelt. Das Verfahren kommt aus der Nichtlinearen Dynamik und der Informationstheorie und dient zur quantitativen Charakterisierung von Punktverteilung in n-dimensionalen Zustandsräumen. Man kann es auch bei der Analyse von statischen Bildern anwenden. Dazu wird zuerst die lokale Dimension α für jeden einzelnen Punkt evaluiert und danach bewertet. Es werden Punktwerte von 0 bis 5 vergeben, wobei niedrigere Werte für die Eigenschaften stab- bzw. scheibenförmig stehen und höhere Werte auf einen strukturlosen Hintergrund hindeuten. Die Größe $P(\alpha)$ zeigt, welche Punktwert (Punkteigenschaft) am meisten dargestellt ist. Die niedrigeren Werte der Kurve zeigen den Anteil des trabekulären Knochens, $\alpha \sim 1$ für stabförmige Trabekel und $\alpha \sim 2$ für plattenförmige. Das Fettgewebe, das die Knochenbälkchen umgibt, wird als Hintergrund angenommen und sein Skalierungsindex α liegt um die drei. Dementsprechend deutet ein Kurvengipfel im höheren Wertebereich auf eine Osteoporose hin (siehe Abb. 10) [8].

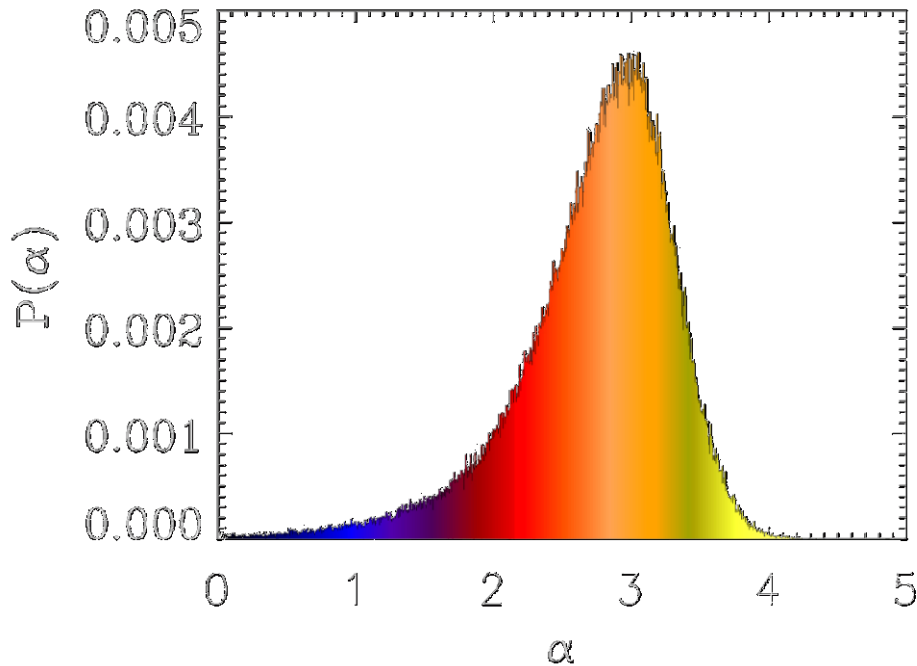


Abb. 10 : Häufigkeitsverteilung von α in Abhängigkeit der Punktformationen

Durch die Berechnung des Skalierungs-Indexes α für jeden einzelnen Punkt von der Punktverteilung im Bild kann die Wahrscheinlichkeitsdichte $P(\alpha)$ erhalten werden.

Der blaue Kurvenbereich entspricht den stabförmigen Trabekeln, der blau-rote den plattenförmigen und der orangene-der Kurvengipfel in diesem Histogramm dem Hintergrund => in diesem Fall ist α eher im osteoporotischen Bereich

Müller et al. [33] beschrieben eine neu entwickelte nichtlineare Messgröße für die Analyse der Knochenfeinstruktur $m_{P(\alpha)}$, abgeleitet von der 3D SIM. Sie bewies sich als ein stabiles Maß für trabekulären Mikroarchitektur im hr-MR-Bilder des Radius und zeigte im Vergleich zu Standard-2D-Knochen histomorphologischen Parametern deutlich bessere diagnostische Differenzierung zwischen postmenopausaler Frauen mit und ohne osteoporotischen Wirbelfrakturen. Diese 3D-Analyse der Knochenmicroarchitektur mit hr-MR Bilddaten kann einen neuen Ansatz zur besseren Beurteilung der Spongiosa sein [33].

Die Messgröße $m_{P(\alpha)}$ ist wie folgt definiert:

$$m_{P(\alpha)} = \Delta_{w1} P(\alpha) + \frac{\Delta_{w1} P(\alpha)}{\Delta_{w2} P(\alpha)}$$

Durch die Auswahl verschiedener Bereiche (Fenster) vom $P(\alpha)$ -Spektrum ist es möglich, den Hintergrund im Bild auszublenden und zwischen stäbchen- und plattenförmigen Trabekeln zu unterscheiden. Müller et al. wählten nur zwei Fenster aus. Bei der Gleichung stellen $\Delta_{w1}P(\alpha)$ und $\Delta_{w2}P(\alpha)$ den Anteil an Punkten des $P(\alpha)$ -Spektrums dar, die durch Größe und Lage der beiden eingesetzten Fenster $w1$ und $w2$ („windows“ 1 und 2) charakterisiert sind (siehe Abb. 11). Während die $\frac{\Delta_{w1}P(\alpha)}{\Delta_{w2}P(\alpha)}$ - Änderungen im relevanten Teil des Spektrums quantifiziert, selektiert $\Delta_{w1}P(\alpha)$ einen Teil des $P(\alpha)$ -Spektrums.

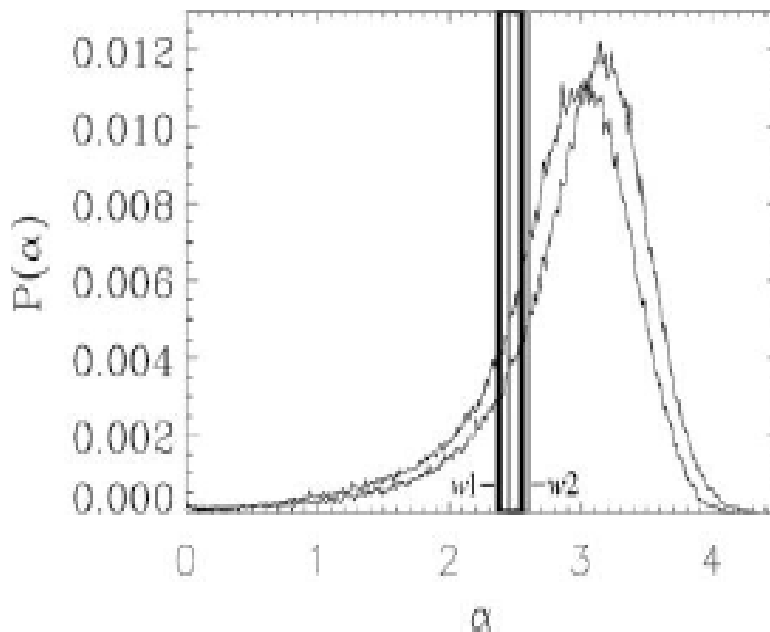


Abb. 11 : Diagramm zur Berechnung von $m_{P(\alpha)}$

$w1$ und $w2$ sind variablen Fenstergrößen der oben genannten Gleichung und definieren $m_{P(\alpha)}$; die Kurve zeigt die Wahrscheinlichkeit der Verteilung der Skalierungsindizes α im ausgewerteten axialen Bildabschnitt des Radius einer Frau mit Osteoporose; durch die strukturelle Verschlechterung des Knochengewebes ist der Kurvengipfel zum höheren Wertebereich verschoben.

aus Müller et al. (2005)

Die Berechnung der $m_{P(\alpha)}$ wurde nach verschiedenen Glättungen (smoothings) der Kurve vorgenommen (Tab. 2). Für $w1$ und $w2$ gab es zwei Fenstergrößen, die in zwei Gruppen („klein“ und „groß“) eingeteilt wurden. In der Gruppe „klein“ belief sich das erste Fenster auf den α -Bereich von 2,36190 bis 2,54855, das zweite auf den α -Bereich von 2,44900 bis 2,58589. In der Gruppe „groß“ variierte der α -Bereich von $w1$ zwischen 2,36190 und 2,79743 und von $w2$ zwischen 2,44900 und 2,83476.

Tabelle 2: Glättungsausmaß vor der Berechnung von $m_{p(\alpha)}$	
Gruppenbezeichnung	Glättungsausmaß
Smoothings 0	Keine Glättung
Smoothings 5	Glättung über einen α -Bereich von 0,062
Smoothings 10	Glättung über einen α -Bereich von 0,124

Der wesentliche Vorteil von der SIM besteht darin, dass sie Informationen aller Graustufen verarbeitet und nicht auf die Binarisierung angewiesen ist [3].

2.8 Beurteilungskriterien für die sagittale Übersichtsaufnahme der Wirbelsäule

Die angefertigten sagittalen Übersichtsbilder der Wirbelsäule wurden von einem erfahrenen Radiologen bezüglich osteoporotisch bedingter Wirbelkörperfrakturen und Mammakarzinommetastasen befundet. Die Beurteilung der Wirbelkörper bezüglich osteoporotischen Veränderungen lief gemäß der semiquantitativen Technik nach Genant et al (Abb. 12).

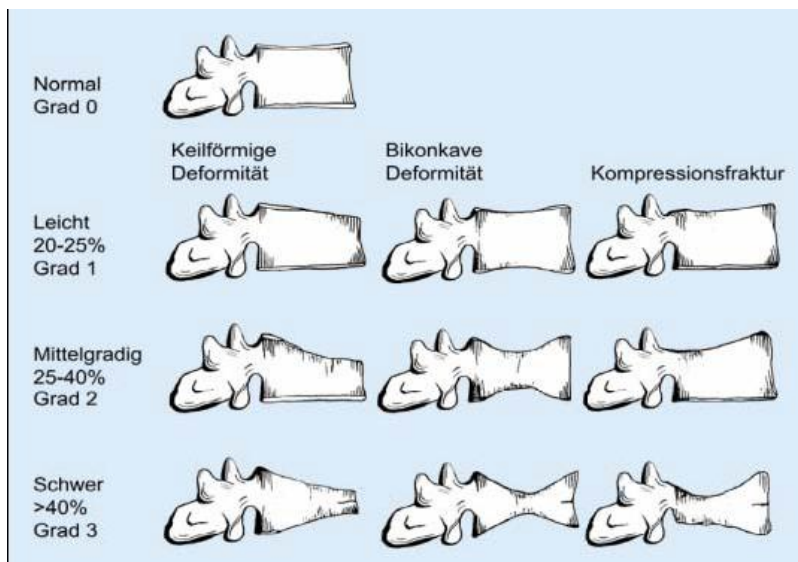


Abb. 12:

Klassifikation osteoporotischer Wirbelkörperfrakturen mit dem Spinal Fracture Index (SFI) nach Genant et al. 1993

Bei dieser Technik wird jede einzelne Wirbelkörper von thorakal 3 bis lumal 2 hinsichtlich seiner Höhendifferenz zwischen anteriorem, mittlerem und posteriorem Wirbelkörperanteil,

als auch hinsichtlich der Relation zu den benachbarten Wirbelkörpern beurteilt. Auch Veränderungen an den Endplatten fließen in die Beurteilung mit ein.

Insgesamt sind vier Schweregrade festgesetzt. Eine Reduktion der Höhe um $< 20\%$ gilt als Grad 0 und wird nicht als Fraktur angesehen. Eine Reduktion der Höhe um 20-25% auf einer Fläche von 10-20% gilt als Grad 1 Deformation (gering) und wird noch als nicht klinisch relevant bewertet. Eine Höhenreduktion um 25-40% auf einer Fläche von 20-40% als Grad 2 Deformation (mittel) und eine Reduktion um mehr als 40% auf einer Fläche von mehr als 40% als Grad 3 Deformation (schwer). Veränderungen, die dazwischen liegen, werden in 0,5er Schritten angegeben.

Der SFI ergibt sich dann aus der Summe aller den Wirbelkörpern zugehörigen Verformungsgrade, dividiert durch die Anzahl der beurteilten Wirbelkörper [11].

2.9 Statistische Auswertung

Als Erstes wurde mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstestes geprüft, ob alle Variablen wie Alter, T-Score, alle trabekulären Radiusstrukturparameter und die Frakturrisiko in der Grundgesamtheit normalverteilt waren. Danach wurden sie einer Receiver-Operating-Characteristic-Analyse (ROC-Analyse) unterzogen, um ihre Unterscheidungsfähigkeit zwischen Frauen mit und ohne Frakturen, mit und ohne Aromatasehemmertherapie und mit und ohne Bisphosphonattherapie zu beurteilen. In jeder von diesen Patientinnen-Gruppen wurden auch die Zusammenhänge zwischen allen Variablen mit deskriptiver Statistik ermittelt. Da die zwei Gruppen mit und ohne Fraktur zahlenmäßig stark auseinanderwichen, wurde ein Mann-Whitney-U-Test zur Überprüfung der Signifikanz durchgeführt. Die statistische Berechnung erfolgte mit SPSS (Version nr. 15, SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

3. Ergebnisse

3.1 Patientinnen – Charakteristik

Von den 49 postmenopausalen Patientinnen im Durchschnittsalter von $62,32 \pm 1,02$ Jahren (43-80 Jahre) waren 37 Patientinnen am Mamma-Karzinom und acht an Osteoporose erkrankt. Die verbleibenden vier Patientinnen hatten weder Mamma-Karzinom noch Osteoporose. Insgesamt vier von den Mamma-Karzinom-Patientinnen litten gleichzeitig auch an Osteoporose (Abb. 13).

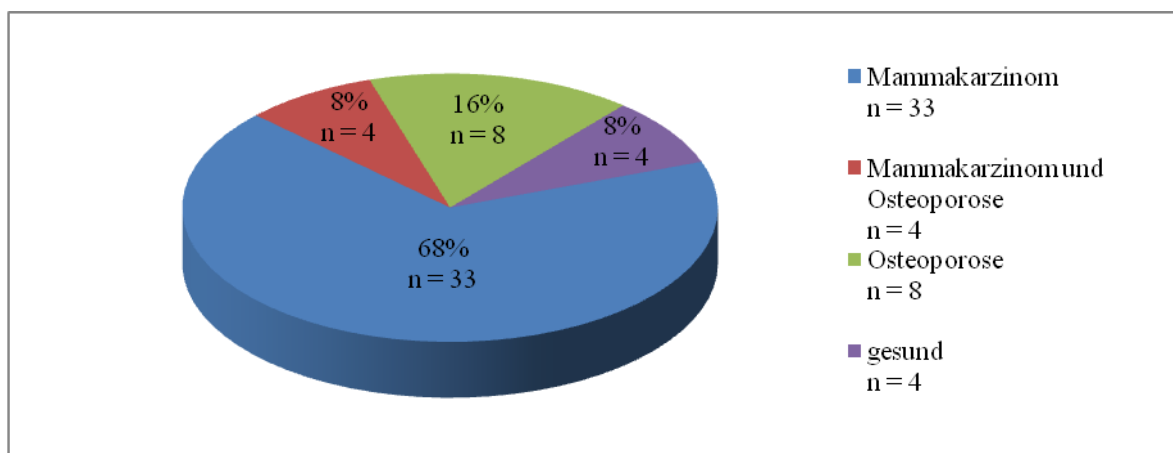


Abb. 13: Verteilung der 49 Patientinnen nach Erkrankungen

Aromatasehemmer (Arimidex®, Femara® oder Aromasin®) nahmen 33 Frauen ein. Zum Zeitpunkt der Untersuchung befanden sich 30 davon in dieser Therapie und die anderen drei nicht mehr. Bei sieben von den 30 und bei einer von den drei bestand gleichzeitig eine Bisphosphonat-Behandlung. Insgesamt erhielten 14 von allen 49 Frauen Bisphosphonate (Abb. 14).

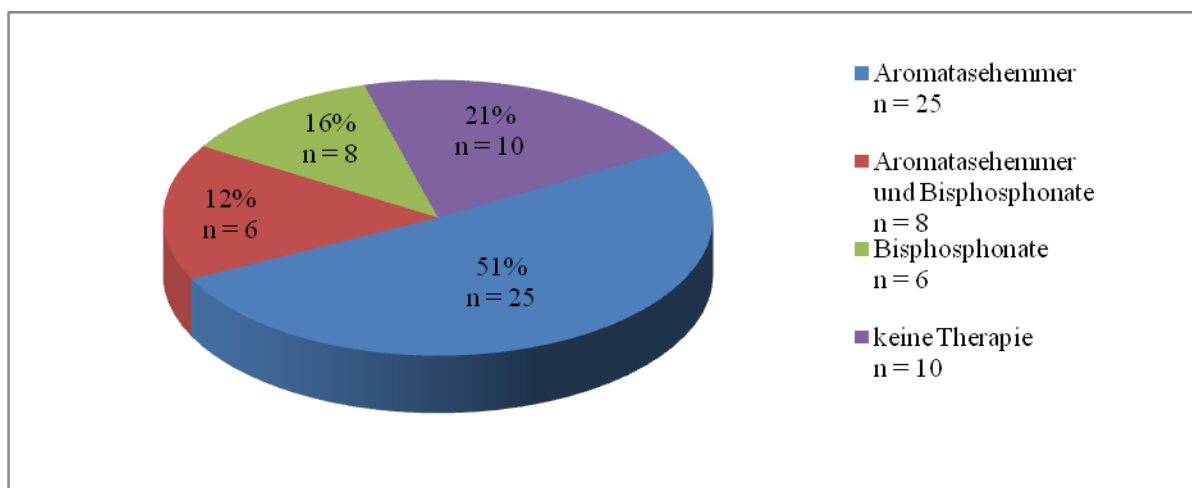


Abb. 14: Verteilung der 49 Patientinnen nach der Therapie

Risikofaktoren:

Häufigster Osteoporose-Risikofaktor war die positive Familienanamnese bei 20 der Patientinnen (41 %). Am zweithäufigsten mit jeweils 18 % erwiesen sich die Risikofaktoren Menopause vor dem 45 Lebensjahr und Gewicht unter 57 kg (Abb. 15 und Kap. 2.1).

Zehn Patientinnen (20 %) hatten akute Rückenschmerzen angegeben, bei einer davon wurde in der MRT-Wirbelsäulenaufnahme eine bis dahin unbekannte Wirbelkörperfraktur (BWK 12) festgestellt.

21 Frauen (43 %) gaben alte Frakturen in der Anamnese an. Neun davon waren traumatisch bedingt, die Genese der übrigen zwölf Frakturen war am ehesten niedrig bzw. atraumatisch (kein Trauma erinnerlich).

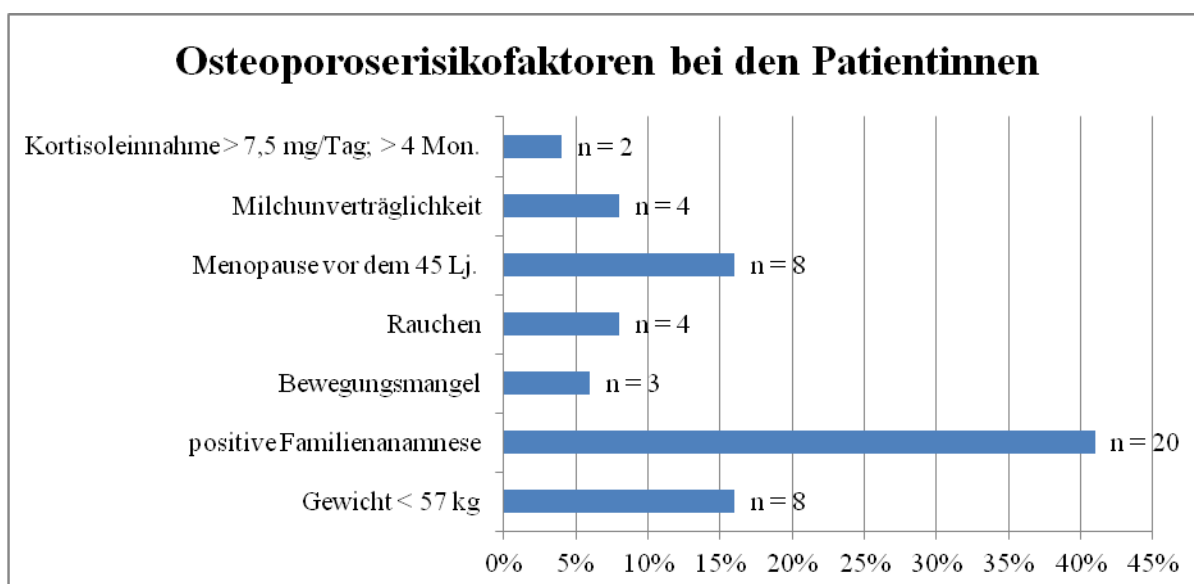


Abb. 15: Häufigkeitsverteilung der erfragten Osteoporoserisikofaktoren bei den Patientinnen

3.2 Knochendichte – Mess – Ergebnisse

Im Zeitraum vom Anfang 2007 bis Anfang 2010 wurde bei 47 von den 49 Teilnehmerinnen eine DXA-Untersuchung durchgeführt, bei 20 Patientinnen lagen zwei Knochendichtemessungen im Abstand von 21 ± 6 Monaten vor. Zum Zweck des Vergleichs zwischen der DXA- und MR-Messmethode wurde die Knochendichtemessung berücksichtigt, die maximal ein Jahr vor oder nach dem MR-Scan lag. Im Durchschnitt betrug der Zeitabstand zwischen dem MR-Scan und der DXA-Untersuchung neun \pm drei Monate. Nur bei fünf Patientinnen handelte es sich um ein Zeitintervall von weniger als sechs Monaten.

Zwei von allen Teilnehmerinnen konnten keine DXA-, aber eine QCT-Untersuchung vorlegen, die bei beiden Frauen eine trabekuläre Osteoporose ergab.

Der T-Score der LWS zeigte im Durchschnitt einen osteopenischen Wert (T-Score von $-1,3 \pm -1,1$). 45% der Patientinnen hatte einen Normalbefund in der DXA-Messung, 35 % zeigte eine Osteopenie und weitere 16 % eine Osteoporose (Tab. 3 und 4).

Tabelle 3: Mittelwerte der Knochendichtemessung in DXA-Technik bei 47 Patientinnen um den Zeitpunkt der MRT-Untersuchung => Osteopenie

	BMD (LKW)	BMD (Femur re.)	BMD (Femur li.)	T-Score (LWK)	T-Score (Femur re.)	T-Score (Femur li.)
Mittelwert	1,022	0,927	0,928	-1,3	-0,6	-0,6
Standardabweichung	$\pm 0,141$	$\pm 0,113$	$\pm 0,107$	$\pm -1,1$	$\pm 0,9$	$\pm 0,9$

Tabelle 4: Verteilung der Patientinnen nach dem aktuellen T-Score der LWS um den Zeitpunkt der MRT-Untersuchung

T-Score der LWS	Normalbefund (T-score ≥ -1)	Osteopenie (T-Score -1 bis -2,5)	Osteoporose (T-Score $\leq -2,5$)
Patientinnenzahl	22 (45 %)	17 (35 %)	8 (16 %)

Mit Hilfe des Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®), das neben dem T-Score des Femurs auch klinische Risikofaktoren sondern auch den T-Score (Femur) berücksichtigt [17], wurde die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für eine isolierte Schenkelhalsfraktur und für eine osteoporotische Fraktur bei allen 49 Patientinnen berechnet.

Der Mittelwert und die Standardabweichung der mittels des FRAX®-Algorithmus berechneten Risikowerte aller Studienteilnehmerinnen sind in Tabelle 5 dargestellt. Das 10-Jahres-Risiko für eine isolierte Schenkelhalsfraktur bei den 49 Patientinnen betrug im Durchschnitt $1,7 \pm 1,3$ %, d.h. von 14,6 bis 109,5 Tagen und allgemein für eine osteoporotische Fraktur $5,6 \pm 3$ %, von 94,9 bis 313,9 Tagen. Bei den zwei Patientinnen ohne DXA-Untersuchung wurde das Risiko ohne den T-Score / BMD-Wert berechnet.

Tabelle 5: Die 10-Jahres-Frakturwahrscheinlichkeit bei den 49 Patientinnen, berechnet mit dem FRAX®-Algorithmus

	Risiko für eine große osteoporotische Fraktur (%)	Risiko für eine Schenkelhalsfraktur (%)
Mittelwert	5,6	1,7
Standardabweichung	3	1,3

Eine Sondergruppe stellen die 33 Patientinnen dar, die jemals AI-Therapie hatten. Für 15 von ihnen lagen zwei Knochendichte-Messungen vor und ermöglichten die Feststellung einer Veränderung des T-Scores (LWS) in Folge der AI-Therapie. Während der ersten DXA-Messung befanden sich neun Frauen unter AI-Therapie, bei der zweiten Messung waren es 13. Zwei von den neun waren während der zweiten Messung in einer AI-Therapie-Pause.

Beim T-Score-Vergleich wurde eine Knochendichteverminderung in der zweiten DXA-Untersuchung bei 12 von den 15 Patientinnen beobachtet, bei zwei eine Erhöhung und bei einer wurde keine Veränderung festgestellt.

Im Durchschnitt dauerte die Behandlung bis zur zweiten Messung bei allen Frauen 26 ± 13 Monate. Die durchschnittliche T-Score-Veränderung lag bei $-0,24 \pm 0,66$. Vier von den 15 Teilnehmerinnen hatten gleichzeitig auch Bisphosphonate eingenommen.

3.3 MRT – Ergebnisse

3.3.1 Beurteilung der MRT der Wirbelsäule

Beim Befunden der sagittalen MRT-Bilder der Wirbelsäule wurden osteoporotisch bedingte Wirbelkörperfrakturen bei acht Patientinnen erstdiagnostiziert. Bei weiteren sechs war eine Skoliose zu sehen und bei weiteren fünf Frauen wurden Hämangiome festgestellt. Die Wirbelsäule von zwei Patientinnen zeigte degenerative Veränderungen. Die anderen 28 Frauen hatten einen unauffälligen Befund (Abb. 16)

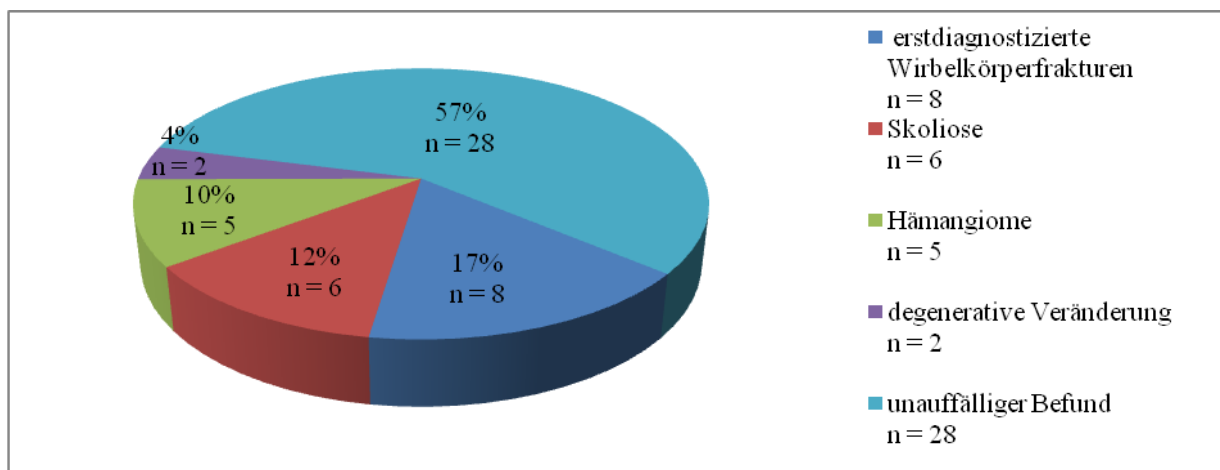


Abb. 16: Ergebnisse von der Beurteilung der sagittalen Wirbelsäule-Aufnahmen

Neudiagnostizierte Wirbelkörperfrakturen:

Bei sechs von den acht im Rahmen der Studie erstdiagnostizierten Wirbelkörperfrakturen bestand ein SFI zweiten Grades, was eine Höhenminderung um 25-40% auf einer Fläche von

20-40% und damit eine mittelschwere Deformierung des Wirbelkörpers bedeutet (siehe Kap. 2.8). Der SFI der anderen zwei Frakturen zeigte Grad I – eine geringe Deformation, die klinisch irrelevant ist.

Diese osteoporotischen Veränderungen der Wirbelsäule passierten bei fünf Frauen mit einem osteopenischen und bei einer weiteren Patientin sogar mit einem normalen T-Score (LWS) in der DXA-Messung. Insgesamt sind das 75 % der erstdiagnostizierten Wirbelkörperfrakturen. Vier davon (66 %) wurden mit Aromatasehemmern bei Zustand nach Mamma-Karzinom behandelt. Eine Bisphosphonat-Therapie lief dazu bei drei (50 %) von diesen vier Patientinnen.

Die anderen zwei von den oben genannten acht Studienteilnehmerinnen zeigten in der Knochendichte-Messung einen osteoporotischen T-Wert.

Frühere Frakturen in der Anamnese hatten sieben (87,5 %) Frauen. Diese und andere anamnestische und diagnostische Information der acht Patientinnen sind in der folgenden Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Patientinnen mit Erstdiagnose einer Wirbelkörper im MRT der vorliegenden Studie								
Pat. Nr.	Alter	SFI der Fraktur	Alte Frakturen	T-Score LWS	Mamma-Ca	Aromatasehemmer	Bisphosphonate	Familienanamnese
1	51	BWK7 SFI 2	re. Arm	-0,7	ja	ja	ja	positiv (Mutter)
2	60	Th.12;L1,3 SFI 2	keine	-2,3	ja	ja	ja	positiv (Mutter, Oma)
3	65	BWK 12;L3 SFI 2	L3+5; OSG	-1,7	ja	ja	ja	negativ
4	54	L1 SFI 2	distales Radius re.	-3,8	nein	nein	ja	positiv (Oma, Tante)
5	72	BWK 11 SFI 2	li.OSG;Unterarm; 2.Rippe re.	-1,9	ja	ja	nein	positiv (Mutter)
6	64	LWK 2 SFI 1	Radius re., Kniescheibe, kleiner Zeh li.	-2,5	nein	nein	nein	negativ
7	58	LWK2 SFI 1	Kleiner Zeh	-2,4	nein	nein	nein	negativ
8	60	LWK 1+2 SFI 2	LWK1 Sinterungsbrüche	-2,4	nein	nein	nein	negativ

3.3.2 Kolmogorow-Smirnow-Test

Der Kolmogorow-Smirnow-Test ist ein nichtparametrischer Test, der am Anfang einer statistischen Auswertung durchgeführt wird. Mit seiner Hilfe wurde geprüft, ob die Variablen in der Studie einer zuvor angenommenen Wahrscheinlichkeitsverteilung folgten. Normalverteilung wurde bei einem Wert von kleiner als eins angenommen.

In Tabelle 7 sind die Ergebnisse vom Kolmogorov-Smirnov-Anpassungs-Test dargestellt und bis auf die beiden Frakturrisiken (allg. und Hüfte) waren alle Parameter normalverteilt. Das erlaubte die Durchführung der weiteren statistischen Tests.

Tabelle 7: Ergebnisse vom Kolmogorov-Smirnov-Anpassungs-Test n = 49; (Normalverteilt, wenn $Z < 1$)									
Alter	T-Score (LWS)	T-Score (Femur re.)	Frakt- risiko allg.	Frakt- risiko Hüfte	bv/tv	app. tr.nu (1/mm)	app. tr.sp (mm)	app. tr.th (mm)	app. fr.dm
0,43	0,71	0,45	1,63	1,58	0,67	0,59	0,67	0,95	0,5

3.3.3 Analyse der Radius-Bilder

Die Mittelwerte und die Standardabweichungen der aus der Bildanalyse des Radius abgeleiteten Parameter für das Gesamtkollektiv aller 49 Frauen allgemein wurden extra berechnet und sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Ergebnisse der Bildanalyse vom Radius aller 49 Patientinnen im Alter von $62,32 \pm 1,02$ Jahren					
	app. bv/tv (Knochenanteil am Gesamt- gewebe)	app. tr.nu (Trabekelanzahl in 1/mm)	app. tr.sp (Trabekelabstand in mm)	app. tr.th (Trabekeldicke in mm)	app. fr.dm (fraktale Dimension)
Mittelwert	0,41	1,92	0,31	0,22	1,7
Standardabweichung	0,03	0,11	0,03	0,02	0,03

Für die deskriptive Statistik und die ROC-Analyse wurden die Patientinnen in folgende Gruppen aufgeteilt - mit und ohne neudiagnostizierten Wirbelkörperfrakturen, mit und ohne Aromatasehemmertherapie und mit und ohne Bisphosphonattherapie. Mit Hilfe der deskriptiven Statistik wurden für alle Variablen in jeder Gruppe die Standardabweichungen und die Mittelwerte ermittelt, die in Tabelle 9 zu sehen sind.

Es bestanden kaum Unterschiede zwischen den allgemeinen Mittelwerten der Radiusparameter (Tab. 8) und den mittels der deskriptiven Statistik ermittelten Mittelwerten der drei Hauptgruppen (Tab. 9) – d.h. eine Wirbelkörperfraktur, die Bisphosphonat- oder AI-Therapie beeinflussten die Werte kaum. Dieser Trend war auch zwischen allen Strukturparametern bis auf die Trabekelzahl (app. Tr.Nu.) der einzelnen Untergruppen zu sehen. Ob die Frauen Wirbelkörperfraktur hatten, ob sie Bisphosphonate oder AI einnahmen, alle hatten sehr

ähnliche trabekuläre Dicke, ähnliches Knochenvolumen oder Separation. Nur die apparente Trabekelzahl im Gegensatz dazu differenzierte zwischen Frauen mit und ohne Frakturen, Bisphosphonat- und AI-Therapie.

Die fünf Patientinnen mit einer Wirbelkörperfraktur hatten um 0,04 weniger Trabekel pro mm, um 0,02 kleineres trabekuläres Knochenvolumen, um 0,1 kleinere Fraktale Dimension, um 0,01 mm mehr Abstand zwischen den einzelnen Trabekeln und einen kleineren Durchmesser als diejenigen ohne Fraktur. Die 33 Frauen mit einer AI-Einnahme hatten mit 0,06 weniger Trabekel pro mm, um 0,01 mehr trabekuläres Knochenvolumen, einen um 0,01 mm kleineren Durchmesser und Trabekelabstand und um 0,01 mehr Knochenvolumen und Fraktale Dimension als die ohne Therapie. Die 12 Teilnehmerinnen mit einer Bisphosphonat-Therapie hatten mit 0,06 weniger Trabekel pro mm, um 0,01 kleinere Fraktale Dimension und Knochenvolumen und 0,01 mm größeren Durchmesser und Trabekelabstand als die ohne Therapie.

Die Frakturgruppe war mit der Nicht-Frakturgruppe gleichaltrig, gleichgroß, aber im Durchschnitt mit 3 Kilogramm leichter als die anderen, hatte niedrigeren Knochenmineralsalzgehalt vor allem in der LWS und auch einen schlechteren T-Score sowohl in der LWS als auch in den beiden Femora.

Die Frauen unter AI-Therapie waren mit denen ohne Therapie ebenfalls gleichaltrig, gleichgroß, aber schwerer und hatten höhere BMD- und T-Score-Werte. Die Bisphosphonat-Patientinnen zeigten ausserdem einen schlechteren Knochenmineralsalzgehalt, sowie einen schlechteren T-Score im Vergleich zu Nicht-Bisphosphonat-Patientinnen.

In Tabelle 9 sind auch die mit dem Mann-Whitney-U-Test berechneten signifikanten Unterschiede ($p < 0,05$) in jeder Gruppe markiert. In der Gruppe Wirbelkörperfraktur (ja oder nein) zeigten die BMD (LWS) mit $p = 0,013$ und der T-Score (LWS) mit $p = 0,012$ einen signifikanten Unterschied bezüglich des Frakturstatus und der Radiusparameter nicht. Damit waren die zwei DXA-Werte aussagekräftiger für die Vorhersage einer Wirbelkörperfraktur als die Radiusparameter. Unter Bisphosphonattherapie waren die BMD's (LWS, Femur re. und li.) mit $p = 0,002$ signifikant höher und der T-Score (LWS) mit $p = 0,002$, der T-Score (Femur re.) mit $p = 0,001$, der T-Score (Femur li.) mit $p = 0,005$, sowie das Frakturrisiko (allgemein und Hüfte) mit $p = 0,02$ niedriger. Demzufolge hatten die Patientinnen, die Bisphosphonate einnahmen, einen höheren Knochenmineralsalzgehalt, einen besseren T-Wert und ein niedrigeres Frakturrisiko (allgemein und Hüfte) als diejenigen ohne Bisphosphonattherapie. In der Gruppe der Frauen mit AI-Therapie wurde einen signifikanten Unterschied zwischen dem Einnahmestatus und den DXA-Werten gefunden – BMD und T-Score (LWS) mit $p = 0,003$, BMD und T-Score mit $p = 0,002$ und BMD und T-Score (Femur re.) mit jeweils $p = 0,025$ und $0,02$.

Zwischen dem T-Score und den Radiusparametern wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich Frakturstatus, sowie medikamentöser Therapie gefunden.

Tabelle 9: Mittelwert, Standardabweichung und signifikanter Korrelation der Parameter Alter, Gewicht, Größe, alle BMD's, T-Werte, morphologische Parameter, fraktale Dimension, Frakturrisiko in den Patientengruppen WK-Frakt. (ja/nein), AI-Therapie (ja/nein), Bisphosph.-Therapie (ja/nein).

*signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, $p < 0,05$, Mann-Whitney-U-Test

	Neue Wirbelkörperfraktur (MW \pm SD)		Aromatasehemmertherapie (MW \pm SD)		Bisphosphonattherapie (MW \pm SD)	
	ja; n = 8	nein; n = 41	ja; n = 33	nein; n = 14	ja; n = 12	nein; n = 37
Alter	60,5 \pm 6,59	62,68 \pm 7,28	63,3 \pm 7,17	60,29 \pm 7,34	64,17 \pm 8,2	61,73 \pm 6,79
Größe (cm)	162,25 \pm 4,62	163,71 \pm 5,9	163 \pm 5,27	164,57 \pm 6,89	163,25 \pm 4,88	163,54 \pm 5,99
Gewicht (kg)	64,13 \pm 12,40	67,15 \pm 12,24	68,15 \pm 12,16	63 \pm 10,30	67,92 \pm 12,80	66,24 \pm 12,14
BMD (LWS)	0,91 * \pm 0,11	1,05 * \pm 0,14	1,06 * \pm 0,13	0,92 * \pm 0,13	0,91 * \pm 0,14	1,07 * \pm 0,12
BMD (Femur re.)	0,88 \pm 0,08	0,93 \pm 0,12	0,94 * \pm 0,11	0,86 * \pm 0,10	0,82 \pm 0,08	0,96 \pm 0,10
BMD (Femur li.)	0,87 \pm 0,08	0,94 \pm 0,11	0,96 * \pm 0,10	0,84 * \pm 0,08	0,85 * \pm 0,09	0,95 * \pm 0,10
T-Score (LWS)	-2,21 * \pm 0,87	-1,04 * \pm 1,11	-0,92 * \pm 1,08	-2,09 * \pm 1,03	-2,18 * \pm 1,11	-0,91 * \pm 0,99
T-Score (Femur re.)	-1,01 \pm 0,65	-0,53 \pm 0,96	-0,45 * \pm 0,92	-1,18 * \pm 0,79	-1,4 * \pm 0,78	-0,35 * \pm 0,82
T-Score (Femur li.)	-1,09 \pm 0,66	-0,51 \pm 0,89	-0,36 * \pm 0,84	-1,31 * \pm 0,64	-1,23 * \pm 0,83	-0,39 * \pm 0,79
Bisphosphonattherapie (Ja/nein)	0,5 \pm 0,54	0,2 \pm 0,40	0,24 \pm 0,44	0,29 \pm 0,47	-	-
Aromatasehemmer (ja/nein)	0,5 \pm 0,54	0,8 \pm 0,51	-	-	0,67 \pm 0,49	0,78 \pm 0,53
Frakt.-risiko allg. (%)	6,09 \pm 2,50	5,56 \pm 3,13	5,07 \pm 2,14	7,21 \pm 4,32	7,63 * \pm 3,92	5,01 * \pm 2,40
Frakt.-risiko Hüfte (%)	1,16 \pm 1,04	1,32 \pm 1,82	0,89 \pm 0,94	2,3 \pm 2,66	2,3 * \pm 2,42	0,96 * \pm 1,29
app. bv/tv	0,39 \pm 0,03	0,41 \pm 0,03	0,41 \pm 0,03	0,40 \pm 0,03	0,40 \pm 0,03	0,41 \pm 0,04
app. tr.nu (1/mm)	1,88 \pm 0,10	1,92 \pm 0,11	1,93 \pm 0,10	1,87 \pm 0,13	1,87 \pm 0,13	1,93 \pm 0,10
app. tr.sp (mm)	0,32 \pm 0,03	0,31 \pm 0,03	0,31 \pm 0,03	0,32 \pm 0,03	0,32 \pm 0,03	0,31 \pm 0,03
app. tr.th (mm)	0,21 \pm 0,02	0,22 \pm 0,02	0,21 \pm 0,01	0,22 \pm 0,02	0,22 \pm 0,02	0,21 \pm 0,01
app. fr.dm	1,69 \pm 0,02	1,7 \pm 0,03	1,7 \pm 0,03	1,69 \pm 0,02	1,69 \pm 0,02	1,7 \pm 0,03
Fraktur WS	-	-	0,12 \pm 0,33	0,29 \pm 0,47	0,33 \pm 0,49	0,11 \pm 0,32
Grad (SFI)	-	-	2 \pm 0	1,5 \pm 0,58	2 \pm 0	1,5 \pm 0,58

3.3.4 ROC - Analyse

Mit Hilfe der ROC-Analyse wurde die beste diagnostische Leistungsfähigkeit bei der Differenzierung zwischen Frauen mit und ohne Wirbelkörperfraktur, mit und ohne Bisphosphonat- und AI-Therapie bei allen Radiusparametern und DXA-Werten ausgerechnet (Tab. 10). Die ROC-Analyse-Ergebnisse zeigten, dass der T-Score (LWS) mit 0,78 (0,62-0,94) unter den DXA-Werten und das app. BV/TV mit 0,67 (0,48-0,86) unter den Radiusparametern am aussagekräftigsten waren, wenn es um die Unterscheidung zwischen Fraktur- und Nicht-Frakturgruppe ging. Zur Differenzierung der Patientinnen mit und ohne Bisphosphonattherapie eigneten sich am besten die BMD (Femur re.) mit 0,87 (0,74-0,99) unter den DXA-Werten und die apparente Trabekelzahl mit 0,62 (0,43-0,89) unter den Radiusparametern – zwischen Patientinnen mit und ohne AI-Therapie unterschieden der T-Score (Femur re.) mit 0,74 (0,1-0,41) und die apparente Trabekelseparation mit 0,64 (0,48-0,8) relativ am besten.

Tabelle 10: Ergebnisse der ROC-Analyse; n = 49

	Receiver-Operating-Characteristic-Analyse (ROC-Analyse)					
	Frakturstatus in WK-Pat. (n = 8) und Nicht-WK-Pat. (n = 41)		AI-Status in Pat. unter AI-Therapie (n = 33) und Pat ohne AI-Therapie (n = 14)		Bisphos.-Status in Pat. unter Bisphos.-Therapie (n = 12) und Pat. ohne Bisphos.-Therapie (n = 37)	
		95% Konfidenz- intervall		95% Konfidenz- intervall		95% Konfidenz- intervall
BMD (LWS)	0,78	(0,62-0,94)	0,79	(0,06-0,35)	0,8	(0,64-0,96)
BMD (Femur re.)	0,65	(0,47-0,82)	0,73	(0,11-0,43)	0,87	(0,74-0,99)
BMD (Femur li.)	0,66	(0,49-0,84)	0,81	(0,06-0,32)	0,80	(0,64-0,97)
T-Score (LWS)	0,78	(0,62-0,94)	0,79	(0,07-0,36)	0,80	(0,64-0,96)
T-Score (Femur re.)	0,66	(0,50-0,83)	0,74	(0,1-0,41)	0,83	(0,69-0,97)
T-Score (Femur li.)	0,67	(0,50-0,84)	0,81	(0,06-0,32)	0,78	(0,6-0,96)
Frakt-risiko allg.	0,60	(0,18-0,62)	0,65	(0,47-0,83)	0,73	(0,10-0,43)
Frakt-risiko Hüfte	0,55	(0,26-0,65)	0,66	(0,49-0,84)	0,72	(0,11-0,44)
bv/tv	0,67	(0,48-0,86)	0,56	(0,26-0,61)	0,58	(0,41-0,75)
app. tr.nu (1/mm)	0,60	(0,38-0,82)	0,62	(0,21-0,55)	0,62	(0,43-0,8)
app. tr.sp (mm)	0,66	(0,16-0,52)	0,64	(0,48-0,80)	0,65	(0,18-0,52)
app. tr.th (mm)	0,62	(0,37-0,87)	0,50	(0,31-0,68)	0,54	(0,27-0,66)
app. fr.dm	0,54	(0,34-0,74)	0,57	(0,26-0,6)	0,57	(0,39-0,75)

3.3.5 Vergleich von DXA und MRT

Nach der Anfertigung der Radius- und Wirbelsäulebilder folgte der Vergleich zwischen den T-Werten von der DXA-Messung und den MRT-Ergebnissen. Mit Hilfe von einem Beispiel werden die Unterschiede der beiden Messmethoden kurz erläutert. Die Daten von zwei Mammakarzinom-Patientinnen werden zum Vergleich vorgestellt.

Kasuistik 1:

71-jährige Patientin, Z. n. Mamma-Karzinom li. 2005 (pT2 (4,3 cm) pN2a (5/20) M0 R0 G2, Östrogen-Rez. neg., Her 2 neu pos.). Z. n. modifizierter Mastektomie, Chemotherapie (FEC/Docetaxel), Radiatio. 5/2006 - 4/2007 Herceptin. Nachsorgeuntersuchungen unauffällig. Die Patientin erlitt im Alter von 15, 60 und 70 J. eine traumatische Radius-, LWS 4/5- und eine komplexe Tibiakopffraktur. Vater erlitt im Alter von 80 Jahren eine Schenkelhalsfraktur. Kein Nikotinabusus. Im Laufe der letzten Jahre habe ihre Körpergröße von 173 cm auf 169 cm abgenommen. 2008 wurde bei der Patientin Osteoporose nach den DVD-Leitlinien diagnostiziert und die Indikation zur Bisphosphonattherapie gestellt. Seither nimmt sie Vitamin D- und Kalzium-Tabletten sowie Bonviva 150 mg ein. Die DXA-Messungen ergaben osteoporotische Werte (Tab. 12), wohingegen die hr-MRT eine regelrechte trabekuläre Struktur und keinerlei neue Frakturen zeigte (Abb. 17 und 18). Die Werte der Radiusparameter sind in Tabelle 11 zu sehen. Alle liegen im Normbereich, in unserer Studie entspricht er dem durchschnittlichen Mittelwert aus den 49 Patientinnen.



Abb. 17: hr-MRT vom Radius: regelrechte trabekuläre Struktur

Abb. 18: hr-MRT der BWS und LWS: keine frische Fraktur

Tab. 11: Ergebnisse der Bildanalyse vom Radius		
	Pat.1	Mittelwert (49 Pat.)
app. bv/tv	0,415	0,411 ± 0,034
app. tr.nu (1/mm)	1,988	1,916 ± 0,112
app. tr.sp (mm)	0,295	0,310 ± 0,033
app. tr.th (mm)	0,209	0,215 ± 0,016
app. fr. dm	1,711	1,695 ± 0,025

Tab. 12: Werte der Knochendichtensung in der DXA-Technik bei Pat. 1 => Osteoporose

DXA-Datum	BMD (g/cm ²) (LWS)	BMD (g/cm ²) (Femur re.)	BMD (g/cm ²) (Femur li.)	T-Score (LWS)	T-Score (Femur re.)	T-Score (Femur li.)
24.09.2009	0,795	----	0,738	-2,8	----	-2,2
24.04.2008	0,839	0,748	0,747	-2,8	-2,1	-2,1

Kasuistik 2:

74-jährige Frau, Z. n. invasiv duktalem Mamma-Karzinom re. 2003 (pT1c (1,3 cm) pN1 (1/18) M0 R0 G2, Östrogen-Rez. pos., Her 2 neu neg.). Z. n. brusterhaltender Therapie und adjuvanter Chemotherapie (6 Zyklen FEC) sowie nachfolgender Radiatio. Unauffällige Nachsorgeuntersuchungen. Von 4/2004 bis 9/2005 Tamoxifen, seit 9/2005 Arimidex. Familienanamnese bezüglich Osteoporose positiv (Mutter und Schwester), kein Nikotinabusus. Anamnestisch traumatische Frakturen von Radius, Rippen sowie oberem Sprunggelenk aus den Jahren 1980, 2007 und 2008. Fraktur-Prophylaxe bis 2009 mit Kalzium und Vitamin D oral. Die letzten drei DXA-Messungen (Tab. 14) zeigten lediglich osteopene Werte – die hr-MRT hingegen eine stark veränderte trabekuläre Architektur (Abb. 19) sowie eine Fraktur des BWK 11 (Abb. 20). Unter den trabekulären Radiusparametern (Tab. 13) lagen der Trabekelzahl (Tr.Nu.) und die Trabekeldicke außerhalb des Mittelwertes aller Patientinnen ab. Mit einem Wert von 1,761 ($1,916 \pm 0,112$) war Tr.Nu niedriger als der durchschnittliche Wert, also weniger Knochen trabekel pro Streckeneinheit. Der Tr.Th-Wert von 0,230 ($0,215 \pm 0,016$) lag an der oberen Grenze, was eine größere Durchmesser bedeutete.

**Abb. 19:** hr-MRT vom Radius: stark gestörte trabekuläre Architektur**Abb. 20:** hr-MRT der BWS mit einer BWK 11-Fraktur**Tab. 13:** Ergebnisse der Bildanalyse vom Radius

	Pat.2	Mittelwert (49 Pat.)
app. bv/tv	0,405	0,411 ± 0,034
app. tr.nu (1/mm)	1,761	1,916 ± 0,112
app. tr.sp (mm)	0,338	0,310 ± 0,033
app. tr.th (mm)	0,230	0,215 ± 0,016
app. fr. dm	1,673	1,695 ± 0,025

Tab. 14: Werten von der Knochendichtensung in der DXA-Technik bei Pat. 2 => Osteopenie

DXA-Datum	BMD (g/cm ²) (LWS)	BMD (g/cm ²) (Femur re.)	BMD (g/cm ²) (Femur li.)	T-Score (LWS)	T-Score (Femur re.)	T-Score (Femur li.)
17.17.08	0,957	0,914	0,897	-1,9	-0,7	-0,9
01.03.07	0,983	0,943	0,953	-1,6	-0,5	-0,4
01.10.05	0,99	0,993	0,978	-1,6	-0,1	-0,2

Neben diesem Beispiel wurden die Radiusparameter der Frauen mit einem normalen, osteopenischen und osteoporotischen T-Scores untereinander verglichen. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der histomorphologischen Parameter in den verschiedenen T-Score-Gruppen sind in Tabelle 15 dargestellt. Im Gegensatz zu dem obigen Beispiel waren hier keine so klare Vorteile für die hr-MRT gegenüber der DXA zu sehen. Trabekeldicke, Fraktale Dimension, trabekuläres Knochenvolumen und Trabekelseparation der Frauen mit einer normalen Knochendichte in der DXA unterschieden sich kaum von denen der Frauen mit Osteopenie oder Osteoporose. Die einzige Ausnahme war die Trabekelzahl (app.Tr.Nu.) – je schlechter der T-Score, desto weniger Knochentrabekel pro mm.

Tabelle 15: Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Radiusparameter bei Patientinnen mit normalem, osteopenischem und osteoporotischem T-Score

T-Score der LWS	Normalbefund (T-score ≥ -1)	Osteopenie (T-Score -1 bis -2,5)	Osteoporose (T-Score $\leq -2,5$)
Patientinnenzahl	22 (45 %)	17 (35 %)	8 (16 %)
app. bv / tv	0,41 ± 0,03	0,41 ± 0,03	0,41 ± 0,03
app. tr. nu. (1/mm)	1,95 ± 0,1	1,91 ± 0,08	1,84 ± 0,15
app. tr. sp. (mm)	0,3 ± 0,03	0,31 ± 0,03	0,33 ± 0,04
app. tr. th. (mm)	0,21 ± 0,01	0,22 ± 0,02	0,22 ± 0,02
app. fr. dm	1,71 ± 0,02	1,69 ± 0,02	1,68 ± 0,02

Im Gegensatz zu den hr-MRT-Radiusparametern unterschieden sich die DXA-Werte auch im Mann-Whitney-U-Test (siehe Kap. 3.3.3 und Tab. 9) signifikant in den verschiedenen Gruppen (Fraktur ja/nein, Bisphosphonate ja/nein und AI ja/nein). Davon hingen der T-Score und die BMD sowohl mit dem Frakturstatus, AI- und Bisphosphonat-Status zusammen – was bei keinem von den histomorphologischen Parametern der Fall war. Hier hatte die DXA das bessere Potential zur Wirbelkörperfraktur-Vorhersage. Allerdings wurden mit Hilfe der hr-MRT bei acht Patientinnen Wirbelkörperfrakturen neudiagnostiziert (siehe Kap. 3.3.1 und Tab. 6). Die T-Scores korrelierten nicht mit den Strukturparametern.

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie konnte bei acht Frauen eine Wirbelkörperfraktur erstdiagnostiziert werden. Fünf davon hatten einen osteopenischen T-Score (LWS), eine sogar normale BMD und nur zwei zeigten eine osteoporotische Knochendichte.

Statistisch gesehen zeigten nur die BMD (LWS) mit $p = 0,013$ und der T-Score (LWS) mit $p = 0,012$ einen signifikanten Unterschied bezüglich des Frakturstatus. Ein Zusammenhang ($p < 0,05$) wurde zwischen allen BMD- und T-Werten und der Bisphosphonat- und AI-Einnahme gefunden. Dagegen unterschieden sich die Radiusstrukturparameter ($p > 0,05$) weder mit dem Frakturstatus, noch mit der medikamentösen Therapie signifikant. Das apparente trabekuläre Knochenvolumen (app. BV/TV) zeigte unter den Strukturparametern die besten Ergebnisse bei der Differenzierung zwischen Patientinnen mit und ohne Wirbelkörperfraktur. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den trabekulären Strukturparametern und dem T-Wert gefunden werden.

Vergleich der histomorphologischen Strukturparameter des Radius in verschiedenen Studien:

Im Vergleich zur herkömmlichen Knochendichtemessung, bei der es standardisierte Normwerte gibt, ist dies bei den histomorphologischen Strukturparametern noch nicht der Fall – es gibt derzeit keine Standards: Deswegen wurden die hr-MRT-Radiusparameter aus der vorliegenden Arbeit mit solchen aus zwei anderen wissenschaftlichen Arbeiten in Tabelle 16 verglichen (siehe Tabelle 17, Kap.4 für Einzelheiten der beiden Studien).

Es sind zwei Gruppen dargestellt, einmal postmenopausale Frauen mit diagnostizierter Osteoporose und dadurch entstandenen Wirbelkörperfrakturen und zum anderen postmenopausale Frauen ohne Osteoporose und Wirbelkörperfrakturen. Bei allen Studienteilnehmerinnen besteht keine Bisphosphonattherapie.

Die Auflösung und Magnetstärke der hr-MRT war in allen drei Arbeiten unterschiedlich. In der ältesten von allen, der von Majumdar et al., wurden die Messungen an einem 1,5 Tesla Gerät mit einer Auflösung von $156 \times 156 \times 700 \mu\text{m}^2$ durchgeführt. Link et al. scanneten auch an einem 1,5 Tesla Gerät, aber mit schlechterer Auflösung $195 \times 195 \mu\text{m}^2$ und einer Bildschnittdicke von 1 mm. In der vorliegenden Arbeit verfügten wir über ein 3T Gerät, das magnetstärkste von allen, mit einer Auflösung von $170 \times 170 \times 340 \mu\text{m}^2$ und damit der dünnsten Bildschnittdicke $340 \mu\text{m}$.

Festzustellen ist, dass die Werte der Strukturparameter in den drei Studien stark variierten. Das apparente trabekuläre Knochenvolumen (app. BV/TV) und die apparente trabekuläre Dicke (app. Tr.Th) unterschieden sich höchstens um 0,1 % bzw. 0,1 mm, während bei der apparenten Anzahl (app. Tr.Nr) und der apparenten trabekulären Separation (app. Tr.Sp) eine starke Differenz bis zu $1,2 \text{ mm}^{-1}$ bzw. bis zu 1,2 mm bestand.

Im Vergleich zu den anderen zwei Arbeiten unterschieden sich alle Radiuswerte beider Gruppen deutlicher, minimum 0,02 mm (mm^{-1}) bis max. 0,41mm (mm^{-1}). Der Grund dafür war vielleicht nicht die Methode, sondern der große Altersunterschied von 11,5 Jahren zwischen den Frauen in den beiden Gruppen – bei Link sind es ca. 5 und bei uns ca. 2 Jahre. Im Vergleich zu Majumdar et al. hatten wir magnetstärkeres Gerät mit besserer Auflösung, aber dafür zu wenig Patientinnen mit osteoporotischen Frakturen, was sich negativ auf die Ergebnisse auswirken könnte.

Tabelle 16: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der Radiusparameter in der vorliegenden und drei anderen wissenschaftlichen Arbeiten bei postmenopausalen gesunden Frauen und solchen ohne Bisphosphonat- und AI-Therapie, aber mit osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen			
	Histomorphol. Radiusparameter	Frauen mit osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen	Frauen ohne Osteoporose und osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen
Link et al. (2002) (siehe Paper 1 in Tab. 17)		n = 24; Alter = $63,9 \pm 9,4$ J.	n = 22; Alter = $58,6 \pm 6,1$ J.
	app. BV/TV	$0,28 \pm 0,04$	$0,33 \pm 0,03$
	app. Tr.Th (mm)	$0,22 \pm 0,02$	$0,23 \pm 0,02$
	app. Tr.Sp (mm)	$0,63 \pm 0,13$	$0,5 \pm 0,06$
Majumdar et al. (1997) (siehe Paper 7 in Tab. 17)	app. Tr.N (1/mm)	$1,22 \pm 0,03$	$1,37 \pm 0,09$
		n = 11; Alter = $70,4 \pm 7,6$ J.	n = 9; Alter = $58,5 \pm 8,6$ J.
	app. BV/TV	$0,26 \pm 0,09$	$0,34 \pm 0,09$
	app. Tr.Th (mm)	$0,33 \pm 0,07$	$0,35 \pm 0,08$
Pencheva et al. (2011)	app. Tr.Sp (mm)	$1,34 \pm 0,68$	$0,93 \pm 0,4$
	app. Tr.N (1/mm)	$0,66 \pm 0,22$	$0,84 \pm 0,34$
		n = 3; Alter = $60,7 \pm 3,1$ J.	n = 10; Alter = $58,9 \pm 7,5$ J.
	app. BV/TV	$0,39 \pm 0,03$	$0,42 \pm 0,04$
	app. Tr.Th (mm)	$0,21 \pm 0,01$	$0,22 \pm 0,02$
	app. Tr.Sp (mm)	$0,33 \pm 0,03$	$0,31 \pm 0,03$
	app. Tr.N (1/mm)	$1,86 \pm 0,11$	$1,92 \pm 0,08$

Die Vorteile der hr-MRT wurden anhand des Vergleiches zweier Teilnehmerinnen demonstriert. Im Gegensatz zur Röntgenabsorptiometrie (DXA) ermöglicht die hr-MRT die Feststellung von frühzeitigen Veränderungen in der Mikroarchitektur des Knochens (wie z.B. Verschmälerungen oder Kontinuitätsunterbrechungen der Trabekeln). Die zwei Patientinnen belegten, dass die DXA-Werte nicht mit Veränderungen der trabekulären Knochenstruktur korrelieren müssen und dass letztere gut mittels hr-MRT erfasst werden konnten. Geringe

Trabekelanzahl, große Abstände zwischen Trabekeln sowie deren geringe Vernetzung untereinander, waren – unabhängig von den gemessenen DXA-Werten – mit Fraktur assoziiert.

Unter den herkömmlichen Knochendichtemessverfahren hat sich die DXA im klinischen Alltag durchgesetzt. Das Ziel dieser Studie war der Vergleich dieser Standardmethode mit der hr-MRT, einer in der Osteoporoseforschung schon beforschten Methode. Der Kernspintomograph besitzt als nicht strahlenbelastendes Verfahren einen grundsätzlichen Vorteil gegenüber der mit Röntgenstrahlen arbeitenden DXA. Die Möglichkeiten der hr-MRT bei der Darstellung und Quantifizierung von trabekulären Knochenarchitektur wurden schon in früheren Studien beschrieben. Sogar bei niedrigerer Auflösung als die der heutigen Geräte zeigte dieses bildgebende Verfahren in in-vitro Studien gute Ergebnisse bei der Vorhersage der biomechanischen Stabilität des Knochens [32] [28]. Einige Wissenschaftler erforschten die technischen Grundlagen der Analyse der trabekulären Knochenstruktur mit dem hochauflösenden Kernspintomograph [29]. Das Potential der MRT wurde auch in in-vivo Studien präsentiert [24] [31] [39]. Die technischen Fortschritte in der MR-Diagnostik in den letzten Jahren, wie schnellere Gradienten, größere Feldstärke und verbessertes Spulen-Design, ermöglichten in-vivo eine Auflösung auf der Ebene eines Knochen-trabekels [42] [45]. Newitt et al. fand größere Knochen-volumenfraktion, Trabekeldicke, Trabekelanzahl und kleineren trabekulären Abstand bei Patientinnen mit normalem, im Vergleich zu Patientinnen mit osteopenischem BMD-Wert [34]. Andere in-vivo Studien zeigten, dass Patienten mit und ohne osteoporotische Frakturen besser mit Hilfe von trabekulären Strukturparametern als mit BMD (DXA) voneinander unterschieden werden. Außerdem sind die Knochenparameter empfindlicher auf antiresorptiver Behandlung als die BMD (DXA) [2] [45]. Die Beurteilung der Morphologie der einzelnen Trabekel, deren Wechselbeziehungen und Strukturveränderungen im höheren Alter oder bei einer Osteoporose konnten auch schon beobachtet werden. In einigen Studien wurde eine Verminderung aller histomorphologischen Parameter des Radius mit dem Fortschreiten des Alters festgestellt [30]. Zu diesem Ergebnis kamen auch Quyang et al. bei der Untersuchung des Calcaneus prä- und postmenopausaler Frauen. Dabei zeigte sich auch ein bedeutender Unterschied zwischen den Trabekelwerten der beiden Gruppen [36]. Bei niedriger Auflösung und kürzerer Echozeit (TE) und Repetitionszeit (TR) wurde in der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und den Radiusparametern festgestellt, was auch für die BMD's bzw. T-Werte galt.

Distaler Radius und Calcaneus sind für die Darstellung des trabekulären Knochens mittels hr-MRT gut geeignet, da sie reich an trabekulärem Knochen sind. Sie haben vor allem gelbes Knochenmark, was zusammen mit einer kleinen Field of View (FOV) und Oberflächenspule die Abbildung von den Trabekeln mit Hilfe des hochauflösenden Kernspintomographes erleichtert. Mit derzeit verfügbarer Bildgebungstechnik und Auflösung ist es schwierig, in der Wirbelsäule und im Oberschenkel die Knochenmikroarchitektur so quantitativ darzustellen wie im Radius und Calcaneus. In der Wirbelsäule stellt das reichlich vorhandene rote Knochenmark ein großes Problem dar, bei der Abbildung der dünnen Knochen-trabekel in der T1-gewichteten Sequenz [36].

Beim Calcaneus ($p < 0,05$) [24] sowie auch beim Radius (app. BV/TV $p < 0,035$ (0,07), app. Tb.Sp. $p < 0,05$ (0,2), app. Tb. N. $p < 0,04$ (0,1)) [30] konnte ein signifikanter Unterschied in

den Knochenstrukturparametern zwischen Frauen mit und ohne Osteoporose und solchen mit und ohne osteoporotischen Frakturen festgestellt werden. Das fand auch Link et al. in drei seiner Studien (siehe Tabelle 17, Kap.4 für Einzelheiten der Studien). In der ersten untersuchte er den Calcaneus von 50 Frauen, 23 Osteoporose-Patientinnen mit Hüftfrakturen und 27 Gesunden als Kontrollgruppe. In der zweiten Studie forschte er an der Knochenarchitektur sowohl am Radius, als auch am Calcaneus von gesunden und osteoporotischen Frauen mit und ohne Wirbelkörperfrakturen. In der dritten wurden 70 Leichen im Alter von 79 ± 10 Jahren, 40 weiblich und 30 männlich herangezogen, bei denen er 25 mit Wirbelkörperfrakturen entdeckte.

Außerdem zeigten die ersten zwei Studien, dass die Veränderungen in der Calcaneusarchitektur eher mit der mit DXA ausgerechneten BMD (Femur) und folglich mit dem Frakturrisiko der Hüfte zusammenhingen. Laut der dritten Studie erwiesen sich die Strukturparameter des Calcaneus als wenig geeignet, um Frauen mit und ohne Wirbelkörperfraktur zu unterscheiden. Aber die histomorphologischen Parameter des Radius erfassten diesen Unterschied. Während die mit QCT gemessene BMD (LWS) und app. Tb.Sp. des distalen Radius in der zweiten Studie die besten Ergebnisse bei der Differenzierung zwischen Patientinnen mit und ohne osteoporotischen Wirbelkörper-Frakturen zeigten, eigneten sich die mit hr-CT ausgerechneten histomorphologischen Parameter der Wirbelsäule in der Leichenstudie am besten für die Vorhersage von osteoporotischen Wirbelkörper-Frakturen [27] [24] [23]. Wehrli konnte in zwei seiner Studien beweisen, dass trabekuläre Strukturparameter, abgeleitet von mit hochauflösendem MRT akquirierten Aufnahmen des distalen Radius, mit dem Wirbelkörperfrakturstatus zusammenhingen [46] [47]. In seiner aktuelleren Arbeit untersuchte er den distalen Radius von 79 postmenopausalen Frauen, 29 davon mit Wirbelkörperfraktur, mit hochauflösendem $1,5 \text{ T } \mu\text{-MRT}$ bei einer Auflösung von $137 \times 137 \times 350 \mu\text{m}^3$ und fand eine signifikante Korrelation ($p < 0.0001$) zwischen BV/TV und den T-Werten (LWK und Femur) (siehe Tabelle 17, Kap.4 für Einzelheiten der Studie) [46]. Abweichend zu den Studien von Link und Wehrli et al. unterschieden die von den hr-MRT-Aufnahmen abgeleiteten Radiusparameter in der vorliegenden Arbeit nicht zwischen Frauen mit und ohne Wirbelkörperfraktur – das trabekuläre Knochenvolumen (BV/TV) ergab unter allen Parametern die besten Werte.

Unabhängig davon, ob es sich um distalen Radius oder Calcaneus handelte, maßen die meisten Forschungsgruppen die Knochendichte mit der QCT und somit wurden diese beiden Methoden öfter verglichen und korrelierten signifikant miteinander. Es gab wenige Studien, in denen die DXA und die hr-MRT gegeneinander gestellt wurden. Greenspan, Ouyang und Link et al. waren diejenigen, die allein die DXA und die hr-MRT verwendeten [36] [13] [24]. Aber Quyang und Link et al. untersuchten nicht wie in der vorliegenden Arbeit den distalen Radius, sondern den Calcaneus. Greenspan et al. forschte ebenfalls am distalen Radius, allerdings nur an mit Bisphosphonaten vorbehandelten Patientinnen.

Das Team von Greenspan untersuchte die Strukturveränderungen der Trabekel bei postmenopausalen osteoporotischen Frauen (71.3 ± 3.1 Jahre) mit einer Risedronat-Therapie (43 ± 9 Monate) und fand keine Veränderungen in den Knochendichtewerten (BMDs), aber signifikante Zusammenhänge zwischen der Baseline-BMD des Radius und den

histomorphologischen Parametern und des weiteren auch zwischen der in dem ersten distalen Drittel des Radius bestimmten BMD und dem app. BV/TV ($r = 0,85$, $p < 0,01$) [13]. Folkesson et al. überprüften die longitudinale Auswirkung einer Alendronat-Therapie (24 Monate) auf den trabekulären Knochen (distaler Radius, proximaler Femur und proximale Tibia) postmenopausaler osteopenischer Frauen (56 ± 4 Jahre) in der 3T MRT. Ein signifikanter Therapieeffekt konnte nur in der distalen Tibia für die Tb.Nu. beobachtet werden. Das Forschungsteam suchte eine Erklärung dafür in der Gewichtverteilung in den verschiedenen Körperregionen – im Vergleich zum Radius ist die Tibia einer höheren Belastung ausgesetzt – obwohl es keine Beweise in der Literatur dafür gibt, dass die Alendronatauswirkung mit der Gewichtsverteilung im Körper zusammenhängt [10] (siehe Tabelle 17, Kap.4 für Einzelheiten der beiden Studien).

In der vorliegenden Studie korrelierten die Radiusparameter auch nicht mit der Bisphosphonateinnahme. Dagegen wurde ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,05$) zwischen allen DXA-Werten und dem Therapiestatus festgestellt. Zu bedenken ist, dass acht von den 14 Bisphosphonat-Patientinnen gleichzeitig auch AI einnahmen. Da die Studie den Vergleich der hr-MRT mit der DXA bezüglich Osteoporoseveränderungen und Wirbelkörperfrakturen bezweckte, wurden die Patientinnen nur befragt, ob sie überhaupt Bisphosphonate (ja/nein) einnahmen. So blieben die Therapiedauer und die Bisphosphonatgruppe unberücksichtigt, ebenso wie die verschiedenen Bisphosphonat-Präparate.

Beim Vergleich von BMD (DXA) und den hr-MRT-Parametern des Radius fand das Team von Folkesson eine minimale signifikante Korrelation ($p < 0,05$), Kazakia et al. beschrieben sogar keine signifikante Korrelation. In der vorliegenden Studie wurde der selbe Vergleich durchgeführt und es ergab sich vergleichbar zu Kazakia et al. keine Signifikanz zwischen den Werten [10].

Dagegen waren Greenspan et al. die ersten, die eine große Korrelation ($r = 0.71 - 0.86$, $p < 0.05$) zwischen den oben genannten Parametern präsentierten. Trotz der kleinen Patientenzahl (10 Frauen) in der Studie waren diese Ergebnisse von großer Bedeutung, da Veränderungen der Radiusstruktur nach mehrjähriger Bisphosphonat-Therapie im Vergleich zu Hüfte oder Wirbelsäule geringer sind. Trotz der kleinen BMD-Veränderungen in der DXA wurde in Studien mit oralen Bisphosphonaten eine signifikante Frakturdektion am Radius demonstriert. Das unterstützt die Hypothese, dass die für die Radiusfrakturvorbeugung wichtigen trabekulären Veränderungen mit der herkömmlichen Knochendichtemessung schwer zu diagnostizieren sind.

Die schlechte Korrelation zwischen den Parametern der DXA und hr-MRT könnte mit dem Unterschied zwischen den beiden Methoden erklärt werden. Die Röntgenabsorptiometrie ist ein planares Messverfahren, das die dreidimensionale Struktur des Knochens zweidimensional abbildet [9]. Z. B. Die DXA-Messmethode hat beim oft von osteoporotischen Frakturen betroffenen Schenkelhals den Nachteil, dass dieser zu der Frontalebene sehr gewinkelt und somit mit einem 2D-Verfahren schwer zu evaluieren ist [45]. Der so erhaltene Messwert ist ein Integralwert zwischen dem Wert für Spongiosa und Kortikalis des Knochens, die Methode ermöglicht also keine Differenzierung zwischen den beiden

Knochenbestandteilen (Spongiosa und Kortikalis). Dagegen ermöglicht die hr-MRT diese Unterscheidung und bezieht nur die Trabekel in der Berechnung der Strukturparameter ein. Während die DXA den Knochenmineralgehalt misst, berechnet die hr-MRT das Knochenvolumen. Dank der Knochenstrukturparameter kann die Knochenmikroarchitektur in aller Hinsicht wie Topologie (das Verhältnis plattförmige zu stabförmigen Trabekeln und die Konnektivität), die Ausrichtung (Anisotropie), das Größenverhältnis (Trabekeldicke und Knochenvolumenfraktion) charakterisiert werden. Die beiden Verfahren stellen folglich ganz unterschiedliche Knochenveränderungen fest, die nur schwer miteinander korrelieren können, trotzdem sind beide wichtige Messmethoden in der Osteoporose-Diagnostik. Prinzipiell spricht nichts gegen eine Kombinationsdiagnostik, die sich aber in bisherigen Studien noch nicht als vorteilhaft erwies [27].

Außer mit Bisphosphonaten gibt es in der Literatur auch einige MRT-basierte Studien, in denen in vivo die trabekulären Knochenveränderungen nach einer Calcitonin- und Östrogen-Therapie beobachtet wurden und die gute Ergebnisse erzielten [6] [48]. In seiner Längsschnittstudie zeigte Chesnut et al. den therapeutischen Vorteil von Calcitonin im Vergleich zu Placebo bei der Aufrechterhaltung der trabekulären Mikroarchitektur an mehreren Skelettstellen. Dieser therapeutische Effekt wurde im Vergleich zur BMD besser von den trabekulären Strukturparametern erfasst [6]. In der MORE-Studie, in der 7700 Frauen mit Raloxifen behandelt wurden und danach deren Frakturrisiko bewertet wurde, schnitt die BMD schlecht ab. Während die trabekulären Strukturparameter die Senkung des Frakturrisikos um 40 % besser zeigten, entsprach der BMD-Anstieg nur einer 4 % igen Risikoreduktion [41].

Der Effekt einer AI-Therapie auf die hr-MRT-Strukturparameter des Radius ist jedoch noch nicht beschrieben worden. Laut unseren Resultaten hatte die AI-Therapie keinen signifikanten Effekt auf den trabekulären Knochen des Radius. Im Gegensatz dazu korrelierten alle DXA-Werte damit ($p < 0,05$). Bei der statistischen Auswertung spielte allerdings nur eine Rolle, ob die Teilnehmerinnen AI einnahmen – aber wie lange. Ob sie sich gerade in einer Therapie-Pause befanden oder ob sie damit aufgehört hatten und sich der Knochen somit in einer Erholungsphase befand, wurde nicht berücksichtigt.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ II haben erhöhtes Frakturrisiko, aber auch in der DXA-Messung zu hohe BMD-Werte. Deswegen ist die Knochendichtemessung bei solchen Patienten nicht geeignet für die Abschätzung des Frakturrisikos [4, 22]. Pritchard et al. verglichen in ihrer Arbeit die trabekuläre Knochenmikroarchitektur von postmenopausalen Frauen mit und ohne Diabetes mellitus Typ II. Der distale Radius von insgesamt 60 Patientinnen wurde mit einem 1 Tesla MRT bei einer Auflösung von $195 \times 195 \times 1,000 \mu\text{m}^3$ gescannt. Die Knochenmikroarchitektur von Frauen mit Diabetes mellitus Typ II zeigte mehr Kontinuitätsunterbrechungen als die der Kontrollgruppe, was bedeutet dass die Trabekel untereinander geringer vernetzt waren. Sonst unterschieden sich die anderen Strukturparameter zwischen den beiden Gruppen nicht [40]. In der vorliegenden Arbeit wurde Diabetes mellitus Typ I -oder II nicht berücksichtigt.

Bei fast allen Studien bis auf Folkesson et al. wurde ein 1,5 Tesla MR-Gerät angewandt. Phan et al. verglichen zum ersten Mal Aufnahmen des trabekulären Knochens zwischen 1,5 und 3

Tesla Kernspintomographen. Das 3 Tesla Gerät war dabei zur Darstellung der einzelnen Trabekel, zur besseren Berechnung der trabekulären Strukturparameter und zur besseren Früherkennung der Wirbelkörperfrakturen [39] überlegen. In dieser Hinsicht hat die vorliegende Arbeit den Vorteil, dass alle Scans mit einem 3T MRT durchgeführt wurden. Trotzdem konnte die von Link et al. beschriebene Signifikanz zwischen Wirbelkörperfrakturstatus und Radiusparametern nicht gezeigt werden. Eine mögliche Erklärung dafür könnte die Zahl der Patientinnen mit einer neu diagnostizierten Wirbelkörperfraktur sein, die einen kleinen Anteil vom Gesamtkollektiv ausmachte, was die statistische Auswertung beeinflusst hat. Der genauere Vergleich zweier Patientinnen bestätigte eher die Ergebnisse der Studie von Link et al. – Patientinnen mit Wirbelkörperfraktur haben eine schlechtere trabekuläre Radiusstruktur. Außerdem wurden die Messungen von Phan et al. in vitro und demzufolge ohne Bewegungsartefakte durchgeführt.

Und genau die unwillkürlichen Bewegungen beeinflussen ein wichtiges Kriterium jeder quantitativen Bildgebung trabekulären Knochens stark, nämlich die Reproduzierbarkeit. Lam et al. untersuchten die Variabilität und Reproduzierbarkeit der am häufigsten bewerteten strukturellen und mechanischen Knochenparameter in einer Gruppe von Frauen mit erhöhtem osteoporotischem Frakturrisiko. Die Parameter wurden von der mit 1,5 T μ MRT durchgeführten virtuellen Knochenbiopsie des distalen Radius von 20 Frauen im Alter von $62 \pm 8,1$ Jahren (17 postmenopausal und 3 prämenopausal) ermittelt. Die Untersuchungen erfolgten dreimal in einem Zeitabstand von $20,2 \pm 14,5$ Tagen. Die Ergebnisse bezüglich der Intraklassen-Korrelationskoeffizient zeigten einen Fehler im Bereich von 1-4 % (ICC (Intraklassen-Korrelation) 0,96-0,99). Diese Studie weist einerseits auf den großen Einfluß von Patientenbewegungen und –positionierung auf den Reproduzierbarkeitsfehler bei dieser Bildgebungsmethode und andererseits auf sein Potential zu Längsschnittstudien hin [21].

FRAX®–Algorithmus zur Berechnung von Frakturrisiko (allgemein und Hüfte):

In dieser Studie korrelierte das mit dem FRAX®–Algorithmus berechnete Frakturrisiko (allgemein und Hüfte) signifikant mit der Bisphosphonateinnahme ($p = 0,02$). Mit Hilfe des Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®) kann das Risiko für eine isolierte Schenkelhalsfraktur ausgerechnet werden. Dieser computerbasierte Algorithmus wurde von Kanis et al. entwickelt, um das Zehn-Jahres-Frakturrisiko bei Osteoporose-Patienten zu berechnen [17 18 19].

Das im Internet zu findende FRAX®-Programm basiert auf dem individuellen Patientenprofil und berücksichtigt sowohl die klinischen Risikofaktoren, regionale Herkunft als auch den T-Score oder die Knochenmineraldichte (BMD) am Schenkelhals. Neben Geschlecht, Größe, Gewicht und Alter wird Folgendes gefragt:

- eine vorausgegangene klinisch auffällige pathologische Fraktur im Erwachsenenalter
- eine Hüftfraktur bei einem Elternteil
- aktueller Rauchstatus
- aktuelle Einnahme von Cortison
- Erkrankung an chronischer Polyarthritits

- Andere systemische Erkrankung mit dem Risiko einer sekundären Osteoporose, wie insulinpflichtiger Diabetes mellitus
- Konsum von durchschnittlich mindestens drei alkoholischen Getränken pro Tag

Der FRAX®-Algorithmus kommt international im klinischen Alltag zum Einsatz, vor allem bei einem T-Score zwischen -1 und -2,5, bei dem die Indikation für eine antiresorptive Therapie nicht gegeben ist, in dem jedoch die meisten Frakturen bereits passieren. Nach aktuellen Empfehlungen sollte eine Therapie bei Frauen postmenopausal eingeleitet werden, wenn das Zehnjahresrisiko für eine Hüftfraktur mindestens 3 % beträgt oder für eine größere osteoporotische Fraktur bei mindestens 20 % liegt [44].

In Deutschland wird zur Risiko-Abschätzung die Leitlinie der DVO benutzt, die im Anhang (Kap. 5.1) zu finden ist. Die DVO teilt die klinischen Risikofaktoren in drei Gruppen ein – allgemeine Risiken (z.B. Lebensalter, Geschlecht, Wirbelkörperfrakturen usw.), Risiken durch spezielle Grunderkrankungen (z.B. Cushing-Syndrom, primärer Hyperparathyreoidismus usw.) und durch medikamentöse Therapie (z.B. Aromatasehemmer, Glukokortikoide, Glitazonen usw.)

Bei einem 10-Jahres-Frakturrisiko > 20 % bzw. generell bei Frauen > 70 oder Männern > 80 Jahren besteht eine Indikation zur Basisdiagnostik (Anamnese, Untersuchung, DXA-Messung, Röntgen LWS und BWS und Basislabor. Bei einem 10-Jahres-Frakturrisiko > 30 % und T-Score < -2,0 ist die Indikation zur spezifischen medikamentösen Therapie (z.B. Biphosphonate, Strontiumranelat, Raloxifen usw.) gegeben. Im Falle eines isolierten T-Wertes < -2,5 ist keine spezifische medikamentöse Therapie indiziert.

Nachteile der hr-MRT-Messmethode:

Ein Problem für die Bildgebung bei hoher Auflösung stellt die Bewegung dar, die Bildqualität ist sehr bewegungssensibel. Die kleinste Muskelzuckung während der Untersuchung verursacht erhebliche Artefakte. Deswegen mussten die Patienten in der vorliegenden Arbeit die Hand während der Untersuchung still halten und durch den Untersucher in der Spule mit Schaumstoffkissen sehr gut ruhig gestellt werden. Bei schlecht gelungenen Radiusaufnahmen sind die Knochentrabekel schlecht zu erkennen und die Berechnung der Radiusparameter nicht genau. Eigentlich können unwillkürliche Bewegungen des Patienten nicht hundertprozentig verhindert werden, deshalb ist ein retrospektives Bewegungskorrekturprogramm notwendig. Mit Hilfe einer Navigato-gestützten 3D Spin-Echo-Technik können translatorische (geradlinige / um die Körperachse) Verschiebungen während des Scans in den beiden orthogonalen Richtungen erfasst und korrigiert werden [45] [43]. In einer aktuellen Studie mit etwa 200 Patientenaufnahmen fanden Vasilic et al. [45], dass die meisten Verschiebungen während einer MR-Aufnahme stark von der anatomischen Lage abhängig sind, wobei der Radius bewegungsanfälliger als die distale Tibia ist. Drehbewegungen können genauso die Bildqualität stören, z. B. führt eine Rotation um 1° zu einem Fehler bei den berechneten Strukturparametern um 20 % [12]. Eine alternative Methode dazu stellt die Autofokus-Technik dar [1]. Durch Erkennung von Bewegungen und automatische Scharfeinstellung wird die bestgelungene Aufnahme ausgewählt. Der Autofokus wurde

effektiv für die Korrektur von Translationsbewegungen während Aufnahmen des trabekulären Knochens eingesetzt [45].

Im Vergleich zur schnellen und leichten Auswertung der DXA-Ergebnisse, ist die Bildanalyse der MRT-Aufnahme des distalen Radius aufwändiger. Die Schritte bei der Bildanalyse mit der Scalierung-Index-Methode sind komplizierter und zeitintensiver. Außerdem weist die Genauigkeit der Segmentierung des Knochens (der erste Schritt der Bildanalyse) eine deutliche Inter-Observer-Variabilität auf. Bei der Parameterberechnung gilt generell, der Einfluss der auswertenden Person und ihres Urteils sollte auf ein Minimum reduziert werden. Um eine gute Reproduzierbarkeit zu erreichen, sollte jeder Auswertungsschritt standardisiert werden. Einige Autoren zeigten bereits, dass es bei der Auswertung mit einem automatisiertem System zu besserer Reproduzierbarkeit (2-4%) kam [35] [12] [36].

Bei vielen Patienten mit älteren Clips, Stents und Endoprothesen darf in der Regel keine MRT-Untersuchung durchgeführt werden. In den letzten zehn Jahren werden diese Implantate jedoch hauptsächlich aus nicht-ferromagnetischen Materialien hergestellt und diese geben keinen Anlass zu Bedenken bei einer MRT-Untersuchung.

Im Verlauf der vorliegenden Arbeit erwiesen sich die meisten übergewichtigen Patientinnen als problematisch. Sie litten unter Platzangst, außerdem erwies sich der Durchmesser einer normalen Radiuspule als zu klein für ihre Hände. Unter diesen Umständen stellten sich solche Patientinnen als nicht geeignet dar.

Zu erwähnen ist auch, dass die BMD-Messung mittels DXA bezüglich adipöser Patienten ihre Grenzen hat. Sie ist sowohl Körpergröße- als auch BMI-empfindlich. Bei übergewichtigen Patienten ($>25 \text{ kg/m}^2$) kommt es durch das überschüssige Weichteilgewebe zur Abschwächung der Röntgenstrahlen sowie zur vermehrten Artefaktbildung. Bei Menschen mit kleineren Körpergrößen wird der BMD-Wert als falsch pathologisch eingestuft. Veränderungen an der Wirbelsäule oder in unmittelbarer Nähe, wie z. B. Aortensklerose oder Z. n. Laminektomie, beeinflussen auch die BMD-Messung.

4.1 Schlussfolgerung

Im Vergleich zur hr-MRT kann man mit der DXA nur die Knochendichte messen und keine Knochenarchitektur darstellen. Außerdem erfolgt die Kernspinuntersuchung unter keinerlei ionisierender Strahlenbelastung. Allerdings ist es ein teures Verfahren, das im Gegensatz zur Knochendichtemessung noch nicht so leicht im klinischen Alltag verfügbar ist. Dazu ist die Bild-anfertigung und – auswertung aufwändig. Die Untersuchung selbst dauert etwas länger als die DXA. Dafür resultiert nicht nur ein Querschnittsbild des Radius zur Knochenmikroarchitekturanalyse, sondern auch ein Wirbelsäulenbild, anhand dessen eine frühzeitige Diagnostik bis dato unbekannter Wirbelkörperfrakturen möglich ist.

Obwohl in der vorliegenden Studie nur die DXA-Werte mit dem Frakturstatus signifikant korrelierten und statistisch gesehen die hr-MRT schlecht dargestellt wurde, sind die acht erstdiagnostizierten Wirbelkörperfrakturen nicht zu vergessen. Diese Art von osteoporotischen Frakturen spielen eine zentrale Rolle in der Osteoporosebeurteilung und sagen

zukünftige osteoporosebedingte Frakturen vorher. Damit wird das große Potential der hr-MRT in der Visualisierung und Früherkennung von osteoporotischen Knochenmikrostrukturstörungen verteidigt. Wie jede neue und teurere Methode muss auch diese weiter erforscht und verbessert werden und braucht Zeit bis sie ihren Platz findet – ob als eigenständiges Diagnostikverfahren oder als Zusatzdiagnostik. Aber auf keinen Fall jedoch sollte sie vernachlässigt werden [13].

4.2 Papertabelle

Tabelle 17: Inhaltzusammenfassung verschiedener Paper im selben Forschungsgebiet			
Autor, Titel, Jahr	Untersuchungskollektiv	Methode	Ergebnisse
1. Wehrli F. W., Gomberg B. R., Saha P. K., Song H. K., Hwang S. N. and Snyder P. J. "Digital topological analysis of in vivo magnetic resonance microimages of trabecular bone reveals structural implications of osteoporosis." J Bone Miner Res (2001); 16(8): 1520-1531	- 94 Frauen - 15 wegen Radiusfraktur, schlechter Bildqualität, Klaustrophobie, nicht passender Handgröße od. Datenunvollständigkeit ausgeschlossen - 79 im Alter von $54,8 \pm 13,0$ Jahren, davon 65 Weiße, 13 Schwarze, eine Asiatin	- Ultradist. Radius-Aufn. mit μ MRT 1,5 T - Auflösung: $137 \times 137 \times 350 \mu\text{m}^3$ - Bildmatrix: $512 \times 256 \times 32$, FOV: $7 \times 3,5 \text{ cm}$, RF/TR/TE=80 ms ud. 11 ms, Flipwinkel von 140° , SZ: 12 Min - sagittale BWS- und LWS-Aufn. - FOV: $40 \times 40 \text{ cm}$; TR 2000 ms, TE 60 ms, Bildmatrix 512×256 ; SZ: 2 Min. - DXA: BMD (L1-L4 und prox. Femur li. ud. re.) - Auswertung der Radius-Aufn. mit DTA und IDL	- signifikante Korrelation ($p < 0.0001$) zwischen BV/TV und den T-Werten (LWK und Femor) - BV/TV besserer Diskriminator zw. Pat. mit ud.ohne Fraktur als BMD (LWS) ($p = 0.002$ vs. 0.01) - BV/TV kleiner in der Fraktur-Gruppe (29 Frauen) ($12.7 \pm 0.3\%$ vs. $13.8 \pm 0.2\%$; $p = 0.01$) - 8 von den 15 DTA-Strukturparameter unterschieden zw. Pat. mit Fraktur und ohne, am aussagekräftigsten EI (erosion index) ($p = 0.006$) and SCR (Surface-to-curve ratio) ($p = 0.01$)
2. Ouyang X, Selby K, Lang P, Engelke K, Klifa C, Fan B, Zucconi F, Hottya G, Chen M, Majumdar S, Genant HK: High Resolution Resonance Imaging of the Calcaneus: Age-Related Changes in Trabecular Structure and Comparison with Dual X-Ray Absorptiometry Measurements. Calcif Tissue Int (1997) 60:139-147	- 6 Probanden für die Studienreproduzierbarkeit: 3 Männer (40.6 ± 6.9 Jahre) und 3 Frauen (37.7 ± 7.8 Jahre) Dazu: - 23 Frauen (49.5 ± 15.9 Jahre) - 12 prämenstruale Frauen (35.7 ± 8.9 Jahre); 11 postmenopausale Frauen (62.1 ± 8.37 Jahre)	- Calcaneusaufn. mit hr-MRT 1,5 T - Auflösung: $195 \times 195 \mu\text{m}^2$ - Schichtdicke: 1 mm, - TE = 11 ms, TR = 35 ms, FOV = 10 cm, Flipwinkel von 30° und Bandbreite von 8 kHz - DXA – Untersuchung vom Calcaneus	- Signif. Korrelation sowohl zw. trabekulären Strukturparametern und dem Alter der Patientinnen, als auch zw. trabekulären Strukturparametern und BMD -Werten - Unterschied zw. den Strukturparametern von prä- und postmenopausalen Frauen

Tabelle 17: Inhaltzusammenfassung verschiedener Paper im selben Forschungsgebiet			
Autor, Titel, Jahr	Untersuchungskollektiv	Methode	Ergebnisse
3. Majumdar S, Genant H, Grampp S, Newitt D, Truong V, Lin J, Mathur A.: Correlation of trabecular bone structure with age, bone mineral density and osteoporotic status: in vivo studies in the distal radius using high resolution magnetic resonance imaging J Bone Miner Res 12(1997):111-118	- 30 Frauen in 3 Gruppen - 10 prämenop. Frauen ($31 \pm 8,4$ J.) - 9 postmenop. Frauen ($58.5 \pm 8,6$ J.) - 11 osteopor. postmenop. Frauen ($70,4 \pm 7,6$ J.)	- Laterale Rö-Thorax. ud. Rö-LWS -Dist. Radius- Aufn. mit 1,5T MRT -FOV= 8x8 cm, Matrix 512x512 TR=31ms;TE=7,8ms;Flipwinkel30° Bandbreite=8kHz;60 Schichten mit Dicke 700µm;SZ-16 min; Aufl.: 156x156x700 µm -BMD (Radius, LWS) mit pQCT	-Korrelation zw. den MRT-Parametern, Alter, BMD und Frakturstatus
4. Link TM, Vieth V, Matheis J, Newitt D, Lu Y, Rummeny EJ, Majumdar S: Bone structure of the radius and the calcaneus vs BMD of the spine and proximal femur in the prediction of osteoporotic spine fractures. Eur Radiol (2002) 12:401-408	- 46 kaukasische postmenopausale Frauen im Alter von $63.9 \pm 9,4$ Jahren ohne HRT, Bisphosphonat-, PTH, Calcitonin- od. Fluorid-Therapie - 24 Frauen mit osteoporot. WK-Frakturen (63.9 ± 9.4 Jahre); 22 gesunde Frauen ohne Frakturen als Kontrollgruppe (58.6 ± 6.1 Jahre)	- Axiale/sagittale Aufn. re. Calcaneus (flexiblen Oberflächen-Spule) - Axiale Aufn. li. Radius (2-tlg.-phasen-array-Spule) - T1-gewichtete, 2D-Spin-Echo-Sequenz mit 1.5 T –hr-MRT: - Schichtdicke: 1 mm - Auflösung: $195 \times 195 \mu\text{m}^2$ - TE = 14 ms, TR = 450 ms - Matrix 384 x 512 - FOV 7,5 x 10 cm - Scanzeit: 5:48min - Bildanalyse mit IDL - WS-Rö; Frakturklassifikation mit SFI - Knochendichtemessung: QCT der Wirbelsäule	- BMD (LWS) und app. Tb.Sp. vom distalen Radius zeigten die besten Ergebnisse bei der Differenzierung zw. Pat. mit und ohne osteoporot. WK-Frakturen - BMD und die Strukturparameter von den beiden Körperteilen unterschieden sich in Frauen mit und ohne WK-Frakturen - statistisch signif. Korrelationen zw. BMD (LWS) und Strukturparametern des distalen Radius ($r = 0.63, p < 0.01$) - App.Tb.Sp. im distalen Radius und app.BV/TV im Calcaneus zeigten die besten Ergebnisse unter den Strukturparametern

Tabelle 17: Inhaltzusammenfassung verschiedener Paper im selben Forschungsgebiet			
Autor, Titel, Jahr	Untersuchungskollektiv	Methode	Ergebnisse
		DXA proximaler Femur	- Aufn. sagittalen Calcaneus und prox. Region distalen Radius für Bildanalyse optimal geeignet - BMD (Femur) und Strukturparameter vom Calcaneus zeigen ähnliche Information
5. Link TM, Bauer JS, Kollstedt A, Stumpf I, Hudelmaier M, Settles M, Majumdar S, Lochmüller EM und Eckstein F: Trabecular Bone Structure of the Distal Radius, the Calcaneus, and the Spine: Which Site Predicts Fracture Status of the Spine Best? Invest Radiol 2004;39:487-497	- 74 menschliche Leichen - 4 wegen Knochen-Karzinom ausgeschlossen - von den 70 Leichen (79 ± 11 Jahre) - 40 weiblich (81 ± 10 Jahre) und 30 männlich (78 ± 11 Jahre)	- Th-Rö (T4-T10) und LWS-Rö (T11-L5); Frakturklass. mit SFI - T1-gewichtete 3-D-Echo-Sequenz vom Calcaneus und Radius (je 2 Scans pro Körperteil) mit 1,5 T-MRT: Schichtdicke: 0.5 und 0.3 mm erste axiale Radiusaufnahme - Auflösung: $156 \times 156 \mu\text{m}^2$ - TR = 40 ms, TE = 10 ms - Flipwinkel 25° , FOV 80 x 64 mm, Matrix von 512 Pixels, voxel size $0.156 \times 0.156 \times 0.3 \text{ mm}^3$ - 30 Schichten - Scanzeit: 16:34 min Zweite Radiusaufnahme - Auflösung: $195 \times 195 \mu\text{m}^2$ - TR = 24 ms, TE = 6.9 ms - flip angel 20° , FOV 100 x 80 mm, Matrix 512 Pixel und voxel size $0.195 \times 0.195 \times 0.5 \text{ mm}^3$	- Die histomorpholog. Parameter der WS korrelierten mit osteoporot. WK-Frakturen ($p < 0,05$), in 25 (83.6 ± 8.6 Jahre) mit WK-Frakturen (20 Frauen und 5 Männer) - Die Strukturparameter der WS, des Radius und Calcaneus unterschieden Frauen mit und ohne WK-Frakturen - Die Strukturparameter vom Calcaneus erwiesen sich als wenig geeignet, um zw. Frauen mit und ohne WK-Frakturen zu unterscheiden

Tabelle 17: Inhaltzusammenfassung verschiedener Paper im selben Forschungsgebiet			
Autor, Titel, Jahr	Untersuchungskollektiv	Methode	Ergebnisse
		<ul style="list-style-type: none"> - 20 Schichten - Scanzeit 6:37 Sagittale und axiale Calcaneusaufn. <ul style="list-style-type: none"> - TR = 24 ms, TE 6.9 ms - Flipwinkel 20°, FOV 100 x 80 mm, Matrix 512 Pixel, voxel size 0.195 x 0.195 x 0.5 mm³ - WS-Aufn. mit hr-CT (T10 + L4) und trBMD - DXA-Messung: BMD(Calcaneus) - Radiusaufn. mit IDL ausgewertet 	
6. Phan CM, Matsuura M, Bauer JS, Dunn TC, Newitt D, Lochmüller EM, Eckstein F, Majumdar S, Link TM: Trabecular bone structure of the calcaneus: comparison of MR imaging at 3.0 and 1.5 T with micro-CT as the standard of reference. Radiology (2006), 239, 488-496	<ul style="list-style-type: none"> - 49 menschliche Leichen im Alter von 79.5 ± 11 Jahren - 26 weibliche (76 ± 10.5 Jahre) und 23 männliche Leichen (83.2 ± 10.5 Jahre) Messungen: -linker Calcaneus, Brust- und Lendenwirbelsäule, ipsilateraler Femur	<ul style="list-style-type: none"> - Scan li. Calcaneus (2 tlg. Phasengesteuerte Handgelenk-Spule) mit 1.5 und 3 T MRT - 3D-Spin-Echo-Sequenz - Schichtdicke 0.5 mm - Auflösung 156 x 156 µm² - Flipwinkel 20°, Bandbreite = 12.5 kHz, FOV 100 x 75 mm, Matrix 512 x 384 Pixel - TR = 20ms, TE = 5.1 ms, Scanzeit = 8.1 min bei 1,5 T-MRT - TR = 18.5 ms, TE = 4.3 ms, Scanzeit = 7.34 min bei 3 T-MRT - µCT li. Calcaneus - DXA: BMD (li. prox. Femur) und (hinteren Teil des Calcaneus) 	Ergebnisse: -Die Mikrostrukturstörungen des Knochens sind mit 3 T MRT besser beurteilbar und die Früh-erkennung von WK-Frakturen ist besser <ul style="list-style-type: none"> - Höhere Korrelation zwischen den mit 3 T MRT und mit micro-CT abgeleiteten Strukturparametern verglichen mit denjenigen vom 1.5 T MRT - Diese Studie zeigte einen Trend für bessere Differenzierung zw. Patienten mit und ohne osteoporotischen WK-Frakturen

Tabelle 17: Inhaltzusammenfassung verschiedener Paper im selben Forschungsgebiet			
Autor, Titel, Jahr	Untersuchungskollektiv	Methode	Ergebnisse
		- Sagitale BWS- und LWS-Rö; Frakturklassifikation mit SFI	
7. Susan L. Greenspan, Subashan Perera, Robert Recker, Julie M. Wagner, Parmatma Greeley, Bryon R. Gomberg, Pamela Seaman and Michael Kleerekoper: Changes in trabecular micro-architecture in postmenopausal women on bisphosphonate therapy. Bone 46 (2010) 1006-1010	- 10 postmenopausale Frauen im Alter von 71.3 ± 3.1 Jahren mit einer diagnostizierten Osteoporose und einer Risedronat-Therapie (35 mg / Woche) für 43 ± 9 Monate	- Aufn. re. Radius mit 1,5 T-hr-MRT (32 Schichten vom Radius) voxel size $137 \times 137 \times 410 \mu\text{m}$ - Bei der Bildanalyse – autom. seed point-Bestimmung - DXA-Messung: BMD (L1-L4) p.a. und (L1-L3) lat. BMD (Femur) und (re. Radius) - Bestimmung der folg. Marker: PINP (aminoterminal propeptide of type I collagen), CTX (serum C-telopeptide of collagen cross-links) und uNTX (morning urine for N-telopeptide of collagen cross-links)	- Signif. Zusammenhänge zw. dem Baseline-BMD des Radius und den histomorphologischen Parametern - Signif. Zusammenhang zw. dem BMD des 1/3-Radius und BV/TV ($r = 0,85, p < 0,01$) - Keine signif. Veränderungen in den Markern und in allen BMDs - Erhöhung der surface-to-curve ratio (SCR) und eine Verringerung des erosion index (EI) unter Bisphosphonaten
8. Jenny Folkesson, Janet Goldenstein, Julio Carballido-Gamio, Galateia Kazakia, Andrew J. Burghardt, Ana Rodriguez, Roland Krug, Anne E. de Papp, Thomas M. Link, Sharmila Majumdar: Longitudinal evaluation of the effects of alendronate on MRI bone microarchitecture in postmenopausal osteopenic women	- 53 postmenopausale Frauen im Alter von 56 ± 4 Jahren mit T-Score von -1.1 bis -2.5 (Osteopenie) - 26 mit Alendronat-Therapie (70 mg/Wo., 2800 IU Vit.D3 und OsCal (Calciumcarbonat 500 mg)/Tag) ud. 27 Kontrollgruppe (2800 IU Vit.D3 und OsCal (Calciumcarbonat 500 mg)/Tag)	- 3 Messungen pro Pat.- 0, 12, 24 Monate. - Distale Tibia(3T MRT,HR-QCT) distales Radius (3T MRT,DXA, HR-QCT),proximales Femur(DXA und 3T MRT) - 3T MRT; bSSFP-Sequenz - Radius-Scan mit receive quadrature wrist coil;TR=14.4-15.2ms;TE=3.3-3.9ms; Aufl.:	- Signif. Therapieeffekt nach 24 Mon. wurde nur in dist. Tibia gefunden-für app. Tb.N,Tb.Vj, Tb.ChJ,Tb.jSp. ud. Tb.Dj vom BE-FCM und app. Tb.N vom Dual-Threshold-Metho.(p<0.05) -App. BV/TV + Tb.N vom BE-FCM korr. signifikanter als die Thresh.-Parameter mit HR-pQCT ud. BMD (DXA)

Tabelle 17: Inhaltzusammenfassung verschiedener Paper im selben Forschungsgebiet			
Autor, Titel, Jahr	Untersuchungskollektiv	Methode	Ergebnisse
BON-09073(2010); 11;4C		156x156x500 μm^3 ;SZ-10min. -Tibia- und prox. Femur-Scan mit 4-Kanal-Phased array coil - Tibia:TR=16.8-17.8ms;TE=6.5ms Aufl.:156x156x500 μm^3 ;SZ-15min - Femur:TR=11.7ms;TE=4.6ms; Aufl.234x234x1000 μm^3 ;SZ-21min -für alle Bandbreite:122 Hz/Pixel; Flipwinkel:60° -Bildanalyse: Dual-Threshold-Methode und BE-FCM	- Keine Korrelation zw. MRT, DXA im Radius, aber Korr. In der Tibia.
9. Pencheva T, Seifert-Klauss V, Bauer JS, Müller D, Rummeny E, Kiechle M: Analyse der trabekulären Architektur mittels hr-MRT zur Frakturprädiktion (2011)	- 49 kaukasische Frauen im Alter von 62,32 \pm 1,02 Jahren; Davon: - 33 Pat. mit Mamma-Ca, 8 mit Osteoporose, 4 mit Mamma-Ca und Osteoporose und 4 Gesunde Frauen - 25 mit AI-, 6 mit Bisphosph.-Therapie, 8 mit AI- und Bisphosph.- und 10 ohne Therapie	Axiale Aufn. li. Radius (8-Kanal-Spule) mit 3T-MRT Auflösung 170 x 170 x 340 μm^3 T1-gewichtete, 3D-Gradienten-Echo-Sequenz - Schichtdicke 0,34 mm - 98 Schichten - TE = 4 ms, TR = 11,8 ms - Flipwinkel 30°, Bandbreite = 124 Hz/Pixel, Matrix 180 x 300, FOV 6,5 x 6,5 x 1,7 - Scanzeit: 7,2 min Sagittale Aufn. der WS (BWK6-SWK2) (SENSE-Spule) mit 3T-MRT T1-gewichtete Sequenz (FSE) - TE = 14 ms, TR = 500 ms	Bei 8 Pat. osteoporot. WK-Frakt. - 5 mit osteopen., 1 mit normal-em und 2 mit osteoporot. T-Wert - Signif. Korrelation zw. BMD und T-Score (LWS) und WK-Fraktur (p<0,05), keine Korr. für die Radiusparameter - App. BV/TV als bester Radiusparam. bei der WK-Fraktur-Erkennung. - Tr.Sp. und T-Score (Femur re.) am aussagekräftigsten für die AI-Therapie-Effekte. - BMD (Femur re.) und Tr.Nu. am aussagekräftigsten für die Bisphosph.-Therapie-Effekte.

Tabelle 17: Inhaltzusammenfassung verschiedener Paper im selben Forschungsgebiet			
Autor, Titel, Jahr	Untersuchungskollektiv	Methode	Ergebnisse
		<p>T2-gewichtete Sequenz (STIR)</p> <ul style="list-style-type: none">- TE = 80 ms, TR = 2000 ms <p>Für die beiden Sequenzen</p> <ul style="list-style-type: none">- Schichtdicke 3 mm- 5 Schichten- Flipwinkel 30°, Bandbreite = 124 Hz/Pixel, Matrix 180 x 300, FOV 6,5 x 6,5 x 1,7- Scanzeit: 7,2 min <p>DXA der re. ud. li. LWS, li. ud. re. prox. Femur</p>	

5. Anhang

5.1 DVO-Leitlinie 2009 (Kurzfassung)

DVO-LEITLINIE 2009

zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose im Erwachsenenalter

Kitteltaschenversion / Kurzfassung

Langfassung unter www.dv-osteologie.org – Copyright © DVO e.V.



Generelle Osteoporose- und Frakturprophylaxe

1. Muskelkraft, Koordination, Stürze

regelmäßige körperliche Aktivität mit der Zielsetzung, Muskelkraft und Koordination zu fördern (B-D)
Vermeidung von Immobilisation (C)

- bei Alter > 70 Jahre
- jährliche Sturzanamnese (D)

- bei hohem Sturzrisiko
- Ursachen- und Risikoabklärung
- Therapie vermeidbarer Sturzursachen (A-C)

Sicherstellung einer ausreichenden Versorgung mit Vitamin D zur Sturzprävention bei älteren Frauen und Männern (ggf. Substitution mit Vitamin D3 (A), ggf. Therapie mit Alfacalcidol (B))

2. Ernährung, Lebensstil

ausreichende Kalorienzufuhr (BMI >20 kg/m)
Abklärung der Ursache eines Untergewichts (A-D)

Zufuhr von 1000 mg Kalzium täglich mit der Nahrung (D); Nur wenn geringer:
Individuelle Supplementierung mit Kalzium.
Die Gesamtzufuhr von Kalzium sollte aber nicht mehr als 1500 mg täglich betragen (D)

mindestens 30 Minuten täglich Sonnenlichtexposition von Armen und Gesicht zur Bildung von Vitamin D3 (C); Wenn geringer:
Supplementierung mit 800-2000 IE Vitamin D3 oral täglich oder einer äquivalenten Dosis mehrwöchentlich (B)

ausreichende Zufuhr von Vitamin B12 und Folsäure mit der Nahrung (B)

kein Nikotin (A)

3. Medikamentenrevision

Überprüfung von Notwendigkeit und Dosis von Sturz- bzw. Osteoporosebegünstigenden Medikamenten:

- Antiepileptika (C)
- Antidepressiva (C)
- sedierende Medikamente (B)
- Orthostase auslösende Medikamente (B)
- Neuroleptika (D)
- Glitazone bei Frauen (A)
- orale Glukokortikoide (A)
- L-Thyroxin-Therapie:
TSH sollte > 0,3 mU/L sein (B)
mit evtl. Ausnahme bei diff. SD-Ca (D)
- Protonenpumpeninhibitoren bei Langzeiteinnahme (C)

Alle prophylaktischen Maßnahmen wirken rasch. Die Wirkung ist aber nur für die Zeitdauer ihrer Durchführung belegt. Es gibt keinen Beleg für eine persistierende Langzeitwirkung auf Stürze oder Frakturen (B-D).

Anamnestische und klinische Risikofaktoren für osteoporotische Frakturen

Die nachfolgende Tabelle zeigt (jeweils mit „+“ gekennzeichnet) die klinischen Risikofaktoren, bei denen in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht ein 10-Jahres-Frakturrisiko >20% für Wirbelkörperfrakturen und proximale Femurfrakturen vorliegt, bzw. möglich ist oder bei denen sich unmittelbare therapeutische Konsequenzen ergeben (z.B. OP-Indikation beim pHPT). Ab einem Alter von 70 J. bei Frauen und von 80 J. bei Männern ist das Risiko generell >20%.

Frauen Männer	<50 Jahre <60 Jahre	50-60 Jahre 60-70 Jahre	60-70 Jahre 70-80 Jahre
Singuläre Wirbelkörperfraktur 2.-3. Grades (d.h. 25-40% bzw. >40% Höhenminderung)	+ (D)	+ (A)	+ (A)
Multiple Wirbelkörperfrakturen 1.-3. Grades	+ (D)	+ (A)	+ (A)
Orale Glukokortikoide $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent ≥ 3 Monate*	+ (A)	+ (A)	+ (A)
Cushing-Syndrom*	+ (B)	+ (B)	+ (A)
Subklinischer Hyperkortisolismus*	+ (D)	+ (D)	+ (B)
Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT)*	+ (B)	+ (B)	+ (B)
Singuläre Wirbelkörperfraktur 1. Grades (d.h. 20-25% Höhenminderung)	**	**	+ (A)
Orale Glukokortikoide <7,5 mg Prednisolonäquivalent ≥ 3 Monate *		+ (A)	+ (A)
Therapie mit Glitazonen bei Frauen*		+ (D)	+ (A)
Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz		+ (B)	+ (B)
Nichtvertebrale Fraktur(en) nach dem 50. Lebensjahr		**	+ (A)
Therapie mit Aromatasehemmern*		**	+ (A)
Antiandrogene Therapie*		**	+ (A)
Rheumatoide Arthritis		**	+ (A)
Proximale Femurfraktur eines Elternteils			+ (B)
Untergewicht (BMI <20 kg/m ²)*			+ (A)
Nikotinkonsum*			+ (A)
Multiple Stürze*			+ (A)
Immobilität*			+ (A-B)
Epilepsie / Antiepileptika*			+ (A)
Zustand nach B-II-Operation oder Gastrektomie			+ (A)
Diabetes mellitus Typ 1			+ (A)
TSH-Werte <0,3 mU/l*			+ (B)
Sturzbegünstigende Medikamente (Sedativa, Orthostase-verursachende Medikamente, Neuroleptika, Antidepressiva)*			+ (B-D)

* wenn Risiko aktuell bestehend oder vor weniger als 12-24 Monaten beendet, ** Einzelfallentscheidung (siehe Langfassung)

wenn „+“ oder wenn Alter >70 Jahre Frau (A) oder >80 Jahre Mann (A) • Indikation zur Basisdiagnostik gegeben (sofern damit verbundene therapeutische Maßnahmen umgesetzt werden können).

Außerhalb dieser Konstellationen wird, von seltenen Ausnahmen abgesehen, derzeit keine Diagnostik empfohlen (D). Bei einem Beratungsanlass aufgrund der Erbringung technischer Befunde außerhalb der DVO-Empfehlungen in Form von Knochendichtemessverfahren, quantitativem Ultraschall oder Knochenmarkern wird bezüglich der Risikoabschätzung und der evtl. Notwendigkeit der Durchführung einer Basisdiagnostik auf die Langfassung verwiesen.

Basisdiagnostik

1. Anamnese, Klinischer Befund

Aktuelle Beschwerden ● Rückenschmerzen? Funktionsbeeinträchtigungen? Allgemeinzustand?
 Fraktur- und Sturzanamnese, Krankheiten oder Medikamente mit Einfluss auf das Skelett oder auf Stürze?
 Frakturrisiken? Werden alle Maßnahmen der Prophylaxe durchgeführt?
 Untersuchung ● Messen von Körpergröße und -gewicht, Hinweise für sekundäre Osteoporose oder Malignome?
 „Timed-up-and-go“ oder „Chair rising“- in Kombination mit Tandemstand-Test, ggf. geriatrisches Assessment.

2. Osteodensitometrie

DXA-Messung an der LWS (Mittelwert der beurteilbaren Wirbel L1-L4), am Gesamtfemur und am Femurhals (Einzelmessung oder Mittelwert aus Femur links und rechts). Für die Abschätzung des 10-Jahres-Frakturrisikos ist der niedrigste Wert von LWS, Femurhals und Gesamtfemur ausschlaggebend.

Bei multiplen typischen osteoporotischen WK-Frakturen im Röntgen oder frischen peritrochantären Frakturen ist z.B. bei multimorbiden Patienten oder messtechnischen Schwierigkeiten ein Verzicht auf eine Knochendichtemessung vor Therapieeinleitung möglich (A-D).

3. Erfassung von Wirbelkörperfrakturen (bei klinischen Hinweisen für Frakturen)

Röntgenaufnahme der BWS und LWS in zwei Ebenen (A)

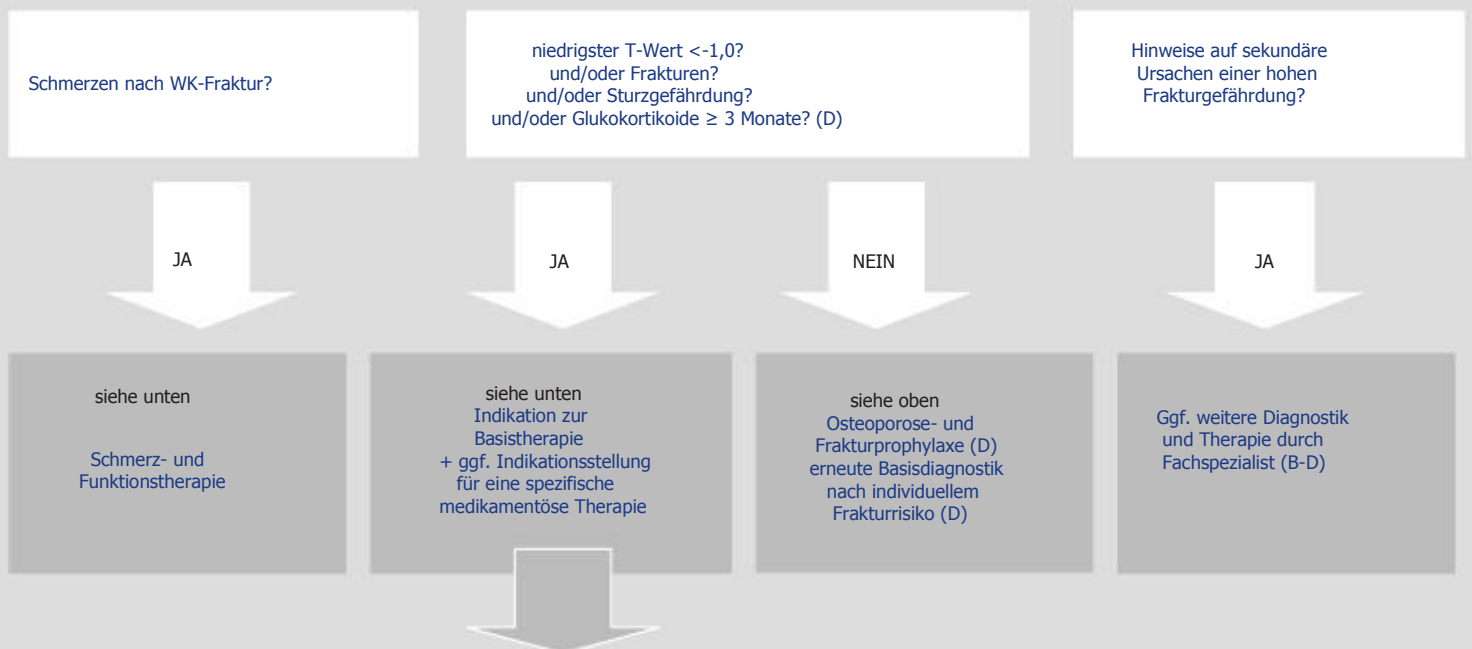
oder vertebrales Frakturassessment mittels DXA (B) (bei niedrigerer Strahlenexposition, aber geringerer Bildqualität)

oder andere aktuelle bildgebende Befunde, die hinreichend über das mit Wirbelkörperfrakturen verbundene erhöhte Risiko Auskunft geben (D).

Cave: Frische Wirbelkörperfrakturen sind in der Frühphase radiologisch oft nicht eindeutig nachweisbar (A).

4. Labor (wenn Frakturen, klinische Hinweise oder T-Wert <-2,0)

Kalzium (B)	Kreatinin-Clearance (z.B. nach Cockcroft-Gault oder MDRD) (C)
Phosphat (D)	Alkalische Phosphatase (AP) (B)
Blutbild (D)	γGT (D)
BSG/CRP (D)	TSH (B)
Eiweiß-Elektrophorese (C)	25-Hydroxy-Vitamin D3 als Einzelfallentscheidung (D)
Testosteron bei Männern fakultativ (B)	Knochenumbau-Marker als Einzelfallentscheidung (D)



Basistherapie

Umsetzung der Empfehlungen zur Prophylaxe einer Osteoporose und von Frakturen (inklusive der Gesamtzufuhr von 1000 mg Kalzium täglich) (A-D) mit folgender Abweichung bei Vitamin D3:

Vitamin D3: 800-2000 IE Vitamin D3 oral tgl. oder eine äquivalente Dosis mehrwöchentlich (C) (Erläuterung zur Therapiespanne siehe Langfassung)

Im Einzelfall: Messung von 25-Hydroxy-Vitamin-D3
 Anzustreben sind 25-Hydroxy-Vitamin D3-Serumkonzentrationen >20 ng/ml / >50 nmol/l (D)

Bei einem primären Hyperparathyreoidismus: individuelle Festlegung der Kalzium- und Vitamin D-Zufuhr (D)

Glukokortikoide: Behandlung der Grunderkrankung mit optimaler Senkung der Krankheitsaktivität mit der geringstmöglichen Glukokortikoiddosis, evtl. durch den zusätzlichen Einsatz von Immunsuppressiva (D)

Bei Frauen bei einer Therapie mit Glitazonen: Therapieumstellung in der Regel empfohlen (D)

Psychosoziale Betreuung nach Stürzen und Frakturen (D)

Indikationen für eine spezifische medikamentöse Therapie

a. Wirbelkörperfrakturen

Singuläre inadäquate Wirbelkörperfraktur 2. oder 3. Grades (25-40% bzw. > 40%) (A) oder multiple inadäquate Wirbelkörperfrakturen 1. bis 3. Grades: Therapie unabhängig vom Lebensalter (A nach 60. (Frau) bzw. 70. (Mann) LJ), wenn gleichzeitig ein T-Wert $\leq -2,0$ vorliegt. Rasche Therapie wichtig, da hohes Risiko für weitere Wirbelkörperfrakturen (C).

b. Therapie bei niedriger Knochendichte in Abhängigkeit von Geschlecht, Lebensalter und weiteren Risikofaktoren*

Lebensalter in Jahren		T-Wert (Nur anwendbar auf DXA-Werte. Die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie ist bei T-Werten $> -2,0$ nicht belegt)				
Frau	Mann	-2,0 bis -2,5	-2,5 bis -3,0	-3,0 bis -3,5	-3,5 bis -4,0	< -4,0
50-60	60-70	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
60-65	70-75	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
65-70	75-80	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
70-75	80-85	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
>75	>85	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

*Anhebung der Therapiegrenze um +0,5-T-Werte bei einem der folgenden Risikofaktoren (d.h. z.B. auf -2,5 statt -3,0), um +1,0 T-Werte bei zwei oder mehr der folgenden Risikofaktoren (d.h. z.B. auf -2,0 statt -3,0) bis maximal T-Wert -2,0

Risikofaktoren, die eine Anhebung der Therapiegrenze bedingen

periphere Fraktur nach dem 50. Lebensjahr (B)	TSH < 0,3 mU/l (falls nicht behebbar) (B)
singuläre Wirbelkörperfraktur 1. Grades (B)	Diabetes mellitus Typ 1 (B)
proximale Femurfraktur eines Elternteils (B)	Rheumatoide Arthritis**
multiple Stürze (B)	B II-Operation / Gastrektomie (B)
Immobilität (B)	Epilepsie (B)
Nikotinkonsum (B)	Hypogonadismus (B) (Serumtestosteron <200 ng/dl)
subklinischer Hyperkortisolismus (C)	antiandrogene Therapie (B)
primärer Hyperparathyreoidismus (konservativ behandelt) (B)	Aromatasehemmertherapie**
Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz (B)	Deutlicher Knochendichteverlust ($\geq 5\%$) am Gesamtfemur über 2 Jahre (B)

** siehe auch Langfassung

c. Glukokortikoide

Orale Glukokortikoide $\geq 7,5$ mg Prednisolon-Äquivalent tgl. für 3 oder mehr Monate (B): Therapie unabhängig vom Lebensalter, wenn gleichzeitig ein T-Wert $\leq -1,5$ vorliegt.

Orale Glukokortikoide < 7,5 mg Prednisolon-Äquivalent tgl. für 3 und mehr Monate (B): Verschiebung der Therapiegrenze der vorstehenden Tabelle um 1,0 T-Wert höher, wenn kein weiterer Risikofaktor vorliegt, um 1,5 T-Werte höher bei einem zusätzlichen Risikofaktor, um 2,0 T-Werte höher bei zwei und mehr zusätzlichen Risikofaktoren bis max. -2,0.

Allgemein gilt:

Absenken der Therapiegrenze um -0,5 bis -1 T-Werte in Abhängigkeit von der klinischen Gesamtsituation möglich (D) (d.h. z.B. auf -3,0 statt -2,5)

Spezifische medikamentöse Therapie

Präparate zur Therapie der postmenopausalen* Osteoporose, deren fraktursenkende Wirkung am besten belegt ist

	Alendronat	Ibandronat	Risedronat	Zoledronat	Östrogene** Tibolon**	Raloxifen	Strontium- ranelat	Teriparatid (PTH 1-34)	PTH 1-84
Verminderung von Wirbelkörperfrakturen	+ (A)	+ (A)	+ (A)	+ (A)	+ (A)	+ (A)	+ (A)	+ (A)	+ (A)
Verminderung von nichtvertebralen Frakturen	+ (A)	+ (B)***	+ (A)	+ (A)	+ (A)	-	+ (A)	+ (B)	-

weitere Osteoporosepräparate siehe Langfassung

*bei prämenopausalen Frauen ist die Indikation zur Off-label-Verordnung gegeben (Bisphosphonate, ev. PTH)

** in der Regel nur, wenn vasomotorische Beschwerden der Haupteinnahmegrund sind

*** in einer Untergruppe von Frauen mit einem T-Wert < -3,0 am Schenkelhals

Zulassung beim Mann (Frakturevidenz): Alendronat (B), Risedronat (B), Zoledronat (C), Teriparatid (C)

Zulassung bei der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose (Frakturevidenz): Alendronat (B), Risedronat (C), Zoledronat (C), Teriparatid (B)

Differenzialtherapie und Kombinationstherapie

Primäre Osteoporose:

Keine sicheren Belege für eine präferentiell fraktursenkende Wirkung oder eine Überlegenheit eines der oben genannten Medikamente (D)
Individuelle Auswahl empfohlen in Abhängigkeit von Neben- und Zusatzwirkungen, Kosten und der Einnahmemodalität (D) (siehe Langfassung)

Glukokortikoid-induzierte Osteoporose:

Teriparatid hat in einer Studie vertebrale Frakturen wirksamer verhindert als Alendronat (B)

Keine Empfehlung für eine Kombinationstherapie mangels Frakturdaten (D)

Therapie von Schmerzen und funktionellen Einschränkungen

1. Akute Wirbelkörperfraktur

schnellstmögliche Mobilisierung zur Vermeidung von Folgekomplikationen (D)

Behandlung der Frakturschmerzen mit Analgetika: WHO-Stufenschema nur begrenzt anwendbar. NSAR (B) - cave: viele Einschränkungen und Kontraindikationen im höheren Lebensalter, Paracetamol (D), Metamizol (D), Opiate (B) - cave: viele Nebenwirkungen, inklusive Erhöhung der Sturzrate (A). Möglichst kurzzeitige Anwendung mit engmaschigen Kontrollen (D).

Ggf. Wirbelsäulen-aufrichtende Orthese (D)

Ggf. stationäre Behandlung (D)

2. Rehabilitation

Ambulante oder stationäre Rehabilitation nach proximaler Femurfraktur (A) und auch nach anderen Frakturen erwägen (D)

3. Kypho- / Vertebroplastie

Klinisch relevante Schmerzlinderung bei frischeren Wirbelkörperfrakturen in offenen Beobachtungsstudien und randomisierten unverbundenen Studien bei nicht ausreichender konservativer Schmerztherapie (C). Aber: Schmerzlinderung einer Scheinoperation ähnlich der einer Vertebroplastie in zwei RCTs (B). Keine Langzeiterfahrungen zu Nutzen/Risiken. Klinische Relevanz möglicher Veränderungen der Biomechanik derzeit nicht belegt. Inkonsistente Datenlage bezüglich einer erhöhten Folgefrakturrate (C).

Fazit: Anwendung bei schmerzhaften Wirbelkörperfrakturen nur nach

1. dokumentiertem konservativen Therapieversuch über 3 Wochen,
2. Berücksichtigung degenerativer Wirbelsäulenveränderungen als Beschwerdeursache,
3. dokumentierter interdisziplinärer gutachterlicher Einzelfalldiskussion.

4. Chronische Schmerzen nach Wirbelkörperfrakturen

Analgetika (B-D), Physiotherapie (D), physikalische Maßnahmen, z.B. Interferenzstromtherapie (B), ggf. Wirbelsäulen-aufrichtende Orthese (B), Einbeziehung biopsychosozialer Faktoren in das Therapiekonzept, insbesondere Depression (C)

Verlaufskontrollen, Therapiedauer

1. Alleinige Basistherapie

Überprüfung der patientenspezifischen Risikofaktoren in individuell festgelegten Intervallen (abhängig von den jeweiligen Risiken und den zu erwartenden Therapiekonsequenzen)

Ausführliche Reevaluation nach 2 Jahren, bei Glukokortikoiddosis $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent/Tag nach 6-12 Monaten (D)
Erfassung von Schmerzen, Funktionalität, Risikofaktoren, Umsetzung der Basismaßnahmen, Gewicht und Größe (D)

Osteodensitometrische Kontrollen in der Regel nicht vor Ablauf von 2 Jahren empfohlen* und sollten an das Risikoprofil adaptiert werden (D)
Bei Befundkonstanz weitere Kontrollen in individuellen, dem Frakturrisiko angemessenen Zeitabständen (D)

* bei Glukokortikoiddosen $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent ggf. auch früher (D)

Bei deutlichem Knochendichteverlust am Gesamtfemur ($\geq 5\%$) über 2 Jahre:
Therapiegrenze für eine spezifische medikamentöse Therapie anheben um 0,5 T-Werte (B)

Laborkontrollen werden bei auffälligen oder grenzwertigen Erstbefunden oder einem begründeten Verdacht auf Änderungen empfohlen (D)

Bei Größenabnahme > 2 cm oder akuten Rückenschmerzen, erneute radiologische Abklärung, zur Klärung, ob Frakturen aufgetreten sind (D)

Fortsetzung der Basistherapie so lange ein hohes Frakturrisiko besteht (D)

2. Basistherapie + spezifische medikamentöse Therapie

Überprüfung von Patienten-spezifischen Risikofaktoren, Schmerzen, Medikamentenverträglichkeit und Compliance alle 3-6 Monate zu Beginn und dann 6-12 monatlich (D)

Ausführliche Reevaluation nach 2 Jahren ggf. mit DXA-Messung. Bei klinischen Hinweisen für eine Erkrankungsprogression (z.B. neuen osteoporotischen Frakturen) sofortige Reevaluation durch geeignete Methoden (z.B. DXA, Labor, Röntgen) (B).

Zur Abschätzung des medikamentösen Therapieerfolgs sind Änderungen der Knochendichtemessungen nur bedingt tauglich. Ein Nichtanstieg der Knochendichte unter einer antiresorptiven Medikation ist kein Hinweis für eine verminderte fraktursenkende Wirkung (B). Umgekehrt ist auch bei Anstiegen der Knochendichte unter einer antiresorptiven Therapie der Ausgangswert der Knochendichte vor Therapiebeginn für die Abschätzung des zukünftigen Frakturrisikos maßgeblich.

Eine Überprüfung der Therapie ist zu erwägen bei:

- deutlichem Abfall der Knochendichte ($\geq 5\%$) unter einer antiresorptiven Therapie (D)
- Auftreten von zwei oder mehr osteoporotischen Frakturen innerhalb von 3 Jahren unter Therapie (D)

Fortsetzung der spezifischen medikamentösen Therapie in Abhängigkeit von der Höhe des Frakturrisikos. Derzeit gibt es keine genügende Evidenz für oder gegen ein Pausieren der spezifischen Therapie nach Ablauf der Zeitdauer, für die in randomisierten Studien eine Fraktursenkung nachgewiesen ist (D).

5.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	3 Tesla Philips Achieva MRT (Philips Medical System) mit der 8-Kanal-Handgelenkspule.....	10
Abbildung 2:	3 Tesla Philips Achieva MRT (Philips Medical System) mit der Wirbelsäulespule (SENSE-Spine).....	10
Abbildung 3:	Der zweite Localizer bei der hr-MRT-Aufnahme vom Radius.....	14
Abbildung 4:	hr-MRT distaler Radius (axial): regelrechte trabekuläre Architektur bei einer 62-jährigen Patientin mit einem T-Score am Femur von -1,8 und keine Frakturen in der Wirbelsäuleaufnahme.....	15
Abbildung 5:	hr-MRT der Wirbelsäule im Bereich von Th4 bis L5 (sagittal): regelrechte Wirbelsäulestruktur, frakturen- und metastasenfrei.....	15
Abbildung 6:	Segmentierung von der trabekulären Region of interesting (ROI) am distalen Radius mit Hilfe von seeded growing algorithm.....	17
Abbildung 6a:	Auswahl vom Seedpoint.....	17
Abbildung 6b:	seeded growing algorithm.....	17
Abbildung 6c:	nach der automatischen Segmentierung in Trabekeln und Knochenmark...17	
Abbildung 7:	Markierung der Kortikalis.....	18
Abbildung 8:	Darstellung der binärisierten Abbildung und der zugehörigen Histogramm, das so genannte Threshold.....	19
Abbildung 9:	Bestimmung des BV/TV-Mittelwertes.....	21
Abbildung 10:	Häufigkeitsverteilung von α in Abhängigkeit der Punktformationen.....	23
Abbildung 11:	Diagramm zur Berechnung von $m_{p(\alpha)}$	24
Abbildung 12:	Klassifikation osteoporotischer Wirbelkörperfrakturen mit dem Spinal Fracture Index (SFI) nach Genant et al.....	25
Abbildung 13:	Verteilung der 49 Patientinnen nach Erkrankungen.....	27
Abbildung 14:	Verteilung der 49 Patientinnen nach der Therapie.....	27
Abbildung 15:	Häufigkeitsverteilung der erfragten Osteoporoserisikofaktoren bei den Patientinnen.....	28
Abbildung 16:	Ergebnisse von der Beurteilung der sagittalen Wirbelsäule-Aufnahmen....	30
Abbildung 17:	hr-MRT vom Radius: regelrechte trabekuläre Struktur.....	36
Abbildung 18:	hr-MRT der BWS und LWS: keine frische Fraktur.....	36
Abbildung 19:	hr-MRT vom Radius: stark gestörte trabekuläre Architektur.....	37
Abbildung 20:	hr-MRT der BWS mit einer BWK 11-Fraktur.....	37

5.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Hr-MRT – Scanparameter bei der Radius- und Wirbelsäuleaufnahme zusammengefasst.....	12
Tabelle 2:	Glättungsausmaß vor der Berechnung von $m_{p(\alpha)}$	25
Tabelle 3:	Mittelwerte der Knochendichtemessung in DXA-Technik bei 47 Patientinnen um den Zeitpunkt der MRT-Untersuchung => Osteopenie...	29
Tabelle 4:	Verteilung der Patientinnen nach dem aktuellen T-Score der LWS um den Zeitpunkt der MRT-Untersuchung.....	29
Tabelle 5:	Die 10-Jahres-Frakturwahrscheinlichkeit bei den 49 Patientinnen, berechnet mit dem FRAX® Algorithmus.....	29
Tabelle 6:	Patientinnen mit Erstdiagnose einer Wirbelkörper im MRT der vorliegenden Studie.....	31
Tabelle 7:	Ergebnisse vom Kolmogorov-Smirnov-Anpassungs-Test, n = 49; (Normalverteilt, wenn $Z < 1$).....	32
Tabelle 8:	Ergebnisse der Bildanalyse vom Radius aller 49 Patientinnen im Alter von $62,32 \pm 1,02$ Jahren.....	32
Tabelle 9:	Mittelwert, Standardabweichung und signifikanter Korrelation der Parameter Alter, Gewicht, Größe, alle BMD's, T-Werte, morphologische Parameter, fraktale Dimension, Frakturrisiko in den Patientengruppen WK-Frakt. (ja/nein), AI-Therapie (ja/nein), Bisphosph.-Therapie (ja/nein). *signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, $p < 0,05$, Mann-Whitney-U-Test.....	34
Tabelle 10:	Ergebnisse der ROC-Analyse; n = 49.....	35
Tabelle 11:	Ergebnisse der Bildanalyse vom Radius bei Kasuistik 1.....	36
Tabelle 12:	Werte der Knochendichtemessung in der DXA-Technik bei Kasuistik 1 => Osteoporose.....	37
Tabelle 13:	Ergebnisse der Bildanalyse vom Radius bei Kasuistik 2.....	37
Tabelle 14:	Werten von der Knochendichtemessung in der DXA-Technik bei Pat. 2 => Osteopenie.....	38
Tabelle 15:	Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Radiusparameter bei Patientinnen mit normalem, osteopenischem und osteoporotischem T-Score	38
Tabelle 16:	Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der Radiusparameter in der vorliegenden und drei anderen wissenschaftlichen Arbeiten bei postmenopausalen, nicht mit Bisphosphonaten und AI -therapierten Frauen mit osteoporotischen Frakturen und gesunden.....	40
Tabelle 17:	Inhaltszusammenfassung verschiedener Paper im selben Forschungsgebiet	49

6. Literaturverzeichnis

1. Atkinson D., Hill D. L., Stoye P. N., Summers P. E. and Keevil S. F. "Automatic correction of motion artifacts in magnetic resonance images using an entropy focus criterion." *IEEE Trans Med Imaging* (1997); 16(6): 903-910
2. Bauer J. S. and Link T. M. "Advances in osteoporosis imaging." *Eur J Radiol* (2009); 71(3): 440-449
3. Boehm H. F., Raeth C., Monetti R. A., Mueller D., Newitt D., Majumdar S., Rummeny E., Morfill G. and Link T. M. "Local 3D scaling properties for the analysis of trabecular bone extracted from high-resolution magnetic resonance imaging of human trabecular bone: comparison with bone mineral density in the prediction of biomechanical strength in vitro." *Invest Radiol* (2003); 38(5): 269-280
4. Burghardt A.J., Issever A.S., Schwartz A.V., Davis K.A., Masharani U., Majumdar S., Link T.M. "High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone microarchitecture in patients with type 2 diabetes mellitus". *J Clin Endocrinol Metab* (2010); 95(11): 5045-55.
5. Cauley, J. A., Thompson, D. E., Ensrud, K. C., Scott, J. C., Black, D. "Risk of mortality following clinical fractures". *Osteoporos Int* (2000); 11(7): 556-61.
6. Chesnut III C. H., Majumdar S., Newitt D. C., Shields A., Van Pelt J., Laschansky E., Azria M., Kriegman A., Olson M., Eriksen E. F. and Mindeholm L. "Effects of salmon calcitonin on trabecular microarchitecture as determined by magnetic resonance imaging: results from the QUEST study." *J Bone Miner Res* (2005); 20(9): 1548-1561
7. D. Weishaupt, Marincek B., Koechli V. D., *Wie funktioniert MRT?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie*, Springer Verlag, Berlin, (2009); 6. Auflage, 172
8. Dutsch Y., „Reproduzierbarkeit der trabekulären Strukturanalyse hochauflösender Magnetresonanztomographie - Bilder des distalen Radius bei 1,5 und 3,0 Tesla“, Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin in der Radiologie der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, (2011)
9. Engelke K. "Quantitative Computertomographie." *Journal für Mineralstoffwechsel* (2002); 9(4): 22-31
10. Folkesson J., Goldenstein J., Carballido-Gamio J., Kazakia G., Burghardt A. J., Rodriguez A., Krug R., de Papp A. E., Link T. M. and Majumdar S. "Longitudinal evaluation of the effects of alendronate on MRI bone microarchitecture in postmenopausal osteopenic women." *Bone* (2011); 48(3): 611-621
11. Genant H. K., Wu C. Y., van Kuijk C. and Nevitt M. C. "Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique." *J Bone Miner Res* (1993); 8(9): 1137-1148

12. Gomberg B. R., Wehrli F. W., Vasilic B., Weening R. H., Saha P. K., Song H. K. and Wright A. C. "Reproducibility and error sources of micro-MRI-based trabecular bone structural parameters of the distal radius and tibia." *Bone* (2004); 35(1): 266-276
13. Greenspan S. L., Perera S., Recker R., Wagner J. M., Greeley P., Gomberg B. R., Seaman P. and Kleerekoper M. "Changes in trabecular microarchitecture in postmenopausal women on bisphosphonate therapy." *Bone* (2010); 46(4): 1006-1010
14. Handels H. "Medizinische Bildverarbeitung; Bildanalyse, Mustererkennung und Visualisierung für die computergestützte ärztliche Diagnostik und Therapie." Vieweg + Teubner Verlag (2009); 2. Auflage
15. Herold G. und Mitarbeiter, Osteoporose. In: „Lehrbuch für Innere Medizin“, Verlag Arzt + Information, Köln (2007); 6. Auflage: 686 - 690
16. "Facts and statistics about osteoporosis and its impact." (Fehler! Hyperlink-Referenz ungültig., (31.05.2011).
17. "FRAX®." (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/?lang=de>), (01.06.2011).
18. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Odén A, Borgström F, Strom O. „Development and use of FRAX® in osteoporosis“. *Osteoporosis International* (2010); 21 Suppl 2: 407-13.
19. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. „FRAX® and its applications to clinical practice“. *Bone* (2009); 44(5): 734-743.
20. Krug R., Burghardt A. J., Majumdar S. and Link T. M. "High-resolution imaging techniques for the assessment of osteoporosis." *Radiol Clin North Am* (2010); 48(3): 601-621
21. Lam S.C., Wald M.J., Rajapakse C.S., Liu Y., Saha P.K., Wehrli F.W. "Performance of the MRI-based virtual bone biopsy in the distal radius: serial reproducibility and reliability of structural and mechanical parameters in women representative of osteoporosis study populations". *Bone* (2011); 49(4): 895-903.
22. Link, T.M., "Osteoporosis imaging: state of the art and advanced imaging". *Radiology* (2012); 263(1): 3-17.
23. Link T.M., Bauer J., Kollstedt A., Stumpf I., Hudelmaier M., Settles M., Majumdar S., Lochmuller E. M. and Eckstein F. "Trabecular bone structure of the distal radius, the calcaneus, and the spine: which site predicts fracture status of the spine best?" *Invest Radiol* (2004); 39(8): 487-497
24. Link T.M., Majumdar S., Augat P., Lin J. C., Newitt D., Lu Y., Lane N. E. and Genant H. K. "In vivo high resolution MRI of the calcaneus: differences in trabecular structure in osteoporosis patients." *J Bone Miner Res* (1998); 13(7): 1175-1182
25. Link T.M., Majumdar S., Grampp S., Guglielmi G., van Kuijk C., Imhof H., Glueer C., Adams J.E., "Imaging of trabecular bone structure in osteoporosis". *Eur Radiol* (1999); 9(9): 1781-8.

26. Link T. M., Vieth V., Langenberg R., Meier N., Lotter A., Newitt D. und Majumdar S. "Structure analysis of high resolution magnetic resonance imaging of the proximal femur: in vitro correlation with biomechanical strength and BMD." *Calcif Tissue Int* (2003); 72(2): 156-65.
27. Link T. M., Vieth V., Matheis J., Newitt D., Lu Y., Rummeny E. J. and Majumdar S. "Bone structure of the distal radius and the calcaneus vs BMD of the spine and proximal femur in the prediction of osteoporotic spine fractures." *Eur Radiol* (2002); 12(2): 401-408
28. Majumdar S. and Genant H. K. "A review of the recent advances in magnetic resonance imaging in the assessment of osteoporosis." *Osteoporos Int* (1995); 5(2): 79-92
29. Majumdar S. and Genant H. K. "Magnetic resonance imaging in osteoporosis." *Eur J Radiol* (1995); 20(3): 193-197
30. Majumdar S., Genant H. K., Grampp S., Newitt D. C., Truong V. H., Lin J. C. and Mathur A. "Correlation of trabecular bone structure with age, bone mineral density, and osteoporotic status: in vivo studies in the distal radius using high resolution magnetic resonance imaging." *J Bone Miner Res* (1997); 12(1): 111-118
31. Majumdar S., Link T. M., Augat P., Lin J. C., Newitt D., Lane N. E. and Genant H. K. "Trabecular bone architecture in the distal radius using magnetic resonance imaging in subjects with fractures of the proximal femur. Magnetic Resonance Science Center and Osteoporosis and Arthritis Research Group." *Osteoporos Int* (1999); 10(3): 231-239
32. Majumdar S., Newitt D., Jergas M., Gies A., Chiu E., Osman D., Keltner J., Keyak J. and Genant H. "Evaluation of technical factors affecting the quantification of trabecular bone structure using magnetic resonance imaging." *Bone* (1995); 17(4): 417-430
33. Mueller D., Link T. M., Monetti R., Bauer J., Boehm H., Seifert-Klauss V., Rummeny E. J., Morfill G. E. and Raeth C. "The 3D-based scaling index algorithm: a new structure measure to analyze trabecular bone architecture in high-resolution MR images in vivo." *Osteoporos Int* (2006); 17(10): 1483-1493
34. Newitt D. C., Majumdar S., van Rietbergen B., von Ingersleben G., Harris S. T., Genant H. K., Chesnut C., Garnero P. and MacDonald B. "In vivo assessment of architecture and micro-finite element analysis derived indices of mechanical properties of trabecular bone in the radius." *Osteoporos Int* (2002); 13(1): 6-17
35. Newitt D. C., van Rietbergen B. and Majumdar S. "Processing and analysis of in vivo high-resolution MR images of trabecular bone for longitudinal studies: reproducibility of structural measures and micro-finite element analysis derived mechanical properties." *Osteoporos Int* (2002); 13(4): 278-287
36. Ouyang X., Selby K., Lang P., Engelke K., Klifa C., Fan B., Zucconi F., Hottya G., Chen M., Majumdar S. and Genant H. K. "High resolution magnetic resonance imaging of the calcaneus: age-related changes in trabecular structure and comparison with dual X-ray absorptiometry measurements." *Calcif Tissue Int* (1997); 60(2): 139-147
37. Parfitt A. M. "Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols and units (summary of proposed system)." *Bone* (1988); 9(1): 67-69

38. Parfitt A. M. "A structural approach to renal bone disease." *J Bone Miner Res* (1998); 13(8): 1213-1220
39. Phan C. M., Matsuura M., Bauer J. S., Dunn T. C., Newitt D., Lochmueller E. M., Eckstein F., Majumdar S. and Link T. M. "Trabecular bone structure of the calcaneus: comparison of MR imaging at 3.0 and 1.5 T with micro-CT as the standard of reference." *Radiology* (2006); 239(2): 488-496.
40. Pritchard J.M., Giangregorio L.M., Atkinson S.A., Beattie K.A., Inglis D., Ioannidis G., Punthakee Z., Adachi J.D., Papaioannou A. "Association of larger holes in the trabecular bone at the distal radius in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus compared to controls". *Arthritis Care Res (Hoboken)*, (2012); 64(1): 83-91.
41. Sarkar S., Mitlak B. H., Wong M., Stock J. L., Black D. M. and Harper K. D. "Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy." *J Bone Miner Res* (2002); 17(1): 1-10
42. Sell C. A., Masi J. N., Burghardt A., Newitt D., Link T. M. and Majumdar S. "Quantification of trabecular bone structure using magnetic resonance imaging at 3 Tesla--calibration studies using microcomputed tomography as a standard of reference." *Calcif Tissue Int* (2005); 76(5): 355-364
43. Song H. K. and Wehrli F. W. "In vivo micro-imaging using alternating navigator echoes with applications to cancellous bone structural analysis." *Magn Reson Med* (1999); 41(5): 947-953
44. Unnanuntana A, Gladnick BP, Donnelly E, Lane JM. „ The assessment of fracture risk „, *The Journal of Bone and Joint Surgery* (2010); 92(3): 743–753
45. Wehrli F. W. "Structural and functional assessment of trabecular and cortical bone by micro magnetic resonance imaging." *J Magn Reson Imaging* (2007); 25(2): 390-409
46. Wehrli F. W., Gomberg B. R., Saha P. K., Song H. K., Hwang S. N. and Snyder P. J. "Digital topological analysis of in vivo magnetic resonance microimages of trabecular bone reveals structural implications of osteoporosis." *J Bone Miner Res* (2001); 16(8): 1520-1531
47. Wehrli F. W., Hwang S. N., Ma J., Song H. K., Ford J. C. and Haddad J. G. "Cancellous bone volume and structure in the forearm: noninvasive assessment with MR microimaging and image processing." *Radiology* (1998); 206(2): 347-357
48. Wehrli F. W., Ladinsky G. A., Jones C., Benito M., Magland J., Vasilic B., Popescu A. M., Zemel B., Cucchiara A. J., Wright A. C., Song H. K., Saha P. K., Peachey H. and Snyder P. J. "In vivo magnetic resonance detects rapid remodeling changes in the topology of the trabecular bone network after menopause and the protective effect of estradiol." *J Bone Miner Res* (2008); 23(5): 730-740
49. "Osteoporose - Wissenswertes rund ums Krankheitsbild." (www.osteoporose.org), (31.05.2011).

7. Zusammenfassung

Osteoporose ist die häufigste metabolische Knochenerkrankung. Sie ist charakterisiert durch eine Verminderung der Knochenmasse und Störungen der trabekulären Knochenmikroarchitektur, die zu einer erhöhten Knochenbrüchigkeit und Frakturrisiko führen. Sie besitzt hohe sozioökonomische Folgen. Ihre Inzidenz wird in den nächsten Jahren mit der steigender Lebenserwartung zunehmen.

Die herkömmliche Knochendichte-Messung (DXA) erlaubt eine grobe Abschätzung des Fraktur-Risikos, aber ein hoher Prozentsatz von Frakturen geschieht bei Frauen ohne meßbare Osteoporose. Eine im Vergleich zur DXA sensitivere Methode ohne Strahlenbelastung für die Patientinnen ist die high-resolution Magnetresonanztomographie (hr-MRT), die Veränderungen der trabekulären Mikroarchitektur des Knochens darstellbar macht. Die Analyse der trabekulären Knochenarchitektur mittels hr-MRT zeigt in experimentellen Studien gute Ergebnisse. In der vorliegenden Doktorarbeit wurde die diagnostische Sensitivität der hr-MRT am distalen Radius eines Hochrisiko-Patientinnenkollektivs mit Mamma-Ca und Osteoporose bezüglich Wirbelkörperfrakturen beurteilt und die hr-MRT- und DXA-Ergebnisse miteinander verglichen. Außerdem sollte der Einfluß einer Bisphosphonat-, sowie einer Aromatasehemmertherapie auf die Strukturparameter des Knochens untersucht werden.

Mittels einer 3,0 Tesla Magnetresonanztomographie (MRT) wurden sagittale Übersichtsbilder der Wirbelsäule, eine T2 gewichtete STIR (Short τ Inversion Recovery) Sequenz zur Frakturdiagnostik und eine T1-FSE (Fast Spin Echo) zur Abgrenzung von Hämangiomen gegenüber knöchernen Metastasen, angefertigt. Mit Hilfe einer 3D-Gradientenechosequenz (Auflösung: $170 \times 170 \times 340 \mu\text{m}^3$) wurden hochauflösende Aufnahmen der trabekulären Architektur des distalen Radius akquiriert. Der gescannte Bereich umfasste eine Länge von 1,7 cm bei einer Messzeit von je 7,2 Minuten. Danach wurden die Radiusbilder ausgewertet und die Strukturparameter berechnet.

In der vorliegenden Studie konnte bei acht Frauen eine Wirbelkörperfraktur erstdiagnostiziert werden. Fünf davon hatten einen osteopenischen T-Score (LWS), eine sogar normale BMD und nur zwei zeigten eine osteoporotische Knochendichte.

Statistisch gesehen zeigten nur die BMD (LWS) mit $p = 0,013$ und der T-Score (LWS) mit $p = 0,012$ einen signifikanten Unterschied bezüglich des Frakturstatus. Ein Zusammenhang ($p < 0,05$) wurde zwischen allen BMD- und T-Werten und der Bisphosphonat- und AI-Einnahme gefunden. Dagegen unterschieden sich die Radiusstrukturparameter ($p > 0,05$) weder mit dem Frakturstatus, noch mit der medikamentösen Therapie signifikant. Das apparente trabekuläre Knochenvolumen (app. BV/TV) zeigte unter den Strukturparametern die besten Ergebnisse bei der Differenzierung zwischen Patientinnen mit und ohne Wirbelkörperfraktur. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den trabekulären Strukturparametern und dem T-Wert gefunden werden.

Trotz der schlechten statistischen Ergebnisse wird das große Potential der hr-MRT in der Visualisierung und Früherkennung von osteoporotischen Knochenmikrostrukturen durch die neudiagnostizierten Wirbelkörperfrakturen verteidigt.

8. Danksagung

Ich möchte einigen Leuten, ohne deren Unterstützung diese Doktorarbeit nicht zu Stande gekommen wäre, ganz herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Frau PD Dr. med. Vanadin Seifert-Klauss, für die freundliche Überlassung des Themas, ihr Vertrauen in meinen Doktorandenfähigkeiten und ihre exzellente Hilfe beim Entstehen der Doktorarbeit.

Ebenso danke ich herzlich meinem Betreuer aus der Radiologie, PD Dr. med. Jan S. Bauer, für die Vermittlung der MRT-Grundlagen, die sorgfältige Anleitung zu den hr-MRT-Untersuchungen und die tolle Betreuung bei der Durchführung der Scans. Er half mir auch bei der statistischen Auswertung.

Die Betreuung und Unterstützung von den beiden waren während der ganzen Doktorarbeit ausgezeichnet und ihr Engagement für ihre Doktoranden ist bewundernswert. Sie nahmen sich Zeit, standen für mich und meine Probleme jeder Zeit zur Verfügung, so wie man es sich bei der Betreuung einer Doktorarbeit nur wünschen kann. Ich bin nicht nur durch ihre Fachkompetenz, sondern auch durch ihre menschliche, offene und hilfsbereite Art geprägt worden. Sie waren zwei richtige Glücks-griffe bei der Durchführung meiner Doktorarbeit.

Danke auch den medizinisch technischen Assistentinnen des 3T-MRT im Neuro-Kopf-Zentrum für ihre Hilfe bei der Durchführung der MRT-Untersuchungen, Herrn Markus Settlers für Hilfe bei der Auswertung der Radiusbilder und Frau Dr. Christine Preibisch für ihre Hilfe bei der Vermittlung der MRT-Termine.

Zu guter Letzt möchte ich meinen Eltern, Rositsa Pencheva und Donyo Penchev, und allen meinen lieben Freunden ein „Dankeschön“ für die Ausdauer, Ruhe und Geduld sagen, womit sie mir stets zur Seite standen und mich immer wieder aufgemuntert haben.