

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinikum rechts der Isar

Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny)

Trabekuläre Struktur- und Knochendichteanalyse des Wirbelkörpers im MDCT und
HR-pQCT in der Osteoporosediagnostik – Korrelation von Strukturparametern und
Knochendichte mit der Bruchlast in vitro

Martin Christoph Gräbeldinger

Abdruck der bei 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. J. St. Bauer

2. Univ.-Prof. Dr. R. von Eisenhart-Rothe

Die Dissertation wurde am 24.10.2014 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.05.2015 angenommen.

1. Einleitung.....	4
2. Zielsetzung und Vorgehen.....	8
3. Hintergrund.....	10
3.1. BMD.....	10
3.2. BMD vs. Versagenslast.....	12
3.3. Knochenstrukturparameter.....	13
4. Material und Methoden.....	18
4.1. Präparate.....	18
4.2. Bildgebung.....	20
4.2.1. MDCT Protokolle zur Bestimmung der BMD mit Thoraxphantom.....	20
4.2.2. Thoraxphantom.....	22
4.2.3. MDCT hochauflösendes Protokoll: Knochenstrukturparameter.....	24
4.2.4. HR-pQCT Goldstandard: Knochenstrukturparameter.....	25
4.3. Knochendichtemessung.....	27
4.3.1. VOI-Platzierung.....	27
4.3.2. Knochendichtemessung mittels qCT.....	29
4.4. Knochenstrukturanalyse.....	29
4.4.1. VOI-Platzierung.....	30
4.4.2. Schwellenwertbildung.....	30
4.4.3. Morphologische Parameter.....	31
4.4.4. Fraktale Dimension.....	33
4.5. Bestimmung der Versagenslast.....	34
4.5.1. Vorbereitung der Präparate.....	34
4.5.2. Versuchsdurchführung.....	36
4.5.3. Normalisierung der Versagenslast.....	39
4.6. Statistische Auswertung.....	39
5. Ergebnisse.....	40
5.1. Explorative Datenanalyse.....	40
5.2. Vergleich der BMD Untersuchungsprotokolle.....	43
5.3. BMD vs. Versagenslast.....	44
5.4. Strukturparameter MDCT vs. HR-pQCT.....	46
5.5. Knochenstrukturparameter vs. Versagenslast.....	47
6. Diskussion.....	50
6.1. Vergleich der BMD Untersuchungsprotokolle.....	51
6.2. BMD vs. Versagenslast.....	54
6.3. Knochenstrukturparameter vs. Versagenslast.....	56
6.4. Einschränkungen.....	59
6.5. Ausblick.....	62
6.6. Schlussfolgerungen.....	63
7. Zusammenfassung / Abstract.....	64
7.1. Deutsch.....	64
7.2. English.....	65
8. Literaturverzeichnis.....	67
9. Anhang.....	75
9.1. Abbildungsverzeichnis.....	75
9.2. Tabellenverzeichnis.....	76
9.3. Danksagung.....	77

2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
app.	apparent, scheinbar
BMD	bone mineral density/ Knochenmineraldichte
BF	bone fraction/ Knochenvolumenfraktion
BV	bone volume/ Knochenvolumen
CT	Computertomographie
DXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry
DXA BMD	mittels DXA bestimmte BMD
FD	fractal dimension/ Fraktale Dimension
FL	failure load/ Bruchlast
FOV	field of view/ im Bild dargestellter Bereich
HR-pQCT	hochauflösende periphere quantitative Computertomographie
HU	Hounsfield Unit(s)/ Hounsfield Einheiten
MRT	Magnetresonanztomographie
MDCT	Multidetektorcomputertomographie
qCT	quantitative Computertomographie
qCT BMD	mittels QCT bestimmter BMD
ROI(s)	region(s) of interest
T	Tesla (Einheit der magnetischen Flussdichte)
TbN	trabecular number/ trabekuläre Anzahl
TbSp	trabecular separation/ trabekulärer Abstand
TbTh	trabecular thickness/ trabekuläre Dicke
Threshold	Grenzwert, Schwellenwert
TV	total volume/ Gesamtvolumen
VOI(s)	volume(s) of interest
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1. Einleitung

Den Archetypus des alten Menschen begleiten seit Gedenken die Zeichen der fortgeschrittenen Osteoporose: eine kleine Statur, ein kurzer Rumpf, ein gebeugter Rücken und ein Gehstock. Schon Herodot (484-425 v. Chr.) stellte die ersten Beobachtungen zu Knochenqualität und -stabilität auf und Hippokrates (460-370 v. Chr.) zählte die Rückenschmerzen zu den Beschwerden des Alters (Appelboom and Body, 1993). Jedoch beruhten Darstellungen der Krankheit Osteoporose, wie zum Beispiel in Form von Ursulas Gouvernante in Vittore Carpaccios „Ankunft der englischen Gesandten“ (Venedig, Academia, 1490-1495) vielmehr auf der minutiösen Beobachtungsgabe als auf pathologischem Verständnis des Künstlers (Dequeker, 1994).

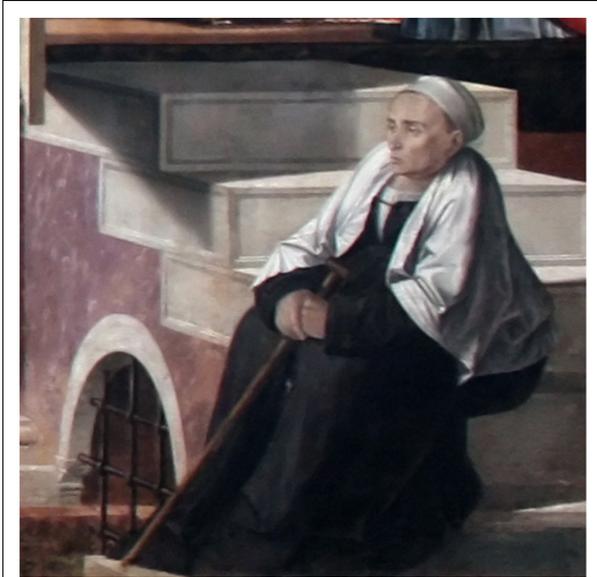


Abbildung 1.1

Darstellung der Krankheit Osteoporose: Ursulas Gouvernante in Vittore Carpaccios „Ankunft der englischen Gesandten“, (Venedig, Academia, 1490-1495)



Erst 1885 legte Pommer den Grundstein für das noch heute gültige Verständnis der senilen Osteoporose, als er diese als „hochgradigste Atrophie“ des Knochens bezeichnete und sie von der damals klinisch deutlich besser bekannten Osteomalazie abgrenzte. Trotz der Omnipräsenz der Osteoporose als Krankheit des alten Menschen entwickelten sich Verständnis und Therapie auch bis weit in das 20. Jahrhundert hinein nur langsam, so dass es rückblickend nicht vermessen erscheint zu behaupten, dass die letzten 60 Jahre mehr medizinischen Fortschritt auf diesem Gebiet hervorgebracht haben, als die 6000 Jahre zuvor. Die bis heute noch gültige Einteilung der Osteoporose geht auf Albright, Reifenstein und Riggs zurück, die im Jahre 1948 die Krankheit nach ihrer Ätiologie in primäre postmenopausale (Typ 1), primäre senile (Typ 2) und sekundäre Osteoporose einteilten (Edward Conrad and Reifenstein, 1948; Riggs et al., 1982): Die primäre postmenopausale Osteoporose entsteht direkt im Zuge der Menopause und des damit einhergehenden endogenen Östrogenmangels bei Frauen. Die primäre senile Osteoporose hingegen tritt auch bei Männern auf und ist Folge altersbedingter Stoffwechselveränderungen, wie zum Beispiel des Knochenumbaus, des Calcium- und Vitamin D Gleichgewichts, der intestinalen Mineralresorption, der renalen Mineralausscheidung und der endogenen Parathormonsekretion.

Beigetragen zum technischen, wissenschaftlichen und therapeutischen Fortschritt im Gebiet der Osteoporose haben sowohl die steigende Prävalenz der Osteoporose im Zuge der Alterszunahme der Bevölkerung in den Industriestaaten, als auch der steigende Kostendruck in den Gesundheitssystemen weltweit. Im Jahre 2009 war in Deutschland in der Altersklasse der über 50 Jährigen jede vierte Frau an Osteoporose erkrankt (gesamt 5,2 Mio. Frauen und 1,1 Mio. Männer) und wiederum über die Hälfte der Betroffenen erlitt innerhalb von vier Jahren mindestens eine Fraktur (Bleibler et al., 2014; Hadji et al., 2013). Die häufigste Komplikation der

Osteoporose, die Knochenfraktur, verursacht neben immensen individuellem Leid für die meist weiblichen Patientinnen direkte Kosten von rund 5,4 Milliarden Euro pro Jahr – Langzeitkosten nicht berücksichtigt (Häussler et al., 2007). Aufgrund der demographischen Entwicklung in Deutschland werden sich bis zum Jahre 2050 die Kosten für Osteoporose assoziierte Frakturen pro Jahr mehr als versechsfachen (Bleibler et al., 2013).

Eine weitere Triebfeder der Osteoporoseforschung ist die Weiterentwicklung der diagnostischen Möglichkeiten. Lange Zeit war es erst möglich den Knochenschwund zu diagnostizieren, wenn es bereits zu einer Fraktur gekommen war, eine gezielte Prävention war somit fast unmöglich. Erst die Entwicklung der nicht-invasiven Bestimmung der Knochenmineraldichte in vivo machte eine gezielte Diagnostik, Einteilung in Risikogruppen und Prävention möglich. Entsprechend klassifizierte die WHO die Krankheit Osteoporose im Jahre 1994 alleinig nach dem Kriterium der Knochenmasse, anhand des sogenannten T-Scores (Kanis et al., 1994). Demnach wird eine negative Abweichung der gemessenen Knochenmineraldichte (BMD) um mehr als zweieinhalb Standardabweichungen ($T\text{-Score} < -2,5$) von der Knochenmineraldichte eines gesunden erwachsenen Menschen als Osteoporose bezeichnet, eine Abweichung um 1 - 2,5 Standardabweichungen ist entsprechend als Osteopenie, die Vorstufe der Osteoporose, definiert. Patienten mit einem T-Score $< -2,5$ haben ein ca. 15-faches, Patienten mit einem T-Score von -1 ein etwa 3-fach größeres Frakturrisiko als die Normalbevölkerung (Delmas, 2000). Jedoch ist der alleinige T-Score zur individuellen Risikoabschätzung unzureichend. Dies zeigte sich in der Rotterdam Studie, in der nur etwa 44% der Frauen und nur 21% der Männer die eine Fraktur erlitten, auch tatsächlich einen T-Score kleiner $-2,5$ aufwiesen (Schuit et al., 2004). Aufgrund dieser Diskrepanz hat die WHO den FRAX Score etabliert. Da dieser neben der Schenkelhals-BMD auch klinisch anamnestische

Parameter wie z.B. Alter, Größe, Geschlecht und Vorerkrankungen berücksichtigt, erlaubt dieser eine deutlich zuverlässiger Abschätzung des 10 Jahres Frakturrisikos (Kanis, 2001).

Durch die Erhöhung des Auflösungsvermögens der bildgebenden Verfahren in der Medizin ist es heute möglich, nicht nur die reine Knochenmasse, sondern auch die dreidimensionale Struktur des Knochens und somit auch die Knochenqualität zu beurteilen. So gewonnene Knochenstrukturparameter werden eventuell in Zukunft noch bestehende Lücken in der individuellen Frakturrisikoabschätzung schließen können und zuverlässigere Ergebnisse liefern.

In diesem Sinne wurde in dieser Studie untersucht in wie weit die klassische BMD und Knochenstrukturparameter im klinischen Alltag bestimmt werden können.

2. Zielsetzung und Vorgehen

Sowohl für Knochenmineraldichte (BMD) als auch für Knochenstrukturparameter ist bekannt, dass Sie statistisch signifikant mit der Versagenslast eines Wirbelkörpers korrelieren, jedoch ist noch weitgehend unerforscht, welche Bildqualität respektive räumliche Auflösung nötig ist, um diese valide bestimmen zu können. Entsprechend hatte diese Studie zwei Ziele: Zum einen zu überprüfen, ob zur Bestimmung der BMD per quantitativer Computertomographie (qCT) neben den Standardprotokollen auch andere, zum Beispiel Niedrigdosis-Protokolle verwendet werden können. Zum anderen herauszufinden in wie weit die räumliche Auflösung eines bereits klinisch in der Routinediagnostik verwendeten Multidetektorcomputertomographens (MDCT) ausreicht, die Versagenslast eines Wirbelkörpers anhand von Knochenstrukturparametern vorherzusagen. Unsere Studie gliedert sich entsprechend in vier Abschnitte:

Vergleich verschiedener Protokolle zur Bestimmung der BMD im MDCT

Durch Variation der Röhrenspannung, der Schichtdicke und des Rekonstruktionsalgorithmus sollten verschiedene Alltagssimulationen und eine mögliche Reduktion der Strahlendosis für den Patienten bei der BMD Messung simuliert werden. Anschließend sollte überprüft werden, welche Auswirkungen diese verschiedenen Untersuchungsprotokolle auf die gemessene BMD haben.

Korrelation der BMD mit der Versagenslast

Die BMD ist wichtiger Parameter in der Osteoporosediagnostik und -therapie und kann auch als prädikativer Parameter zur Risikoabschätzung einer potentiellen Knochenfraktur eingesetzt werden (Cann et al., 1985; Huang et al., 1997; Leslie et al., 2012; Melton et al., 1997; Pressman et al., 2000). Entsprechend sollte die

Korrelation der mit den verschiedenen Protokollen gemessenen BMD und der experimentell bestimmten Versagenslast des Wirbelkörpers in vitro überprüft werden.

Vergleich der Knochenstrukturparameter in MDCT und HR-pQCT

Der derzeitige Goldstandard zur nichtinvasiven Analyse der trabekulären Knochenstruktur ist die hochauflösende periphere quantitative Computertomographie (HR-pQCT; (Engelke et al., 1999; Y. Jiang et al., 2004; Link, 2012)). Zur Evaluation der per MDCT bestimmten Knochenstrukturparameter sollten diese mit den per HR-pQCT bestimmten Parametern verglichen werden.

Korrelation der Knochenstrukturparameter mit der Versagenslast

Wie zuvor auch für die BMD sollte sowohl für die MDCT- als auch die HR-pQCT- Knochenstrukturparameter die Korrelation mit der Versagenslast des Wirbelkörpers ermittelt und anschließend verglichen werden, um deren prädiktiven Wert abschätzen zu können.

3. Hintergrund

3.1. BMD

Die Knochenmineraldichte, häufig abgekürzt als BMD (bone mineral density) ist ein Annäherungsmaß für die vorhandene Knochenmasse. Menschlicher kortikaler Knochen besteht gemessen an der Masse zu 60 % aus dem Knochenmineral Hydroxylapatit, zu 30% aus organischem Gewebe (davon 98% Typ I Kollagen) und 10% aus Wasser (Gong et al., 1964). Da Hydroxylapatit den größten Gewichts- und Volumenanteil des Knochens ausmacht, im Gegensatz zu den organischen Bestandteilen röntgendicht ist und gleichzeitig einfach und sehr genau durch Einäscherung bestimmt werden kann, hat es sich durchgesetzt die Dichte eines Knochens näherungsweise in der Dichte des enthaltenen Hydroxylapatits anzugeben.

Mit der quantitativen Computertomographie (qCT) und Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) stehen aktuell zwei unterschiedliche Verfahren zur klinischen in vivo Bestimmung der Knochenmineraldichte zur Verfügung.

Die Grundprinzipien der DXA sind denen der traditionellen Röntgentechnik mit Strahlenquelle und Röntgenfilm sehr ähnlich. Die aus einer Röntgenröhre emittierte Strahlung projiziert den dreidimensionalen Knochen und die umgebenden Weichteile auf einen digitalen Bildwandler, dort entsteht ein zweidimensionales Abbild des Knochens inklusive Weichteilüberlagerungen. Durch Wiederholung der gleichen Aufnahme mit veränderter Energie der Röntgenstrahlung können anschließend die Weichteilüberlagerungen herausgerechnet und die Knochenmineraldichte aus der Schwächung der Röntgenstrahlung ermittelt werden. Nicht herausgerechnet werden

können jedoch Überlagerungen, die durch degenerative Veränderungen im Gewebe entstehen, wie zum Beispiel bei der Arteriosklerose; in diesem Fall fällt das Ergebnis der Messung falsch hoch aus. Die Bestimmung der Knochenmineraldichte per DXA ist folglich eine zweidimensionale Methode, entsprechend wird strenggenommen nicht die Knochenmineraldichte, sondern die Knochenmineralfächendichte in $[\text{mg}/\text{cm}^2]$ bestimmt (Hansen et al., 1990).

Im Gegensatz dazu ist die BMD Messung per qCT eine dreidimensionale Methode, die es erlaubt die Knochenmineraldichte in frei wählbaren Bereichen des Knochens überlagerungsfrei zu bestimmen und einzelne Knochenkompartimente wie zum Beispiel den trabekulären Knochen selektiv zu beurteilen. Dies ist von großer Bedeutung, da das trabekuläre Kompartiment der deutlich stoffwechselaktivere Bereich ist und sich dort sowohl pathologische als auch therapeutische Veränderungen wahrscheinlich als erstes manifestieren (Black et al., 2003). Die computertomographisch gewonnene Röntgendichte in Hounsfield Einheiten (HU) im Knochen wird anhand eines Referenzphantoms mit bekannten Knochenmineraldichten kreuzkalibriert; so kann die Röntgendichte im untersuchten Knochen in die Knochenmineraldichte in $[\text{mg}/\text{cm}^3]$ umgerechnet werden. Eine Übernahme des DXA Schwellenwertes von -2,5 Standardabweichungen (T-Score) der Knochenmineraldichte des Referenzkollektivs zur Osteoporosediagnostik per qCT ist nicht möglich, da im qCT die Varianz deutlich größer ist und somit bei einem größeren Anteil der Patienten eine Osteoporose diagnostiziert werden würde (Link, 2012). Ein weiterer Nachteil der qCT gegenüber der DXA ist, dass sie auf der Technik der Computertomographie beruht und somit mit einer höheren Strahlenbelastung für den Patienten verbunden ist.

3.2. BMD vs. Versagenslast

Zahlreiche Vorarbeiten (Tabelle 3.1) haben bereits die Korrelation zwischen ermittelter BMD (bone mineral density) und der experimentell bestimmten Versagenslast der menschlichen Wirbelsäule analysiert – mit teils sehr unterschiedlichen Ergebnissen. In der Literatur wurden Korrelationen von $r = 0.28$ bis $r = 0.91$ zwischen per qCT bestimmter BMD und der Versagenslast (F_{\max}) beschrieben. Einer der Gründe für die große Varianz der Ergebnisse ist mit Sicherheit die Heterogenität der Studien. Die Größe der Versuchskollektive variierte stark (zwischen $n=11$ und $n=306$ Proben), die BMD wurde teils per DXA, teils per qCT im ganzen Wirbelkörper oder auch nur im trabekulären Kompartiment des Wirbelkörpers bestimmt und auch die abhängige Variable war nicht immer einheitlich definiert; teils wurde die maximale absolute Kraft (F_{\max}), teils der maximale Druck im Wirbelkörper (σ_{\max}) mit der BMD korreliert. Die Versagenslast wurde in acht Studien am isolierten Wirbelkörper ohne posteriore Elemente (Buckley et al., 2007; Cheng et al., 1997; Ebbesen et al., 1999b; Edmondston et al., 1997; Eriksson et al., 1989; McBroom et al., 1985; Mosekilde, 1989; Singer et al., 1995), in vier Studien am Bewegungssegment ohne posteriore Elemente (Bauer et al., 2004; Eckstein et al., 2004; Lochmüller et al., 2002; Moro et al., 1995) und nur von Brinckman et al. am Bewegungssegment mit posterioren Elementen bestimmt (Brinckmann et al., 1989). Ebenfalls sehr uneinheitlich war die Geschwindigkeit (Loading Rate) mit der die Wirbelkörper belastet wurden, diese schwankte zwischen 0,083 und 6,5 mm pro Sekunde.

Tabelle 3.1
Vorarbeiten DXA sowie qCT BMD vs. ex vivo Versagenslast an der Wirbelsäule
 (erweitert nach Singer et al. und Buckley et al.)

Autor	n	Alter	Probe	Scan Typ	unabh. Variable	abh. Variable(n)	Loading Rate	r
Edmondston et al. 1997	250	29 - 88	isolierter Wirbelkörper	DXA	BMD	F_{max} σ_{max}	0,25 mm/s	0,75 0,53
Brinckmann et al. 1989	98	47 (19-79)	Bewegungssegment inkl. posteriore Elemente	qCT	tBMD	F_{max} σ_{max}	1kN/s	0,82 0,73
				qCT	tBMD x A_{min}	F_{max}		0,62 0,80
Moro et al. 1995	11	48 - 87	Bewegungssegment ohne posteriore Elemente	DXA	BMD	F_{max}	0,1 mm/s	0,83
Eriksson et al. 1989	73	59 - 94	isolierter Wirbelkörper inkl. posteriore Elemente	qCT	tBMD	F_{max}	0,083 mm/s	0,48
				qCT	tBMD x A_{min}	F_{max}		0,74
Singer et al. 1995	306	29 - 89	isolierter Wirbelkörper	qCT	tBMD	F_{max} σ_{max}	0,25 mm/s	0,28 0,71
				qCT	tBMD x A_{min}	F_{max} σ_{max}		0,83 0,54
				DXA	BMD x A_{min}	F_{max} σ_{max}		0,86 0,59
McBroom et al. 1985	40	63 - 99	isolierter Wirbelkörper	qCT	tBMD	F_{max}	0,1 mm/s	0,68
Ebbesen et al. 1999	101	18 - 96	isolierter Wirbelkörper	DXA	BMD	F_{max} σ_{max}	0,083 mm/s	0,91 0,84
				qCT	tBMD	F_{max} σ_{max}		0,78 0,87
Cheng et al. 1997	62	68 ± 16	isolierter Wirbelkörper	DXA	BMD	F_{max} σ_{max}	8 mm/s	0,80 0,63
				qCT	tBMD	F_{max} σ_{max}		0,63 0,71
				qCT	tBMD x A_{min}	F_{max} σ_{max}		0,78 0,63
Mosekilde et al. 1989	30	43 - 95	isolierter Wirbelkörper	qCT	tBMD	F_{max} σ_{max}	0,033 mm/s	0,72 0,55
Lochmüller et al. 2002	126	82 ± 9	Bewegungssegment ohne posteriore Elemente	DXA	BMD	F_{max} σ_{max}	6,5 mm/s	0,80 0,72
				qCT	tBMD	F_{max} σ_{max}		0,67 0,64
				qCT	iBMD	F_{max} σ_{max}		0,78 0,73
Eckstein et al. 2004	39	79 ± 11	Bewegungssegment ohne posteriore Elemente	qCT	tBMD	F_{max}	5 mm/s	0,53
Bauer et al. 2004	20	80 ± 10	Bewegungssegment ohne posteriore Elemente	qCT	tBMD	F_{max}	5 mm/s	0,70
Buckley et al. 2007	77	86 ± 5	isolierter Wirbelkörper	qCT	tBMD	σ_{max}	n/a	0,40
				qCT	iBMD	σ_{max}		0,78

n = Größe des Versuchskollektives

r = Korrelationskoeffizient

qCT = Quantitative Computertomographie

DXA = Dual X-Ray Absorptionmetry

F_{max} = maximale Versagenslast bei axialer Kompression

σ_{max} = maximaler Druck bei axialer Kompression (F_{max} / Fläche des Wirbelkörpers)

A_{min} = minimaler transverser Durchmesser des Wirbelkörpers

BMD = per DXA in anterior-posterior bestimmte Knochenmineralflächendichte

tBMD = trabekuläre Knochenmineraldichte (nur im qCT)

iBMD = integrale Knochenmineraldichte, inkl. Kortikalis und Endplatte (qCT)

3.3. Knochenstrukturparameter

Anhand von Knochenstrukturparametern versucht man den dreidimensionalen und in sich sehr komplexen Aufbau eines Knochens nachzuvollziehen und in einem mathematischen System vereinfacht abzubilden. Traditionell wurden Knochenstrukturparameter in histologischen Knochenschnitten mikroskopisch in vitro bestimmt. Heute stehen zur in vivo Diagnostik - neben der konventionellen Radiographie - DXA, Computertomographie und Magnetresonanztomographie zur Verfügung (Link, 2012; Mosekilde, 1990). Knochenstrukturparameter sind immer von

der Art der Bestimmung sowie der Nachbearbeitung abhängig, repräsentieren nur einen Aspekt der Qualität des Knochens und sollten nie isoliert und ohne Zusammenhang betrachtet werden. Die folgenden Überlegungen beziehen sich auf die Bestimmung der Knochenstrukturparameter mit Hilfe der Computertomographie.

Ein sehr einfacher und leicht anschaulicher Knochenstrukturparameter, der aber besonders im trabekulären Kompartiment des Knochens von großer Relevanz ist, ist zum Beispiel die Knochenvolumenfraktion (Bone Fraction, BF). Diese ist der Quotient aus Knochenvolumen und Gesamtvolumen im untersuchten Areal (Parfitt et al., 1987). Da der trabekuläre Knochen immer Luft- und Knochenmarksräume enthält, ist der Quotient immer kleiner als 1 und kann in manchen Bereichen des Knochens sogar kleiner als 5% sein (Diederichs et al., 2008; Kim et al., 2013; Paternoster et al., 2013). Da die Knochenvolumenfraktion - ebenso wie viele andere Knochenstrukturparameter - erst nach Binarisierung der Bilddaten bestimmt werden kann, ist diese stark abhängig von Partialvolumeneffekten und der Wahl des Schwellenwertes zur Abgrenzung des Knochens vom umgebenden Gewebe. Der natürliche Kontrast zwischen Knochen und Fett bzw. Luft ist jedoch sehr groß, so dass bei einer hohen räumlichen Auflösung von ca. 40 μm die Wahl des Schwellenwertes nur eine untergeordnete Rolle spielt. Solange dieser zwischen der Röntgendichte von Knochen und dem umgebenden Gewebe liegt wird Knochen sicher vom Gewebe unterschieden. Steht jedoch nur eine kleine räumliche Auflösung zur Verfügung, die größer oder gleich der ungefähren Größe von Knochenstrabekeln (50-200 μm) ist, nimmt der Kontrast zwischen Knochen und umgebenden Gewebe aufgrund des Partialvolumeneffektes deutlich ab; an den Übergängen von Knochen zu Gewebe entstehen Pixel, die Bildinformationen sowohl von Knochen als auch von Weichteilgewebe enthalten und entsprechend eine Röntgendichte aufweisen, die zwischen der Röntgendichte von Knochen und der des Weichteilgewebes liegt.

Wählt man nun einen Schwellenwert zu nahe der Röntgendichte des Knochens wird das Volumen des Knochens unterschätzt, respektive überschätzt bei einem Schwellenwert nahe der Röntgendichte von Luft beziehungsweise Fett. Folglich spricht man bei Knochenstrukturparametern die mit niedriger räumlicher Auflösung errechnet wurden von scheinbaren (apparent, app.) Knochenstrukturparametern, da diese aufgrund oben genannter Effekte in der Größenordnung nicht den realen Knochenstrukturparametern entsprechen, jedoch dennoch mit diesen gut korrelieren (Bauer et al., 2004; Diederichs et al., 2008).

Prinzipiell ist es mit allen radiographischen Verfahren möglich Knochenstrukturparameter zu bestimmen, sofern diese ein räumliches Auflösungsvermögen im Bereich der Größe eines Knochenstrabekels (50-200 μm) oder höher aufweisen. Aufgrund der Beschränkung auf zwei Dimensionen fand die klassische 2D-Radiographie trotz ihres Auflösungsvermögens von bis zu $40 \times 40 \mu\text{m}$ lange Zeit nur noch wenig Interesse, jedoch erlebt die DXA zur Knochenstrukturparameterbestimmung derzeit eine Renaissance: Der trabecular bone score (TBS) ist ein Maß der Grauwerttextur und kann zusammen mit der BMD per DXA bestimmt werden (Pothuau et al., 2008). Da der TBS über die BMD hinaus viele weitere Informationen zur Knochenstabilität zu enthalten scheint und gleichzeitig einfach und ohne große Strahlenbelastung bestimmt werden kann, wird dieser derzeit intensiv erforscht und könnte sich in Zukunft zu einem wichtigen Werkzeug zur Frakturrisikoabschätzung entwickeln (Leslie et al., 2014; Silvia et al., 2014).

Von den dreidimensionalen Verfahren ist die hochauflösende periphere quantitative Computertomographie (HR-pQCT) derzeit das Verfahren mit der höchsten Ortsauflösung; An den peripheren Extremitäten kann damit in vivo eine isotrope Auflösung von $82 \mu\text{m}^3$ in der klinischen Routinediagnostik erreicht werden. Die

HR-pQCT weist von allen Verfahren das beste Signal-Rauschverhältnis auf und generiert gleichzeitig mit einer effektiven Strahlendosis von $<3 \mu\text{Sv}$ eine nur sehr geringe Strahlenbelastung für den Patienten, da strahlungsempfindliche Organe nur sehr gering belastet werden (J Deutschmann et al., 2012; Krug et al., 2010; Link, 2012). Jedoch ist die HR-pQCT in vivo auf Messungen am Fuß oder Arm limitiert und bei einer Erhebungszeit von ca. 3 Minuten ist die Technik anfällig für Bewegungsartefakte.

Im Zuge der technischen Weiterentwicklung bieten moderne und klinisch bereits eingesetzte Multidetektorcomputertomographen (MDCT) heute ein Auflösungsvermögen von bis zu $275 \times 275 \times 600 \mu\text{m}$. Bei dieser Auflösung unterliegt die Bestimmung der Knochenstrukturparameter erheblichen Partialvolumeneffekten, aus oben beschriebenen Gründen. Ein großer Vorteil des MDCT gegenüber der HR-pQCT ist jedoch die Möglichkeit auch zentrale, besonders stoffwechselaktive Abschnitte des menschlichen Skeletts wie zum Beispiel den proximalen Femur oder die Wirbelkörper untersuchen zu können. Dort ist nicht nur die Kontrolle eines Therapieeffektes vermutlich am effektivsten, diese sind auch die Regionen mit dem größten Verlust an Lebenserwartung nach einer Fraktur (Black et al., 2003; Graeff et al., 2007). Bei einer 60-jährigen Frau beispielsweise reduziert sich die durchschnittliche Lebenserwartung um zwölf Jahre bei Fraktur des proximalen Femurs und um ca. zwei Jahre bei Fraktur eines Wirbelkörpers (Center et al., 1999). Die Inzidenz der distalen Radiusfraktur hingegen ist zwar deutlich höher, geht aber durchschnittlich mit keiner Reduktion der Lebenserwartung einher (Center et al., 1999).

Jedoch muss auch berücksichtigt werden, dass die Strahlenbelastung der MDCT für den Patienten im Vergleich zu den anderen hier erwähnten Methoden um ein vielfaches höher ist. Wenn im MDCT die nötige räumliche Auflösung erreicht werden

soll, beträgt die effektive Strahlendosis ca. 3 mSv. Im Vergleich beträgt die effektive Strahlendosis bei Strukturanalyse per HR-pQCT 0,003 mSv, bei einer DXA BMD Messung ca. 0,001–0,05-mSv, 0,06–0,3 mSv für die qCT BMD Messung an der Lendenwirbelsäule und ca. 0,02 mSv für eine Standard-Thoraxröntgenaufnahme (Damilakis et al., 2010; Graeff et al., 2007; Griffith and Genant, 2008; Ito et al., 2005; Link, 2012).

Gänzlich ohne Strahlenbelastung für den Patienten ist die Magnetresonanztomographie eine sehr interessante Option zur Analyse der Knochenstruktur. Mit modernen 3 Tesla Geräten lässt sich eine räumliche Auflösung von bis zu $175 \times 175 \times 400 \mu\text{m}$ erzielen. Ähnlich wie im MDCT spielen auch hier Partialvolumeneffekte eine erhebliche Rolle, jedoch korrelieren am proximalen Femur und dem Radius diese apparenten Werte wie die MDCT Strukturparameter gut mit in HR-pQCT oder histologischen Schnitten gemessenen Strukturparametern (Link, 2012; Link et al., 1997; 2003; Majumdar et al., 1998; Phan et al., 2006). Keine Erfahrungswerte existieren bisher für die Analyse des menschlichen Wirbelkörpers in vivo per Magnetresonanztomographie, unter anderem da die Magnetresonanztomographie ebenso wie die HR-pQCT aufgrund einer langen Messdauer von mehreren Minuten stark anfällig für Bewegungsartefakte ist und das sehr niedrige Signal-Rausch-Verhältnis an der Wirbelsäule in vivo eine Knochenstrukturanalyse bisher sehr schwierig macht (Link, 2012).

4. Material und Methoden

4.1. Präparate

Als Untersuchungskollektiv dienten die Wirbelsäulen 27 formalinfixierter humaner Kadaver. Die jeweiligen Spender haben sich vor Ihrem Tod bereiterklärt Ihren Körper der Anatomischen Anstalt der Ludwig-Maximilians-Universität München zu spenden und zugestimmt, dass Ihre Körper nach dem Tod für die Ausbildung von Studierenden und zur Forschung verwendet werden dürfen. Die Spender waren durchschnittlich 80 ± 10 Jahre alt (56-96 Jahre), darunter 15 Frauen und 12 Männer. Die thorakolumbale Wirbelsäule wurde en bloc inklusive Muskelapparat, Bänder und medialem Drittel der Rippen entnommen. Anschließend wurden anhand von CT Aufnahmen (Philips Brilliance iCT256, Philips Healthcare, Eindhoven, Niederlande) von einem erfahrenen Radiologen das zu prüfende Bewegungssegment ausgewählt. Ausschlusskriterien waren Knochenmetastasen, primäre Knochentumore, Vertebro- und Kyphoplastien oder andere stabilisierende Maßnahmen im zu prüfenden Bewegungssegment.

Die so aus dem Bereich BWK 7 bis LWK 3 ausgewählten Wirbelkörper wurden dann als Bewegungssegment, inklusive Bandscheibe und der Hälfte des nächsten inferioren und superioren Wirbelkörpers entnommen (siehe Abbildung 4.1). Die Präparation wurde unter Röntgendurchleuchtung durchgeführt, sowohl um eine präzise Schnittführung als auch die Schonung aller statisch relevanten Strukturen wie z.B. der Facettengelenke zu gewährleisten. Anschließend wurden ebenfalls unter Röntgenkontrolle die dreidimensionale Achse und die Größe des Wirbelkörpers mit vier Metallkanülen markiert, um später eine achsengetreue Kompression bei der Bestimmung der Versagenslast sicherzustellen.

Um Luftartefakte zu vermeiden und eine ausreichende Fixierung sicherzustellen wurden die Wirbelkörper nach der Präparation erneut in Formalinlösung eingelegt, 24 Stunden lang entlüftet und anschließend in Unterdruck in PE-Folie verschweißt. Durch dieses Verfahren konnten die anschließend durchgeführten bildgebenden Verfahren unter konstant bleibender Konservierung und Entlüftung durchgeführt werden; eine Verfälschung der Ergebnisse durch Veränderungen in den Präparaten sollte so minimiert werden.

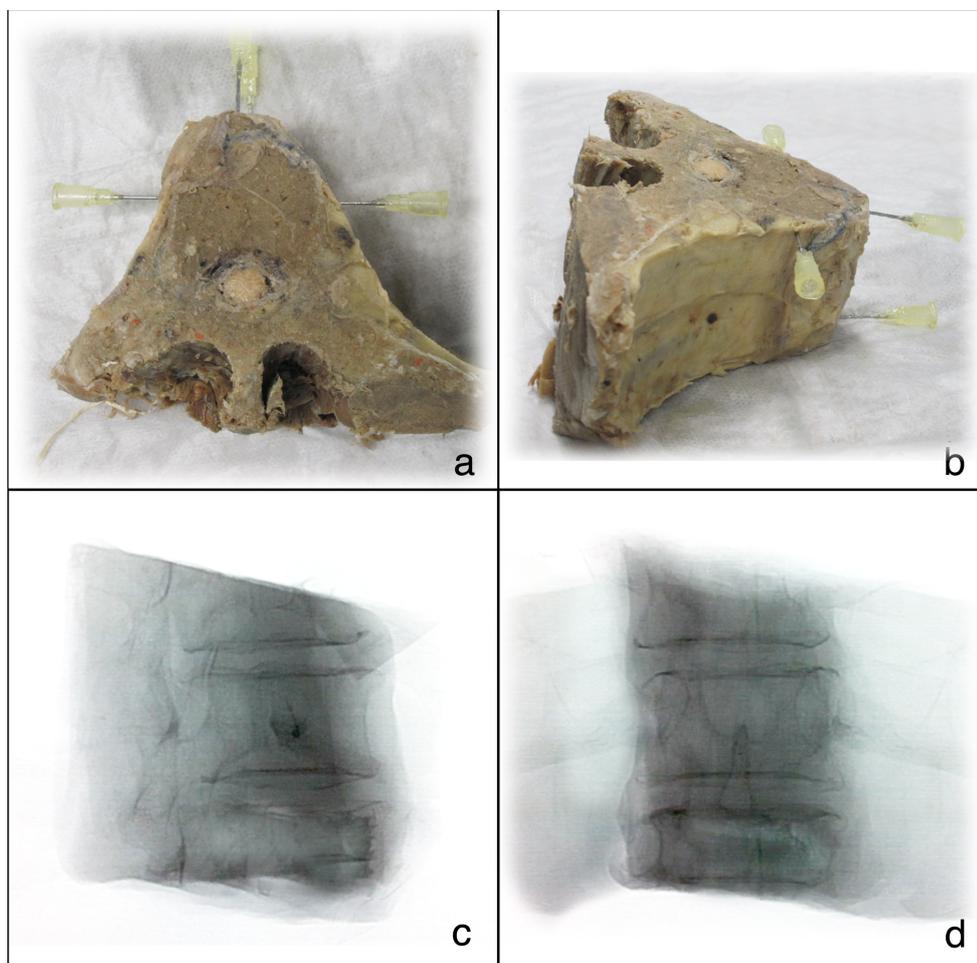


Abbildung 4.1

Beispiel eines Bewegungssegmentes

- a.) Bewegungssegment von kranial mit Markierungskanülen
- b.) Bewegungssegment von lateral oblique
- c.) Röntgenaufnahme des Bewegungssegmentes von lateral
- d.) Röntgenaufnahme des Bewegungssegmentes von anterior-posterior

4.2. Bildgebung

4.2.1. MDCT Protokolle zur Bestimmung der BMD mit Thoraxphantom

Zur Bestimmung der Knochenmineraldichte (BMD) wurden die Präparate in ein die Strukturen des menschlichen Thorax simulierendes Phantom integriert und anschließend mit einem 256-Zeilen Multidetektorcomputertomographen (Brilliance iCT256, Philips Healthcare, Eindhoven, Niederlande) gescannt. Der Bildausschnitt (FOV, field of view) war 160 mm groß, die Bildmatrix betrug 512x512 Pixel, entsprechend ergab sich eine Pixelgröße von 0,316 x 0,316 mm. Von einem Standard BMD Protokoll (120kV, 50mAs, 2,5mm; Kernel B) ausgehend wurden Schichtdicke, Röhrenspannung, Röhrenstrom und Rekonstruktionskernel variiert. Insgesamt haben wir 6 verschiedene Protokolle untersucht (siehe Tabelle 4.1 und Abbildung 4.2): Zur Strahlungs dosisreduktion haben wir je die Röhrenspannung von 120 kV auf 100 kV und 80 kV reduziert. Zudem haben wir ein Standardprotokoll zur Routinediagnostik des Abdomens (Abdomen 5.0 WT; 120kV, 190mAs, 5mm; Kernel C) untersucht, der verwendete Rekonstruktionskernel C ist für die Darstellung von Weichteilen optimiert. Aus den Rohdaten des Protokolls Abdomen 5.0 WT wurde eine weitere Rekonstruktion erstellt: Mit dem Kernel YB und einer interpolierten Schichtdicke von 0,67mm rekonstruiert ist Abdomen 0.6 KF eine zur Darstellung des Knochens optimiertes Protokoll.

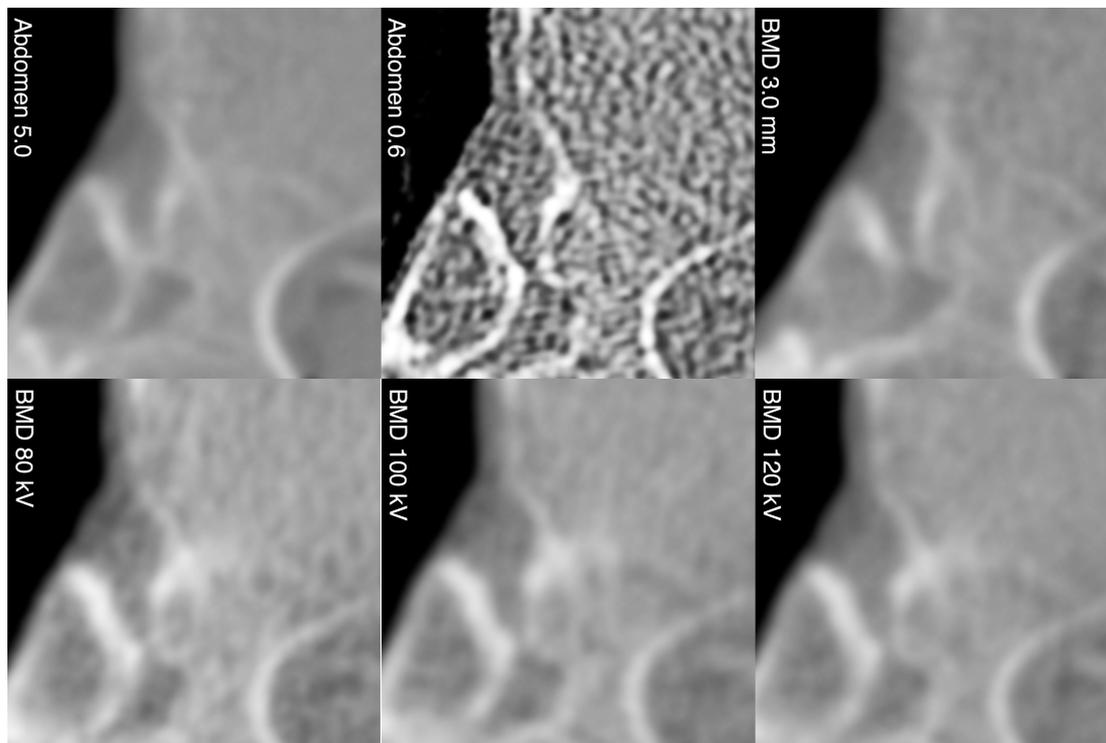
Zur Berechnung der Knochenmineraldichte wurde ein Festkörperphantom (Mindways Osteoporosis Phantom, San Francisco, CA, USA) mit fünf unterschiedlichen Konzentrationen an Hydroxylapatit unter jedem zu scannenden Präparat platziert.

Tabelle 4.1

Die Untersuchungsprotokolle im Überblick

Protokoll	Scan Mode	mAs	kV	Schichtdicke [mm]	CTDI [mGy]	Phantom	Kernel
Abdomen 5.0 WT	Helical	190	120	5	12,6	ja	C
Abdomen 0.6 KF	Helical	190	120	0,67*	12,6	ja	YB
BMD 3,0 mm	Helical	50	100	3	2,0	ja	B
BMD 100 kV	Stationary	50	100	2,5	1,9	ja	B
BMD 120 kV	Stationary	50	120	2,5	3,1	ja	B
BMD 80 kV	Stationary	50	80	2,5	0,9	ja	B

mAs = Röhrenstrom in [mAs], kV = Röhrenspannung in [kV], CTDI = Computed Tomography Dose Index (Maß der Strahlendosis) in [mGy], Phantom = Untersuchung mit Thoraxphantom (ja/nein), Kernel = verwendeter Rekonstruktionskernel

**Abbildung 4.2**

Die Verschiedenen BMD Protokolle im Vergleich: Detailaufnahmen eines Wirbelkörpers.

4.2.2. Thoraxphantom

In vivo ist die menschliche Wirbelsäule von diversen komplexen Strukturen, Weichteilen und Knochen umgeben, die die Bildqualität beeinflussen, aber an den verwendeten Präparaten nicht mehr vorhanden waren. Da diese Strukturen aber einen entscheidenden Einfluss auf das Signal-Rausch-Verhältnis und Bildartefakte haben, wurden mit einem speziell zu diesem Zweck angefertigten Thoraxphantom folgende hierfür relevanten Strukturen nachgebildet: Herz, mit blutgefüllten Herzkammern und Aorta; Lunge, Thorax mit Rippen, Muskeln, subkutanem Fett und Haut (Abbildung 4.3).

Das Phantom wurde aus zwei selbsthärtenden Knetmassen geformt und anschließend eine Woche lang bei Raumtemperatur ausgehärtet. Die zwei verwendeten Knetmassen Fimo air und Fimo basic (STAEDTLER Mars GmbH & Co. KG, Nürnberg, Deutschland) haben nach dem Aushärten eine Röntgendichte von -589 ± 73 respektive 803 ± 27 Hounsfield Einheiten (HU). Für die für das Phantom relevante Röntgendichte zwischen Fett (ca. -100 HU) und Knochen (ca. 400 HU) konnte von einem annähernd linearen Zusammenhang zwischen Mischungsverhältnis und Röntgendichte ausgegangen werden, sodass das Phantom nach der Eichkurve (Abbildung 4.4) angefertigt werden konnte. Für das Lungenparenchym wurde Styropor mit einer Röntgendichte von ca. -900 HU verwendet.

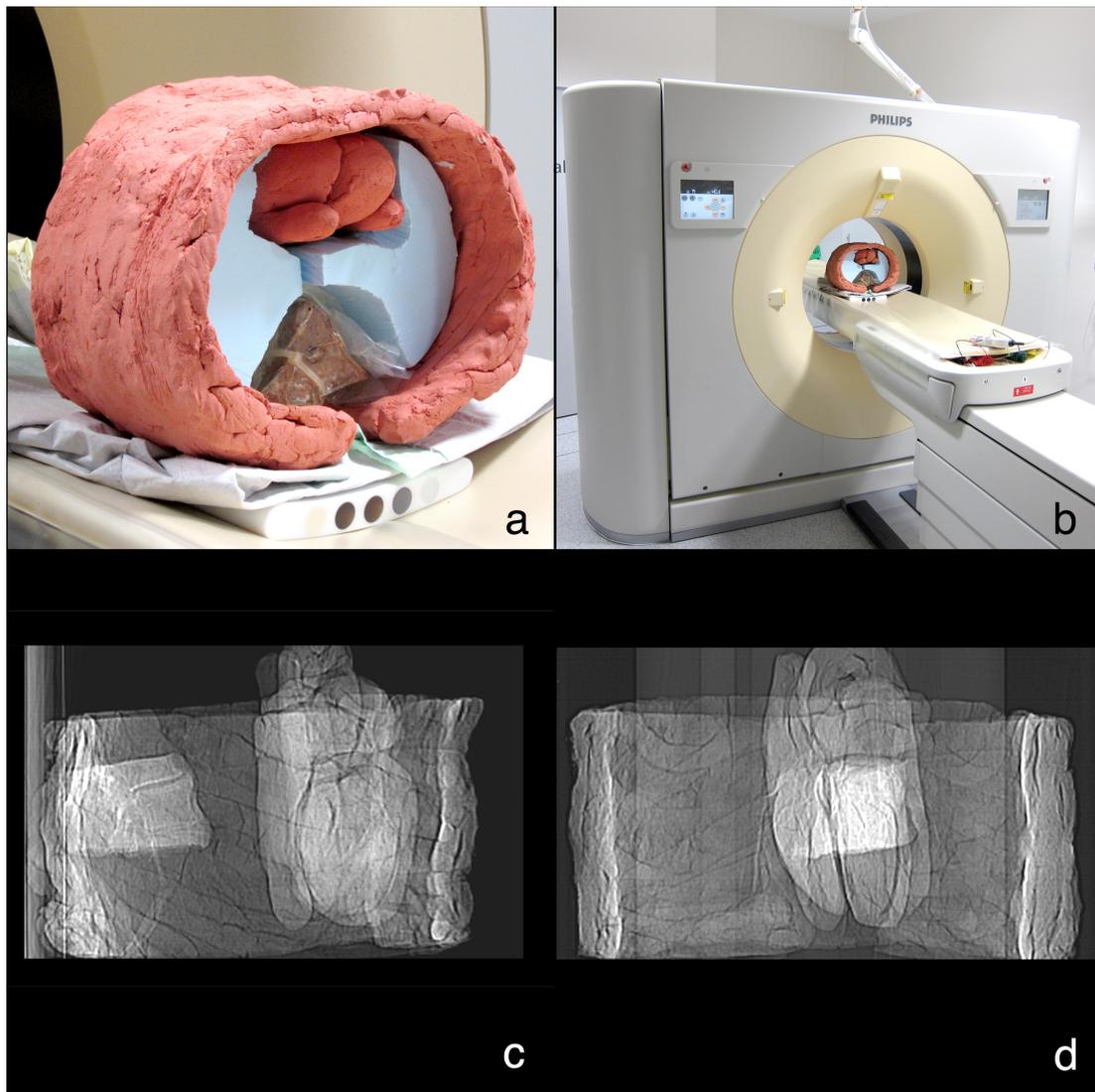
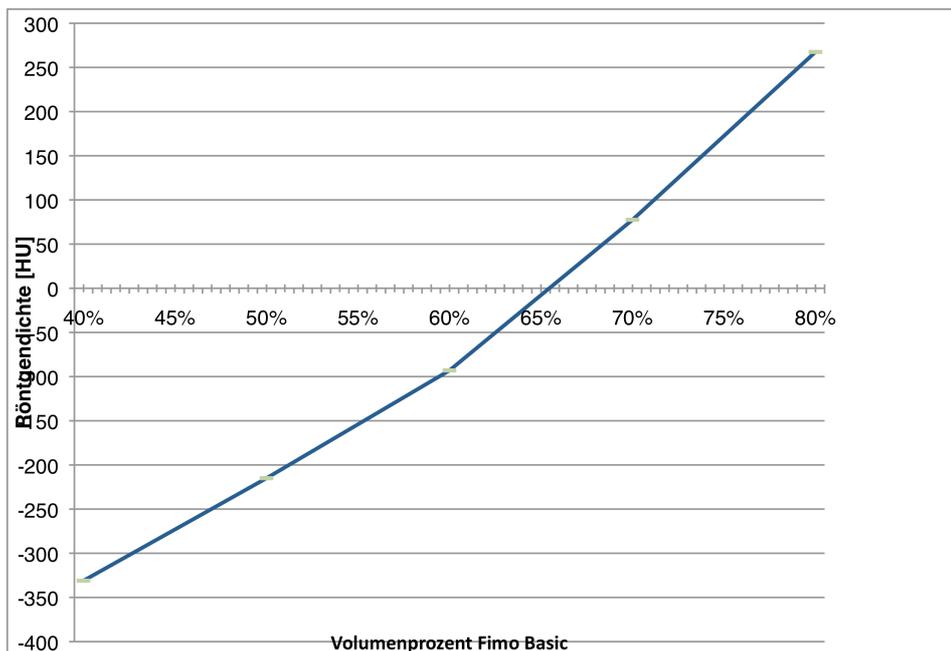


Abbildung 4.3
Das Thoraxphantom

- a.) Wirbelkörper eingebettet in Thoraxphantom mit Herz, Lungenflügel und Thoraxwand
- b.) Wirbelkörper und Thoraxphantom in Philips Brilliance iCT 256
- c.) Röntgenaufnahme des Thoraxphantoms mit Wirbelkörper von lateral
- d.) Röntgenaufnahme des Thoraxphantoms mit Wirbelkörper von anterior-posterior

**Abbildung 4.4**

Kalibrierungskurve für Thoraxphantom

Im für unser Thoraxphantom relevanten Bereich zwischen -100 Hounsfield Einheiten (HU) und +400 HU bestand ein annähernd linearer Zusammenhang für das Mischungsverhältnis der Knetmassen in Volumenprozent und der gemessenen Röntgendichte in [HU].

4.2.3. MDCT hochauflösendes Protokoll: Knochenstrukturparameter

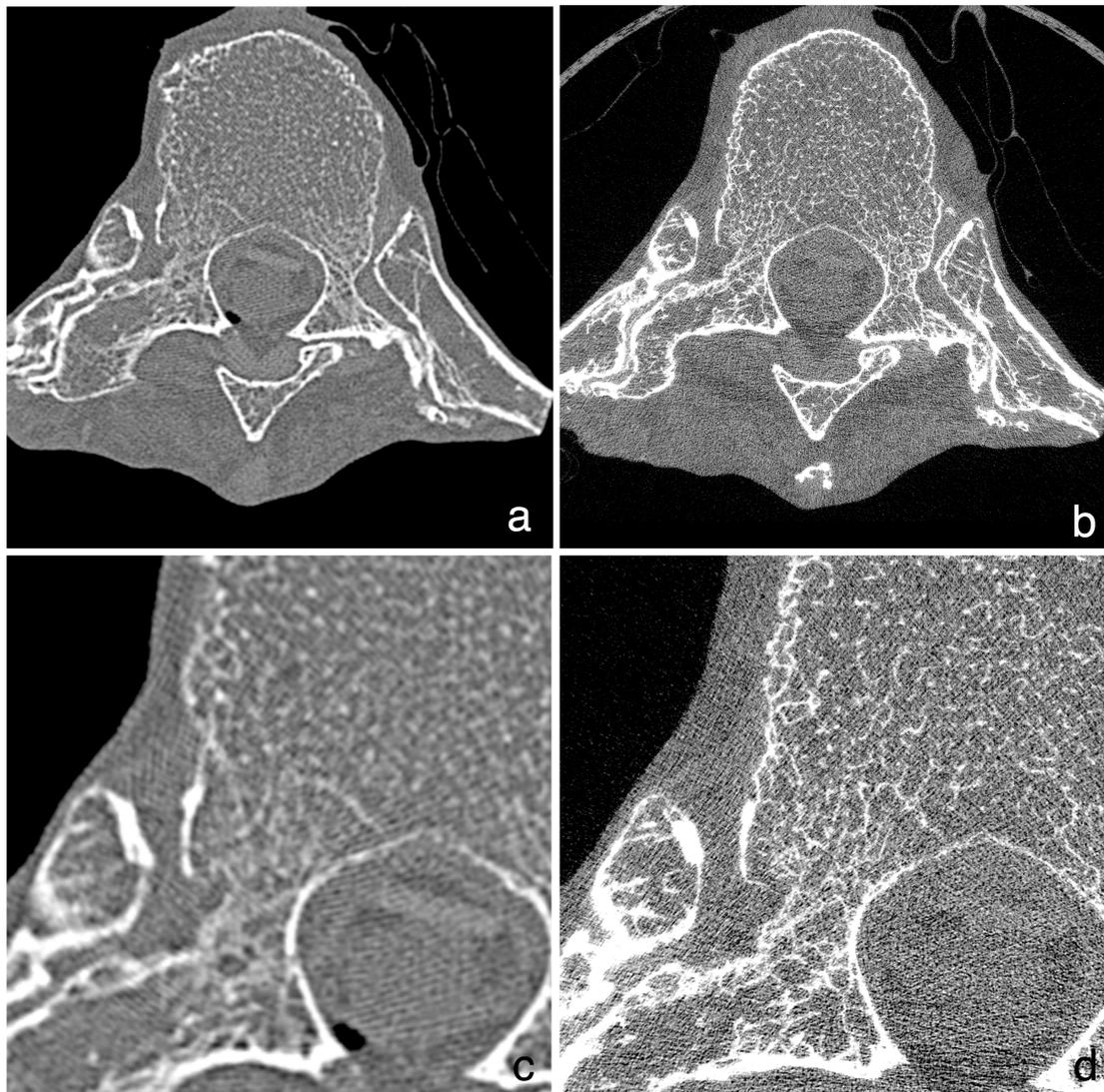
Zur Akquise der Bilddaten zur Berechnung der Knochenstrukturparameter wurden die Präparate erneut mit dem selben 256-Zeilen Multidetektorcomputertomographen Philips Brilliance iCT256 (Philips Healthcare, Eindhoven, Niederlande) mit einer Schichtdicke von 0,67 mm und einer Pixelgröße von 0,146 x 0,146 mm gescannt. Röhrenspannung und Röhrenstrom lagen bei 120 kV respektive 582 mAs. Die Bildmatrix betrug 1024x1024 Pixel, das FOV („field of view“) war 150 mm groß. Ein Thoraxphantom wurde nicht verwendet. Die gewonnenen Daten wurden mit dem hochauflösenden Knochenkernel YE 50% überlappend mit einem Schicht zu Schicht Abstand von 0,3mm rekonstruiert. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine überlappende Rekonstruktion Knochenstrukturinformationen signifikant erhöhen

kann (Gavrielides et al., 2012; Ohno et al., 2012; Prokop, 2003). Zur Berechnung der Knochenmineraldichte wurde ein Festkörperphantom (Mindways Osteoporosis Phantom, San Francisco, CA, USA) mit fünf unterschiedlichen Konzentrationen an Hydroxylapatit unter jedem zu scannenden Präparat platziert.

4.2.4. HR-pQCT Goldstandard: Knochenstrukturparameter

Als Goldstandard für die spätere trabekuläre Strukturanalyse dienen die Aufnahmen einer hochauflösenden peripheren quantitativen Computertomographie (HR-pQCT; XtremeCT, Scanco Medical AG, Brüttsellen, Schweiz). Ein Standardprotokoll mit einer Röhrenspannung von 60kV und einem Röhrenstrom von 180 mAs wurde verwendet. Bei einer Bildmatrix von 2048 x 2048 konnte mit einer isotropen Voxelgröße von $41 \mu\text{m}^3$ eine sehr hohe räumliche Auflösung erreicht werden (Vergleich der räumlichen Auflösung von MDCT und HR-pQCT in Abbildung 4.5). Die Intensitätswerte der HR-pQCT Bilder wurden anhand eines Referenzphantoms kalibriert.

Das verwendete XtremeCT eignet sich zur Untersuchung der Wirbelsäule jedoch nur in vitro, da die relativ kleine Gantryöffnung des XtremeCT den maximalen Durchmesser des zu untersuchenden Objekts auf 126 mm limitiert (Deutschmann et al., 2012).

**Abbildung 4.5**

Vergleich MDCT hochauflösendes Protokoll und HR-pQCT

- a.) Wirbelkörper in MDCT mit hochauflösendem Protokoll
- b.) Der gleiche Ausschnitt des selben Wirbels im HR-pQCT
- c.) Detail: MDCT mit hochauflösendem Protokoll
- d.) Detail: HR-pQCT

4.3. Knochendichtemessung

Bildnachbearbeitung, „volume of interest“ (VOI) Platzierung, Knochendichtemessung und Texturanalyse wurden mit Hilfe einer zu diesem Zweck selbst programmierten Software basierend auf IDL (Interactive Data Language, Research Systems, Boulder, CO, USA) durchgeführt.

4.3.1. VOI-Platzierung

Zur Knochenmineraldichtemessung mittels qCT wurde eine elliptische ROI (Region of Interest) in die Mitte der Spongiosa des Wirbelkörpers gelegt. Dabei wurde die Ellipse so groß wie möglich, aber so klein wie nötig gewählt, um nur Knochen der Spongiosa und nicht der Kortikalis des Wirbelkörpers einzuschließen (Mindestabstand zur Kortikalis: 1 mm). Außerdem wurde auch der posteriore Bereich der Spongiosa mit darin enthaltenem Venenplexus großzügig ausgespart, um eine Verfälschung der Ergebnisse durch dort befindliche großkalibrige Gefäße zu vermeiden (siehe Abbildung 4.5).

Zur Kalibrierung der Knochenmineraldichte wurden zusätzlich zwei weitere kreisförmige ROI jeweils in die Fettphase und in die Knochenphase des mit untersuchten Referenzphantoms positioniert.

Standardgemäß wird die Knochendichte in einem 10 mm dicken Segment der lumbalen Wirbelsäule gemessen. Da in die Untersuchung auch thorakale Wirbelkörper eingeschlossen wurden und diese physiologischer Weise deutlich kleiner als lumbale Wirbelkörper sind, war eine Messung eines Segments von 10mm nicht immer möglich, sodass wir die Knochendichtemessung einheitlich auf eine Dicke von ca. 5 mm beschränkt haben: So wurde die ROI bei den Protokollen BMD 120 kV, BMD 100 kV, BMD 80 kV auf 2 Schichten und bei dem Protokoll

Abdomen 0,6 KF auf 5 Schichten erweitert. So entstand ein in der Spongiosa liegendes Volume of Interest (VOI), das anschließend analysiert werden konnte (siehe Tabelle 4.2).

Tabelle 4.2

Volume of Interest (VOI) zur Messung der BMD

Protokoll	Schichtdicke	Anzahl Schichten für VOI	Dicke des VOI
Abdomen 5.0 WT	5 mm	1	5,0 mm
Abdomen 0.6 KF	0,67 mm	5	3,4 mm
BMD 3,0 mm	3 mm	1	3,0 mm
BMD 100 kV	2,5 mm	2	5,0 mm
BMD 120 kV	2,5 mm	2	5,0 mm
BMD 80 kV	2,5 mm	2	5,0 mm

Für die Protokolle zur Bestimmung der Knochenmineraldichte (BMD) sind angegeben je Schichtdicke, Anzahl der verwendeten Schichten und die daraus resultierende Dicke des Volume of Interest (VOI)

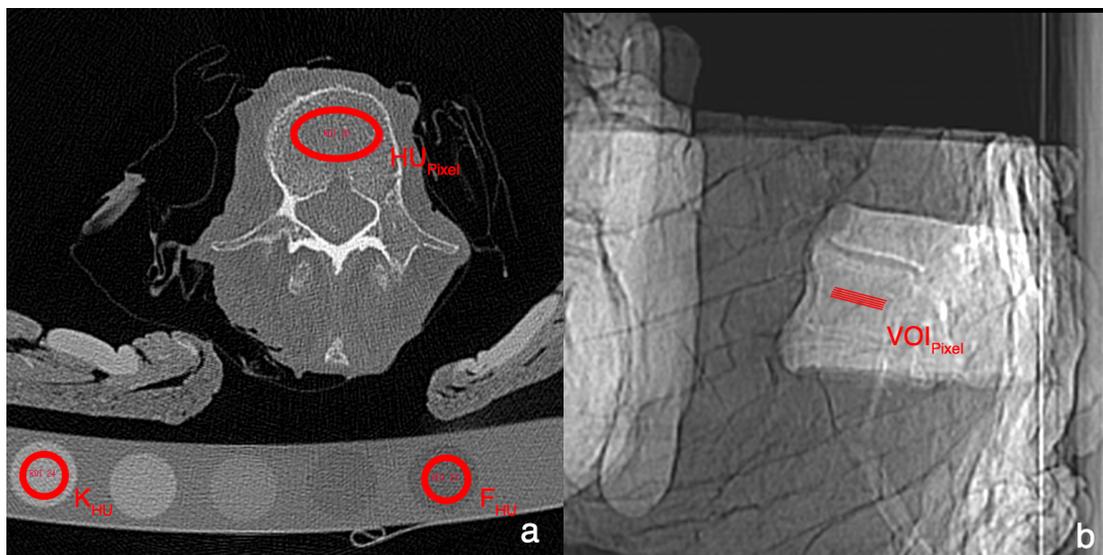


Abbildung 4.6

Platzierung der drei ROI zur BMD Bestimmung

- Im Transversalschnitt: Je eine Region of Interest (ROI) im trabekulären Kompartiment (HU_{Pixel}), in der Knochenphase (K_{HU}) und in der Fettphase (F_{HU}) des Kalibrierungsphantoms
- Von lateral oblique: Das daraus resultierende Volume of interest (VOI_{Pixel})

4.3.2. Knochendichtemessung mittels qCT

Von jedem VOI wurde nun für jedes Protokoll die Knochenmineraldichte (BMD) in mg/cm^3 Hydroxylapatit anhand der Daten der Quantitativen Computertomographie (qCT) errechnet. Hierzu wird jedem Pixel mit zugehörigem Grauwert in Hounsfield Einheiten (HU_{Pixel}) anhand der Gleichung 1 eine Knochenmineraldichte in mg/cm^3 Hydroxylapatit (BMD_{Pixel}) zugeordnet.

$$BMD_{\text{Pixel}} = \frac{K_{\text{HAP}} - F_{\text{HAP}}}{K_{\text{HU}} - F_{\text{HU}}} (HU_{\text{Pixel}} - F_{\text{HU}}) + F_{\text{HAP}} \quad (\text{Gleichung 1})$$

K_{HU} ist der Grauwert in Hounsfield Einheiten der Knochenphase des mituntersuchten Referenzphantoms, F_{HU} entsprechend die Fettphase des Referenzphantoms in HU. Die Knochenmineraldichte der Knochenphase (K_{HAP}) beziehungsweise der Fettphase (F_{HAP}) des Referenzphantoms wurde mit $375,8 \text{ g}/\text{cm}^3$ respektive $-51,8 \text{ g}/\text{cm}^3$ Hydroxylapatit vom Hersteller angegeben. Pixel mit einer Röntgendichte kleiner als Wasser (wie z.B. Fett) werden per Konvention fiktive negative Hydroxalapatitkonzentrationen zugeordnet, um eine lineare Beziehung zwischen BMD_{Pixel} und HU_{Pixel} annehmen zu können. Diese Methode wurde bereits von Bauer et al. beschrieben und erfolgreich angewendet (Bauer et al., 2006).

4.4. Knochenstrukturanalyse

In einem Subsample von vierzehn Wirbelkörper (11 Frauen, 3 Männer; Alter: 83 ± 10 Jahre) wurde für die Bilddaten der HR-pQCT und der hochauflösenden MDCT zusätzlich zur BMD Knochenstrukturparameter (Histomorphometrie und

Texturparameter) berechnet. und anschließend mit der biomechanischen Versagenslast der Wirbelkörper korreliert.

4.4.1. VOI-Platzierung

Nach den gleichen Kriterien wie zuvor bei der Definition des Volume of Interest (VOI) zur Bestimmung der BMD (siehe 4.3.1) wurde auch das VOI zur Bestimmung der morphologischen Parameter definiert. Jedoch wurde hier die Dicke des VOI auf insgesamt 150 Schichten (6,15 mm gesamt) im HR-pQCT und entsprechend 20 Schichten (6,0 mm gesamt) im MDCT gleichmäßig axial nach kranial und kaudal vergrößert.

4.4.2. Schwellenwertbildung

Voraussetzung zur rechnerischen Bestimmung der morphologischen Parameter ist die Binarisierung, also eine Zuordnung jedes einzelnen Pixels entweder zu Knochen oder Mark. Der Grauwert eines jeden Pixels gibt die Röntgendichte in Hounsfield Einheiten des von dem jeweiligen Pixel repräsentierten Volumens an. Soll nun jeder Pixel in Knochen oder Mark eingeteilt werden, führt man einen Schwellenwert (Threshold) ein, anhand dessen entschieden wird, ob der Pixel als Knochen oder Mark gewertet wird (Dougherty and Henebry, 2002; Ito et al., 2005; Link et al., 1998b; Majumdar et al., 1997; 1995; Ouyang et al., 1997). Dieser Schwellenwert der Knochendichte kann prinzipiell frei in den Grenzen zwischen der Knochendichte von Knochenmark (etwa 0 g/cm^3 Hydroxylapatit) und der durchschnittlichen Knochendichte von Knochen (etwa 500 g/cm^3 Hydroxylapatit) gewählt werden. Ist die errechnete Knochendichte eines Pixels größer als der Schwellenwert, wird er entsprechend als Knochen, respektive wenn kleiner als Knochenmark gewertet. Der Schwellenwert kann sowohl nur für einen bestimmten Bereich definiert werden (ein sogenannter local threshold) oder für die gesamte Aufnahme, beziehungsweise das

ganze Kollektiv gelten (global threshold). In Anlehnung an die erfolgreiche Anwendung eines globalen thresholds bei Bauer et al. und Baum et al. wurde auch hier ein für das ganze Kollektiv geltender Schwellenwert von 200 g/cm^3 Hydroxylapatit angewendet (Bauer et al., 2004 und 2006; Baum et al., 2010).

Die Definition des Schwellenwertes ist für das Resultat von großer Bedeutung: Wählt man den Schwellenwert zu groß, wird das Knochenvolumen aufgrund des Partialvolumeneffektes als falsch niedrig angenommen, wählt man ihn zu klein, wird das Knochenvolumen überschätzt. Zudem muss berücksichtigt werden, dass der Partialvolumeneffekt aufgrund der niedrigeren Auflösung im MDCT deutlich größere Relevanz hat als bei der HR-pQCT mit sehr hoher räumlicher Auflösung.

Um den Schwellenwert auf die Bilder anwenden zu können, musste der Schwellenwert von mg/cm^3 Hydroxylapatit (THR_{HAP}) in die in den Bildern vorliegenden Hounsfield Einheiten umgerechnet werden. Dazu wurde in Gleichung 1 $\text{BMD}_{\text{Pixel}}$ durch THR_{HAP} und HU_{Pixel} durch THR_{HU} ersetzt und anschließend nach THR_{HU} aufgelöst.

$$\text{THR}_{\text{HU}} = \frac{K_{\text{HU}} - F_{\text{HU}}}{K_{\text{HAP}} - F_{\text{HAP}}} \cdot \text{THR}_{\text{HAP}} + F_{\text{HU}} \quad (\text{Gleichung 2})$$

K_{HU} ist der Grauwert in Hounsfield Units des Knochenphase des mitgescannten Referenzphantoms, F_{HU} entsprechend die Fettphase des Referenzphantoms in HU. Die Knochenmineraldichte der Knochenphase (K_{HAP}) beziehungsweise der Fettphase (F_{HAP}) des Referenzphantoms war $375,8 \text{ g/cm}^3$ respektive $-51,8 \text{ g/cm}^3$ Hydroxylapatit.

4.4.3. Morphologische Parameter

In dem wie oben beschriebenen VOI (Volume of Interest) der binarisierten Bilder wurden vier histomorphologische Parameter bestimmt. Die folgend beschriebenen

Methoden sind gut dokumentiert und wurden bereits mehrfach verwendet (Armas et al., 2012; Bauer et al., 2006; 2004; Gundersen et al., 1978; Hudelmaier et al., 2005; Issever et al., 2002; Link et al., 1998b; 1998a; Nikodem, 2012; Parfitt et al., 1987):

$$BF(\text{BoneFraktion}) = \frac{BV(\text{BoneVolume})}{TV(\text{TotalVolume})} \quad (\text{Gleichung 3})$$

Die Bone Fraktion (BF) ist der Quotient aus der Anzahl der als Knochen gewerteten Pixeln (Bone Volume, BV) und der Gesamtzahl aller Pixel (Total Volume, TV) im VOI.

Tr.Th(TrabecularThickness)

Zur Bestimmung der trabekulären Dicke wurde ein Raster zu einander paralleler Geraden auf das binarisierte Bild gelegt. Dabei wurden sowohl die Pixel mit Knocheneigenschaft als auch die Gesamtzahl der Pixel gezählt, die eine der Geraden schnitten. Dividiert man die Gesamtzahl der Pixel mit Knocheneigenschaft durch die Hälfte aller geschnittenen Pixel, erhält man die mittlere Abschnittslänge. Wiederholt man dies für unterschiedliche Winkel der Parallelen im Bild erhält man winkelspezifische Abschnittslängen; der Mittelwert aller winkelspezifischen Abschnittslängen kann als trabekuläre Dicke (Trabecular Thickness, Tr.Th) interpretiert werden

$$Tr.N(\text{TrabecularNumber}) = \frac{BF}{Tr.Th} \quad (\text{Gleichung 4})$$

Die trabekuläre Anzahl (Trabecular Number, Tr.N) ergab sich aus dem Quotienten aus BF und Tr.Th

$$Tr.Sp(TrabecularSeparation) = \frac{1}{Tr.N} - Tr.Th \quad (\text{Gleichung 5})$$

Die trabekuläre Separation (Trabecular Separation, Tr.Sp) konnte aus oben aufgeführten Parametern errechnet werden.

Diese vier Parameter wurden für jede Schicht einzeln berechnet und anschließend gemittelt.

4.4.4. Fraktale Dimension

Die fraktale Dimension (D) ist eine Maßzahl, die die Änderung der Komplexität eines Musters in Abhängigkeit von der verwendeten Messskala beschreibt. In der vorliegenden Arbeit wurde die fraktale Dimension mit Hilfe der Boxcounting-Methode bestimmt. Hierzu wurde über das binarisierte Schichtbild ein Gitternetz mit Quadraten mit Seitelänge e gelegt. Ist N die Anzahl der Quadrate, die das binarisierte Objekt (O) schneiden gilt:

$$N_e(O) = e^{-D} \quad (\text{Gleichung 6})$$

Die Anzahl N der zur Überdeckung des Objektes nötigen Quadrate ist also indirekt proportional zur D -ten Potenz der Seitelänge e der verwendeten Quadrate. Daraus ergibt sich für die mit der Boxcounting-Methode bestimmte fraktale Dimension D_{Box} folgende Formel:

$$D_{Box} = \lim_{e \rightarrow 0} \frac{\log N_e(O)}{\log \frac{1}{e}} \quad (\text{Gleichung 7})$$

4.5. Bestimmung der Versagenslast

Die Bestimmung der Versagenslast wurde in Anlehnung an die Bruchversuche bei Ebbesen et al. und Bauer et al. durchgeführt (Bauer et al., 2004; Ebbesen et al., 1999).

4.5.1. Vorbereitung der Präparate

Da die Schnittführung um die posterioren Elemente des Wirbelkörpers zu schonen schräg, also nicht im Lot zum Vektor der physiologischen Belastung gewählt wurde, haben wir alle Präparate vor der biomechanischen Testung in ein Kunstharz eingebettet. So konnten diese entsprechend der physiologischen Kraftachse komprimiert werden und gleichzeitig wurde eine ebene Fläche zur Aufnahme der Kräfte geschaffen.

Die genaue Ausrichtung des zu testenden Wirbelkörpers war aufgrund des umgebenden Weichteilmantels mit dem bloßen Auge nur schwer zu erkennen. Um den Wirbelkörper später entsprechend des physiologischen Belastungsvektors einbetten zu können, wurde jeder Wirbelkörper unter Röntgendurchleuchtung wie folgt markiert: Drei Punkte zur Markierung der Transversalebene und je eine Markierung der geplanten Einbetttiefe kranial und kaudal.

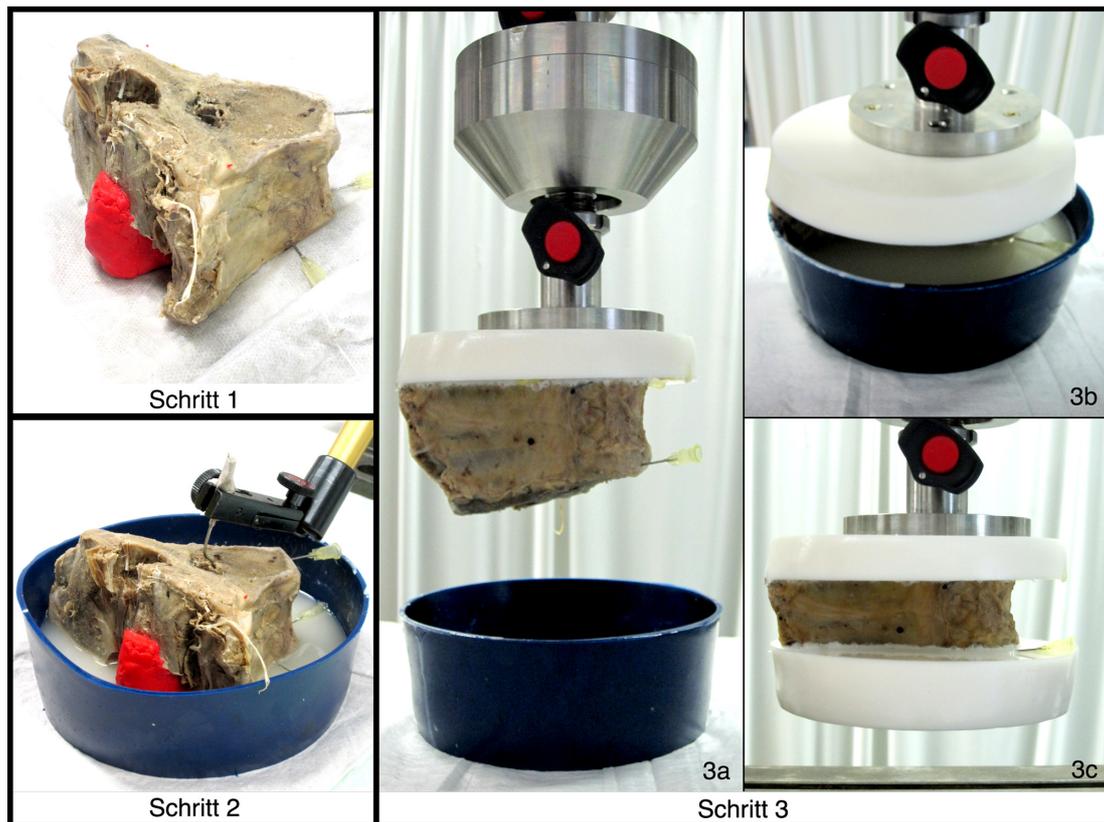
Die Einbettung in schnellhärtendes Kunstharz (RenCast FC 53, RenShape Solutions, Huntsman Polyurethanes, Texas, USA) erfolgte in drei Schritten (siehe Abbildung 4.7).

Im ersten Schritt wurde die Spinae vertebrae umgebende Muskulatur entfernt sodass die Spinae anschließend mit einer ca. 1 cm dicken Schicht Knetmasse umgeben werden konnte. Dies war nötig da der Processus spinosus des biomechanisch zu

testenden Wirbelkörpers sonst im Kunstharz fixiert worden wäre und somit die ganze Kompressionskraft aufgenommen hätte.

Im zweiten Schritt wurde das Bewegungssegment an einem Greifarm befestigt und in das noch flüssige Kunstharz herabgelassen; Die Markierungen mit Metallkanülen dienten zur Kontrolle der Einbettebene und der gewünschten Einbetttiefe. Nach dem Aushärten wurde die Knetmasse wieder entfernt, sodass der Processus spinosus des zu prüfenden Wirbelkörpers sich während der Kompression frei bewegen konnte, also keinen Kontakt zum Kunstharz hatte.

Im dritten Schritt wurde nun der bereits eingebettete Teil des Bewegungssegmentes in die Prüfmaschine montiert und mit dem noch nicht eingebetteten Teil führend in das noch flüssige Kunstharz herabgelassen. Nach dem Aushärten war durch diese Methode der Einbettung sichergestellt, dass das Bewegungssegment auf beiden Seiten plan auflag (Abbildung 4.8).

**Abbildung 4.7**

Einbetten des Bewegungssegmentes in Kunstharz

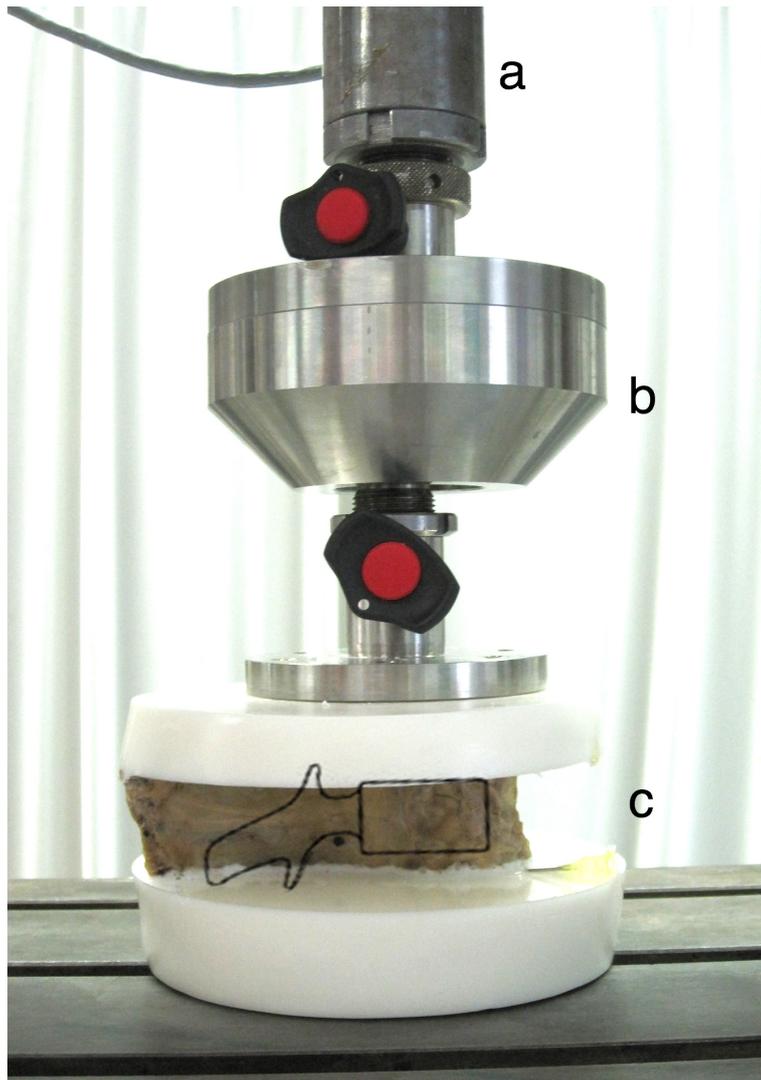
Schritt 1: Bewegungssegment mit präpariertem Processus spinosus: eingefasst in Knetmasse.

Schritt 2: Bewegungssegment fixiert an Greifarm in noch nicht ausgehärtetem Kunstharz. Metallkanülen dienen zur Markierung der Einbettebene und -tiefe.

Schritt 3: Einbetten der Gegenseite: Bewegungssegment fixiert in Prüfmaschine (3a), herabgelassen in flüssiges Kunstharz bis zur Markierung (3b) und das fertig eingebettete Bewegungssegment (3c)

4.5.2. Versuchsdurchführung

Die so eingebetteten Bewegungssegmente wurde nun in eine Universalprüfmaschine (Wolpert TZZ-707, Istron Wolpert GmbH, Darmstadt, Deutschland) mit 50kN Kraftaufnehmer montiert (siehe Abbildung 4.8). Die obere Platte war in der horizontalen Ebene frei beweglich; Zeit, Kraft und Weg wurden ab einer Vorlast von 20 N gemessen und 100 mal pro Sekunde am Computer aufgezeichnet.

**Abbildung 4.8**

Der Versuchsaufbau zur Ermittlung der Versagenslast

- a.) 50 kN Kraftaufnehmer (angeschnitten)
- b.) Verschiebepatte in Horizontalebene zur Verhinderung von Scherkräften
- c.) Das eingebettete Bewegungssegment von lateral mit schematisch eingezeichnetem Wirbelkörper

Vor der destruktiven Testung wurden die Bewegungssegmente mit 10 zyklischen Belastungen von 400 N konditioniert. Anschließend wurden die Bewegungssegmente mit einem konstanten axialen Vorschub von 5 mm/min bis zum Bruch des Wirbelkörpers belastet. Zu Beginn, im linearen Teil der Bruchkurve, wird der Wirbelkörper reversibel belastet, man spricht hier von elastischer Verformung (siehe

Abbildung 4.9 a). Überschreitet die angelegte Kraft die Belastungsgrenze des Wirbelkörpers, frakturiert dieser, wird also irreversibel zerstört. Dies äußert sich mit einem raschen Abfall der anliegenden Kraft bei konstant bleibendem Vorschub. In der Kraft/Weg Kurve entsteht ein deutliches Maximum, dieses wird als Bruchlast des Wirbelkörpers definiert (Abbildung 4.9 b).

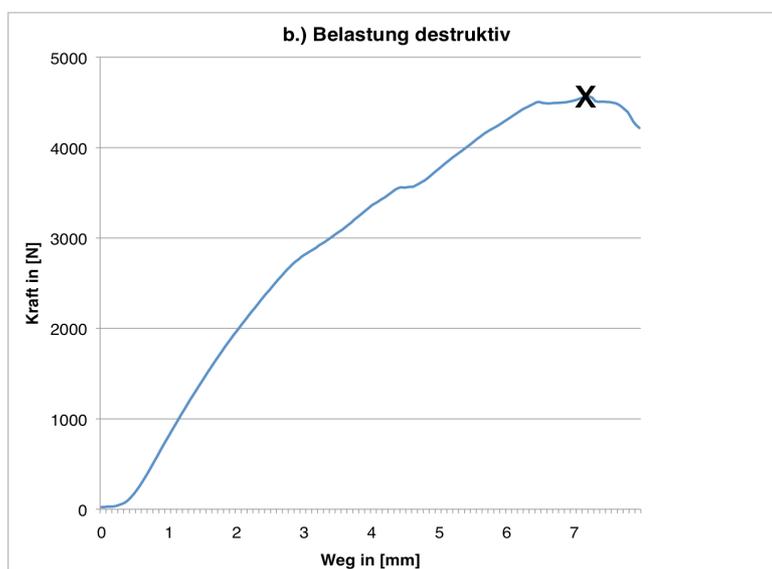
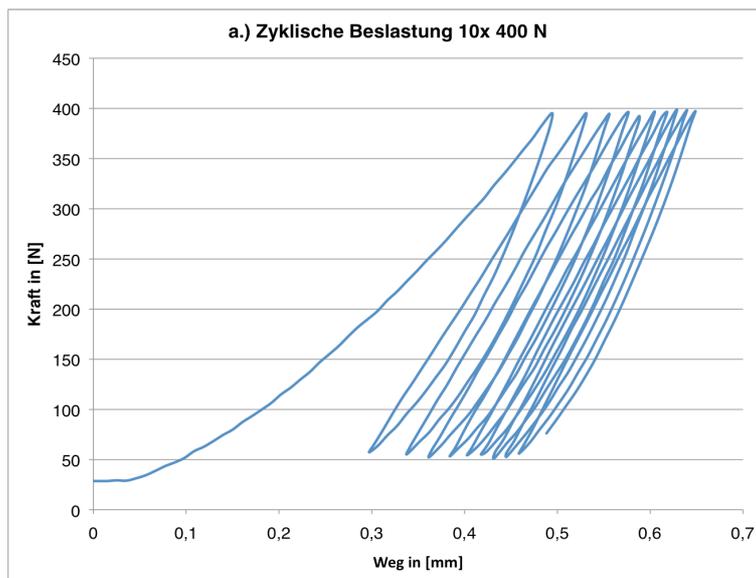


Abbildung 4.9

Beispiel einer Belastungskurve zyklisch und destruktiv

- Zyklische Belastung (Konditionierung) je zehn mal auf 400 N
- Destruktive Belastung bis zur Fraktur (gekennzeichnet mit X) mit 5 mm/min

4.5.3. Normalisierung der Versagenslast

Zur Normalisierung der bestimmten Versagenslasten wurde in Anlehnung an die Studien von Brinckmann et al. und Eriksson et al. für jeden Wirbelkörper die minimale Querschnittsfläche (Amin) im MDCT ermittelt (Brinckmann et al., 1989; Buckley et al., 2007b; Cheng et al., 1997; Eriksson et al., 1989; Singer et al., 1995). Aus der minimalen Querschnittsfläche und der Versagenslast ergibt sich entsprechend für jeden Wirbelkörper die maximale Versagensspannung.

4.6. Statistische Auswertung

Mittelwert, Standardabweichung und 95%-Konfidenzintervall wurden für BMD, Strukturparameter und Bruchlast sowie Größe, Gewicht und Alter der Spender bestimmt. Das Signifikanzniveau zur statistischen Berechnung wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Der Kolmogorov-Smirnov Test ergab für alle Parameter keine signifikante Abweichung von der Standardabweichung ($p > 0,05$), sodass zur Abschätzung der Korrelation zwischen Strukturparameter sowie BMD und gemessener Bruchlast für die verschiedenen Protokolle der Pearson Korrelationskoeffizient bestimmt wurde. Die jeweiligen Korrelationskoeffizienten der Strukturparameter wurden per Fisher Z Transformation verglichen. Unterschiede zwischen per MDCT und HR-p-qCT bestimmter Strukturparameter wurden mit dem abhängigen t-Test (Paired t-Test) bewertet. Eine Varianzanalyse (ANOVA) mit wiederholten Messungen wurde durchgeführt um den Effekt verschiedener Untersuchungsprotokolle auf die BMD zu untersuchen. Zur Abschätzung der nötigen Samplegröße für eine multiple Regressionsanalyse wurde eine Poweranalyse mit G*Power 3.1 durchgeführt (Faul et al., 2009). Alle anderen statistischen Berechnungen wurden mit SPSS (SPSS, Chicago, IL, USA) durchgeführt.

5. Ergebnisse

5.1. Explorative Datenanalyse

Das gesamte Untersuchungskollektiv umfasste 27 Spenderpräparate von 15 weiblichen und 12 männlichen Spendern mit einem Alter zwischen 54 und 90 Jahren; das Durchschnittsalter und dessen Standardabweichung betrug 80 ± 10 Jahre. Die männlichen Spender waren im Mittel größer, jünger und schwerer als die weiblichen Spender. Die Wirbelkörper der männlichen Spender wiesen eine statistisch signifikant höhere Versagenslast (FL) und fast immer (ausgenommen BMD Abdomen 0.6) auch eine höhere gemessene BMD auf; Der BMD Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Sowohl die gemessene BMD als auch die bestimmte Versagenslast wiesen eine deutliche Varianz auf. Von allen bestimmten Parametern war jedoch nur der Unterschied der Körpergröße und des Körpergewichts zwischen den Geschlechtern statistisch signifikant ($p < 0,05$). Für alle Parameter sind Mittelwerte, Standardabweichung und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle in Tabelle 5.1 nachfolgend aufgeführt.

Tabelle 5.1

Mittelwert, Standardabweichung und 95%-Konfidenzintervall für verschiedene Parameter des gesamten Untersuchungskollektivs

Parameter	Alle Spender (n=27)			nach Geschlecht					
				Männlich (n=12)			Weiblich (n=15)		
	\bar{x}	σ	95% KI	\bar{x}	σ	95% KI	\bar{x}	σ	95% KI
Alter [Jahre]	80,25	9,64	76,62 83,88	77,92	9,47	72,56 83,28	82,27	9,63	77,39 87,14
Größe [cm]	166,63	8,55	163,40 169,86	171,54	7,48	167,31 175,77	162,07	6,94	158,56 165,59
Gewicht [kg]	64,81	14,66	59,28 70,34	69,31	13,87	61,46 77,16	60,64	14,61	53,25 68,03
FL [N]	3225,35	1097,38	2811,42 3639,28	3449,70	1129,53	2835,69 4063,71	2964,48	1037,25	2400,64 3528,33
Amin [cm ²]	10,52	2,42	9,62 11,43	10,82	2,12	10,91 11,97	10,17	2,44	8,81 11,01
BMD [g/cm ³] Abdomen 0.6	68,22	26,50	57,74 78,70	66,41	28,83	48,10 84,73	69,66	25,41	55,59 83,74
BMD [g/cm ³] Abdomen 5.0	70,33	29,73	58,57 82,09	70,74	32,81	49,90 91,58	70,00	28,21	54,38 85,62
BMD [g/cm ³] BMD 80 kV	72,37	25,65	62,22 82,52	73,16	30,25	53,94 92,38	71,74	22,40	59,33 84,15
BMD [g/cm ³] BMD 120 kV	69,76	26,98	59,08 80,43	70,49	32,59	49,78 91,19	69,17	22,73	56,58 81,76
BMD [g/cm ³] BMD 100 kV	71,79	28,49	60,52 83,05	72,15	33,83	50,65 93,65	71,49	24,65	57,84 85,14
BMD [g/cm ³] BMD 3.0 mm	68,68	30,92	56,45 80,92	72,27	37,93	48,17 96,37	65,82	25,01	51,97 79,67

\bar{x} = Mittelwert, σ = Standardabweichung, 95% KI = 95%-Konfidenzintervall, FL = Versagenslast, BMD = Knochenmineraldichte, Amin = minimale Querschnittsfläche des Wirbelkörpers
Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen den Geschlechtern sind **fett gedruckt**.

Das Subsample in dem die Knochenstrukturparameter bestimmt wurden umfasste 14 Spenderpräparate von 12 weiblichen und 3 männlichen Spendern mit einem Durchschnittsalter und zugehöriger Standardabweichung von 84 ± 10 Jahren. Alter, Größe, Gewicht, Versagenslast und gemessene BMD im Subsample waren repräsentativ für das Gesamtkollektiv, lediglich BMD und Größe waren im Mittel signifikant ($p < 0,05$) kleiner als im Gesamtkollektiv. Wie auch im Gesamtkollektiv wiesen auch hier gemessene BMD und Versagenslast eine deutliche Varianz auf. Für alle Parameter des Subsamples sind Mittelwerte, Standardabweichung und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle in Tabelle 5.2 nachfolgend aufgeführt.

Tabelle 5.2

Subsample zur Strukturparameterbestimmung: Mittelwert, Standardabweichung und 95%-Konfidenzintervall für verschiedene Parameter. Parameter des gesamten Untersuchungskollektivs im Vergleich.

Parameter	Subsample Strukturparameter (n=14)			Alle Wirbelkörper (n=27)		
	\bar{x}	σ	95% KI	\bar{x}	σ	95% KI
Alter [Jahre]	83,00	9,55	78,00 88,00	80,25	9,47	76,62 83,88
Größe [cm]	163,29	8,84	158,66 167,91	166,63	8,55	163,40 169,86
Gewicht [kg]	62,71	13,41	55,69 69,74	64,81	14,66	59,28 70,34
FL [N]	3243,03	1071,46	2523,22 3962,85	3225,35	1097,38	2811,42 3639,28
BMD [g/cm ³]	57,41	20,43	45,62 69,21	70,19	27,71	65,89 74,49
Amin [cm ²]	9,61	2,37	8,23 10,99	10,52	2,42	9,62 11,43
MDCT app. BF	0,13	0,04	0,11 0,16			
MDCT app. TbN [mm ⁻¹]	0,56	0,16	0,46 0,65			
MDCT app. TbSp [mm]	1,73	0,63	1,36 2,09			
MDCT app. TbTh [mm]	0,23	0,02	0,22 0,24			
MDCT FD	1,38	0,13	1,30 1,46		nicht bestimmt	
HR-pQCT BF	0,07	0,03	0,05 0,09			
HR-pQCT TbN [mm ⁻¹]	1,10	0,49	0,82 1,39			
HR-pQCT TbSp [mm]	1,11	0,71	0,70 1,51			
HR-pQCT TbTh [mm]	0,07	0,01	0,06 0,07			
HR-pQCT FD	1,38	0,11	1,31 1,45			

\bar{x} = Mittelwert, σ = Standardabweichung, 95% KI = 95%-Konfidenzintervall, FL = Versagenslast, BMD = Knochenmineraldichte, Amin = minimale Querschnittsfläche des Wirbelkörpers, MDCT = Multidetektorcomputertomograph, app. = apparent, BF = Knochenvolumenfraktion, TbN = trabekuläre Anzahl, TbSp = trabekuläre Separation, TbTh = trabekuläre Dicke, FD = fraktale Dimension

Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zum Gesamtkollektiv sind **fett gedruckt**.

5.2. Vergleich der BMD Untersuchungsprotokolle

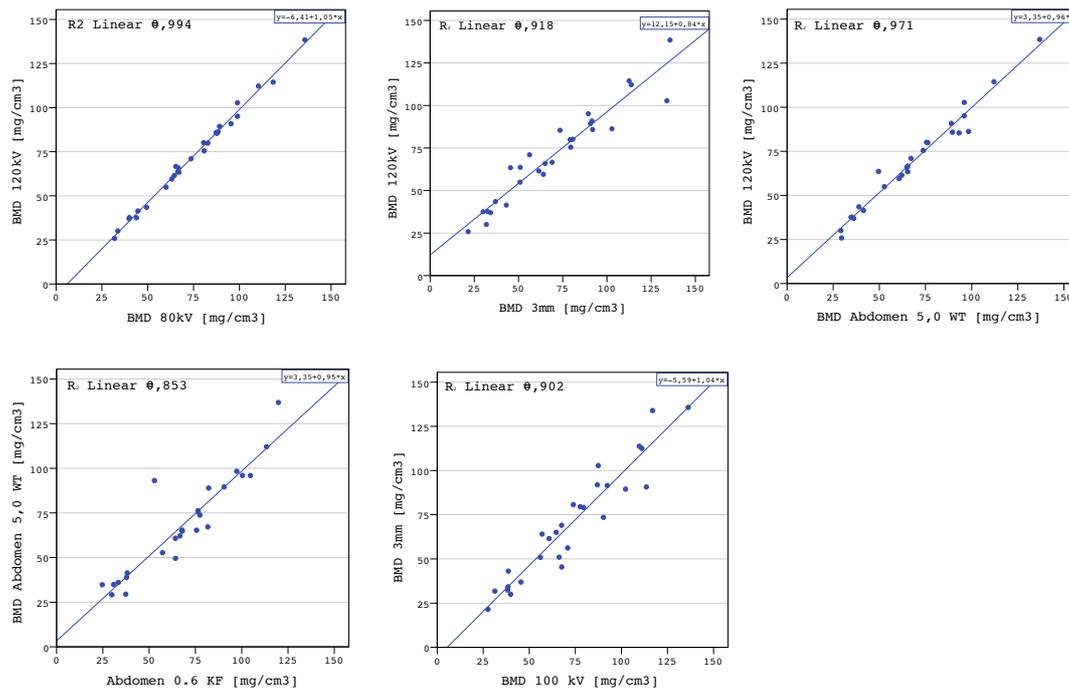
Die mit den verschiedenen Protokollen gemessenen Werte der BMD korrelierten untereinander mit einem Korrelationskoeffizienten zwischen $r = 0.903$ und $r = 0.997$; alle Korrelationskoeffizienten waren signifikant ($p < 0.001$; siehe Tabelle 5.3). Eine ANOVA mit wiederholten Messungen wurde durchgeführt um den Effekt der verschiedenen Untersuchungsprotokolle auf die BMD zu untersuchen: Die Mittelwerte der mit unterschiedlichen Untersuchungsprotokollen gemessenen qCT-BMD unterschieden sich auf einem Signifikanzniveau $p < 0,05$ nicht signifikant [$F(2,68, 4727) = 1,64, p = 0.193$].

Tabelle 5.3

Korrelationen nach Pearson zwischen den einzelnen BMD Untersuchungsprotokollen

	Abdomen 5,0	Abdomen 0,6	BMD 3.0	BMD 2.5	BMD 120kV	BMD 80kV
Abdomen 5,0	1	0,924**	0,946**	0,975**	0,985**	0,984**
BMD 3,0	0,946**	0,911**	1	0,950**	0,958**	0,946**
BMD 100 kV	0,975**	0,903**	0,950**	1	0,980**	0,974**
BMD 120 kV	0,985**	0,934**	0,958**	0,980**	1	0,997**
BMD 80 kV	0,984**	0,936**	0,946**	0,974**	0,997**	1
Abdomen 0,6	0,924**	1	0,911**	0,903**	0,934**	0,936**

** . Die Korrelation war auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

**Abbildung 5.1**

Korrelationen nach Pearson zwischen den einzelnen BMD Untersuchungsprotokollen

Jeder Punkt repräsentiert einen Wirbelkörper

5.3. BMD vs. Versagenslast

Um zu untersuchen in wie weit die Versagenslast (FL) des Wirbelkörpers anhand der mit verschiedenen Untersuchungsprotokollen bestimmten BMD vorhergesagt werden kann, wurde für jedes Untersuchungsprotokoll der Korrelationskoeffizient nach Pearson (r) berechnet. Obwohl sich die gemessenen qCT BMD Werte zwischen den Protokollen nicht signifikant unterschieden, korrelierte die gemessene qCT BMD nicht für alle Untersuchungsprotokolle mit der Versagenslast signifikant: Es ergab sich keine statistisch signifikante Korrelation für die BMD mit den Protokollen Abdomen 5.0 WT und Abdomen 0.6 KF. Erst nach Normalisierung der BMD mit der minimalen Querschnittsfläche (A_{min}) ergab sich auch für die Protokolle Abdomen 0.6 KF und Abdomen 5.0 eine signifikante Korrelation mit der Versagenslast. Die höchste Korrelation ($r = 0,80$) mit der Versagenslast konnte für die mit A_{min}

normalisierte BMD im Protokoll BMD 3.0 mm errechnet werden, die niedrigste aber noch signifikante Korrelation nach Pearson ($p < 0,05$) ergab sich für das Protokoll BMD 100 kV mm ($r = 0,47$). In allen Protokollen verbesserte die Normalisierung der BMD mit Amin die Korrelation mit der Versagenslast. In Tabelle 5.3 sind die Pearson Korrelationskoeffizienten (r) für alle Protokolle eingetragen.

Tabelle 5.4Pearson Korrelationskoeffizienten (r) und Signifikanzniveau (p) für BMD vs. Versagenslast

Protokoll	Parameter	p	r	mAs	kV	Schichtdicke [mm]	CTDI [mGy]	Kernel
Abdomen 5.0 WT	tBMD	0,108	n.s.	190	120	5	12,6	C
	tBMD * Amin	0,000	0,777 **					
Abdomen 0.6 KF	tBMD	0,052	n.s.	190	120	0,67	12,6	YB
	tBMD * Amin	0,000	0,707 **					
BMD 3,0mm	tBMD	0,009	0,531 **	50	100	3	2,0	B
	tBMD * Amin	0,000	0,802 **					
BMD 100 kV	tBMD	0,040	0,432 *	50	100	2,5	1,9	B
	tBMD * Amin	0,000	0,775 **					
BMD 120 kV	tBMD	0,020	0,480 *	50	120	2,5	3,1	B
	tBMD * Amin	0,000	0,789 **					
BMD 80 kV	tBMD	0,023	0,472 *	50	80	2,5	0,9	B
	tBMD * Amin	0,000	0,789 **					

r = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanzniveau (p), tBMD = trabekuläre Knochenmineraldichte, Amin = minimale Querschnittsfläche des Wirbelkörpers, tBMD * Amin = normalisierte BMD, mAs = Röhrenstrom in [mAs], kV = Röhrenspannung in [kV], CTDI = Maß der Strahlenbelastung in [mGy], Kernel = Rekonstruktionskernel,

** : Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant

* : Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant

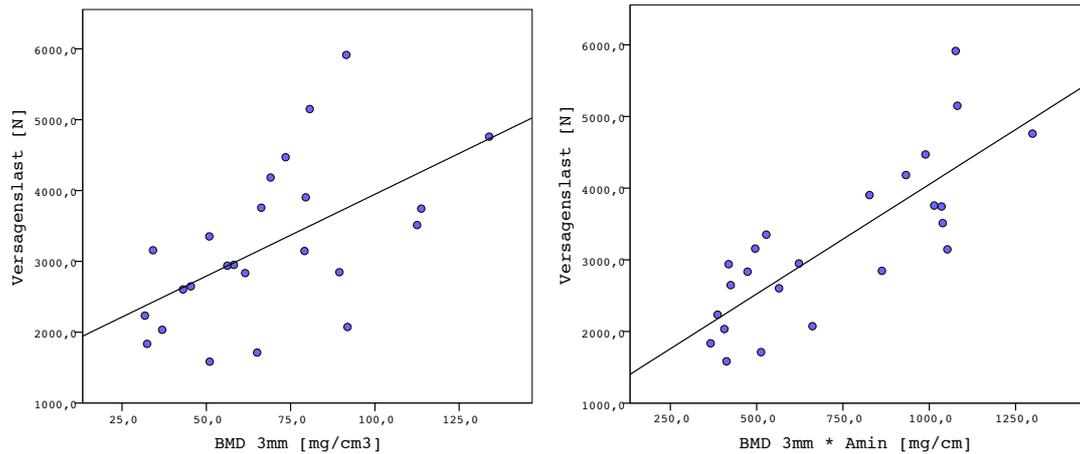


Abbildung 5.2

Korrelationsgeraden von BMD und BMD*Amin mit der Versagenslast am Beispiel des Protokolls BMD 3.0 mm

Jeder Punkt repräsentiert einen Wirbelkörper, Amin = minimale Querschnittsfläche des Wirbelkörpers, BMD = Knochenmineraldichte, tBMD * Amin = normalisierte BMD

5.4. Strukturparameter MDCT vs. HR-pQCT

Bis auf die Fraktale Dimension (FD) ($p = 0,703$) unterschieden sich die per MDCT und HR-pQCT bestimmten Parameter je von einander signifikant ($p \leq 0,001$, paired t-Test). Dennoch konnte für fast alle jeweils per MDCT und HR-pQCT bestimmten Parameter (ausgenommen TbTh) signifikante Pearsonsche Korrelationen zwischen $r = 0,60$ ($p < 0,05$) und $r = 0,90$ ($p < 0,001$) errechnet werden. Die Strukturparameter mit jeweils zugehörigen Standardabweichungen und Korrelationskoeffizienten sind in Tabelle 5.5 aufgelistet.

Tabelle 5.5

MDCT- und HR-pQCT-Knochenstrukturparameter je Mittelwerte, Standardabweichungen, Signifikanzniveaus des Unterschiedes und Pearson Korrelationskoeffizienten

Parameter	MDCT		HR-pQCT		Signifikanz des Unterschiedes	Korrelation MDCT vs. HR-pQCT	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	p	r	p
BF	0,130	0,044	0,072	0,031	<0,001	0,90	<0,001
TbN [mm ⁻¹]	0,557	0,163	1,103	0,493	<0,001	0,78	0,001
TbSp [mm]	1,725	0,627	1,106	0,707	<0,001	0,90	<0,001
TbTh [mm]	0,231	0,021	0,066	0,014	<0,001	n.s.	0,836
FD	1,380	0,134	1,383	0,110	0,703	0,60	0,038

\bar{x} = Mittelwert, σ = Standardabweichung, MDCT = Multidetektorcomputertomograph, HR-pQCT = hochauflösende periphere Quantitative Computertomographie, BF = Knochenvolumenfraktion, TbN = trabekuläre Anzahl, TbSp = trabekuläre Separation, TbTh = trabekuläre Dicke, FD = fraktale Dimension

5.5. Knochenstrukturparameter vs. Versagenslast

Weder für die im MDCT bestimmte apparente Trabecular Thickness (app. TbTh) noch für die im HR-pQCT bestimmte Trabecular Thickness ergab sich ohne Normalisierung mit Amin eine signifikante Korrelation mit der Versagenslast ($p > 0.05$; Tabelle 5.5). Nach Normalisierung mit Amin korrelierte die im MDCT bestimmte Trabecular Thickness mit der Versagenslast signifikant. Für die übrigen mit Amin normalisierten Parameter konnten Korrelationen von bis zu $r = 0,87$ ($p < 0,001$) im HR-pQCT und bis zu $r = 0,88$ ($p < 0,05$) im MDCT nachgewiesen werden (Tabelle 5.6). Die mit der minimalen Querschnittsfläche (Amin) normalisierten Parameter korrelierten geringfügig besser mit der Versagenslast als die nicht normalisierten Parameter, lediglich für die Trabekuläre Separation (TbSp) verschlechterte sich die Korrelation mit der Versagenslast in einem Fall geringfügig.

Die für HR-pQCT und MDCT berechneten Korrelationskoeffizienten unterschieden sich je nicht signifikant ($p > 0,05$; Fisher Z Transformation).

Tabelle 5.6

Pearson Korrelationskoeffizienten für Knochenstrukturparameter vs. Versagenslast

Parameter	MDCT vs. Versagenslast		HR-pQCT vs. Versagenslast	
	r	p	r	p
BF	0,785	0,004	0,685	0,020
BF * Amin	0,854	0,003	0,834	0,001
TbN	0,726	0,011	0,861	0,001
TbN * Amin	0,888	0,001	0,867	0,001
TbSp	-0,765	0,006	-0,836	0,001
TbSp / Amin	-0,696	0,017	-0,845	0,001
TbTh	n.s.	0,053	n.s.	0,345
TbTh * Amin	0,671	0,024	n.s.	0,380
FD	0,685	0,018	0,853	0,003
FD * Amin	0,785	0,007	0,806	0,009

MDCT = Multidetektorcomputertomographie, HR-pQCT = hochauflösende periphere Quantitative Computertomographie, FL = Versagenslast, r = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanzniveau, BF = Knochenvolumenfraktion, Amin = minimale Querschnittsfläche des Wirbelkörpers, TbN = trabekuläre Anzahl, TbSp = trabekuläre Separation, TbTh = trabekuläre Dicke, FD = fraktale Dimension

Auch im Subsample korrelierte die BMD signifikant mit der Versagenslast ($r = 0,75$, $p = 0,008$); die Korrelationskoeffizienten zwischen Versagenslast und den besten in HR-pQCT und MDCT bestimmten Knochenstrukturparametern unterschieden sich nicht statistisch signifikant von dem Korrelationskoeffizient zwischen Versagenslast und BMD ($p > 0,05$). Sowohl HR-pQCT- als auch MDCT-Strukturparameter zeigten hohe Korrelation mit der BMD (bis zu $r = 0,82$ respektive bis zu $r = 0,92$, $p < 0,001$).

In unserer Analyse konnte mittels der Strukturparameter die Versagensspannung des Knochens nicht signifikant besser vorhergesagt werden als mit der Knochendichte. Es war zwar ein Trend dazu erkennbar, um jedoch das Signifikanzniveau zu erreichen, war das Sample der ausgewerteten Proben zu klein. Um einen statistisch signifikantes Ergebnis mit einer Power von $1-\beta = 0,95$ und $\alpha = 0,05$ zwischen r (BMD-Versagensspannung) = 0,75 und r (Knochenstrukturparameter-Versagensspannung) = 0,89 bei r (BMD-Knochenstrukturparameter) = 0,92 zu finden, wären 26 Proben notwendig gewesen.

In einer Multiregressionsanalyse wurden die Strukturparameter mit der BMD kombiniert. Dadurch erhöhte sich zwar die Korrelation mit der Versagensspannung nochmals, aber auch dieser Unterschied war nicht signifikant. Auch hier war das Sample der ausgewerteten Proben zu gering. Um einen statistisch signifikantes Ergebnis mit einer Power von $1-\beta=0,95$ und $\alpha=0,05$ zwischen r (BMD-Versagensspannung) = 0,82 und r (Kombinationsparameter-Versagensspannung) = 0,92 bei r (BMD-Kombinationsparameter) = 0,92 zu finden, wären 16 Proben notwendig gewesen.

6. Diskussion

Die in dieser Studie im MDCT und HR-pQCT bestimmten Knochenstrukturparameter und die BMD zeigten insgesamt hohe Korrelationen sowohl untereinander als auch mit der in vitro bestimmten Versagenslast. Besonders hervorzuheben ist, dass sich bei den Strukturparametern die Korrelation mit der Bruchlast nicht verschlechterte, auch wenn sie nicht im HR-pQCT (isotrope Voxelgröße von $41\mu\text{m}^3$), sondern nur im MDCT mit einer deutlich geringeren Ortsauflösung von $250\times 250\times 600\mu\text{m}^3$ bestimmt wurden. Weiteres bemerkenswertes Ergebnis dieser Studie ist, dass die Röhrenspannung und die damit verbundene Strahlendosis bei der BMD Messung keine Rolle spielt und in Zukunft eventuell noch weiter reduziert werden kann.

Schon 1967 haben sich bereits Bell et al. und zahlreiche folgende Studien mit der Auswirkung von Alter und Geschlecht (Bell et al., 1967; Mosekilde, 1989; Mosekilde et al., 1985) beziehungsweise Knochendichte (Cheng et al., 1997; Cody et al., 1991; Lochmüller et al., 1998; McBroom et al., 1985) auf die Versagenslast des menschlichen Wirbelkörpers beschäftigt. Beim gesunden Menschen reduziert sich die Versagenslast des Wirbelkörpers mit dem Alter von einem Maximum bei ca. 20-30 Jahren von 8-10 kN kontinuierlich auf ca. 1-2 kN im Alter von 70-80 Jahren (Anderson et al., 2013; Mosekilde, 1998). Bei schwerer Osteoporose kann die Versagenslast des einzelnen Wirbelkörpers noch geringer sein (Moro et al., 1995). Unsere Studie fügt sich in die Ergebnisse dieser Vorstudien gut ein; sowohl die relative Verteilung der Versagenslast (männlich > weiblich, jung > alt) als auch die absoluten Werte der Versagenslast lassen darauf schließen, dass es sich bei unserem Versuchskollektiv um eine repräsentative Stichprobe aus der Bevölkerung handelte.

6.1. Vergleich der BMD Untersuchungsprotokolle

Die BMD eines Wirbelkörpers wird in der in vivo Routinediagnostik heutzutage meist per qCT oder per DXA bestimmt, wobei sich die DXA als Goldstandard mitunter aufgrund der geringeren Strahlenbelastung, der einfacheren Durchführbarkeit und der geringeren Kosten sowohl in der Routinediagnostik als auch in den meisten Studienprotokollen durchgesetzt hat (Bergot et al., 2001; Duboeuf et al., 1995; Li et al., 2013; Sisodia, 2013). Jedoch bleibt gleichzeitig auch festzuhalten, dass die per qCT bestimmte BMD im Gegensatz zur DXA weniger anfällig für Störfaktoren wie starkes Über- oder Untergewicht des Patienten, degenerative Veränderungen an der Wirbelsäule, Gefäßverkalkungen, orale Kontrastmittel oder stark kalziumhaltige Nahrungsmittelzusätze ist (Binkley et al., 2003; Blake et al., 1992; Ito et al., 1993; Liu et al., 1997; Orwoll et al., 1990; Yu et al., 2012). Auch scheint die qCT BMD im Gegensatz zur DXA BMD ein signifikant sensitiverer Parameter zur Detektion der Osteoporose und ein unabhängiger Prädiktor vorliegender vertebraler Frakturen bei postmenopausalen Frauen zu sein. (Bergot et al., 2001; Duboeuf et al., 1995; Li et al., 2013; Rehman et al., 2002). Aufgrund all dieser Faktoren empfiehlt z.B. das American College of Radiology (ACR), die Society for Pediatric Radiology (SPR) und die Society of Skeletal Radiology (SSR) in den meisten Fällen die BMD per qCT anstatt per DXA zu bestimmen und auch in modernen Studien findet die qCT BMD wieder häufiger Verwendung (Brixen et al., 2013; Glüer et al., 2013; Lewiecki et al., 2009; Radiology, 2013; Yang et al., 2013).

Die ersten Protokolle, die zur Bestimmung der BMD per qCT entwickelt wurden, verwendeten 80 kV als Röhrenspannung (Genant et al., 1982; Kalender et al., 1987), wohingegen moderne Protokolle die BMD meist mit einer Röhrenspannung von 120 kV bestimmen (Engelke et al., 1994). Die höhere Röhrenspannung verbessert zwar das Signal/Rausch-Verhältnis, geht aber mit einer Reihe von Nachteilen einher:

Neben der höheren Strahlenbelastung für den Patienten vermindert sich aufgrund der Verstärkung der Compton-Streuung und Verringerung des photoelektrischen Effekts am Calcium die Calciumsensitivität (Cann, 1988; Genant and Boyd, 1977; Kalender et al., 2009). Zudem erhöht sich der so genannte Fettfehler, eine Unterschätzung der BMD aufgrund des die Trabekel umgebenden Fettgewebes; dieser fällt bei 120 kV in etwa zweimal so hoch aus wie bei 80 kV Röhrenspannung (Glüer and Genant, 1989; Laval-Jeantet et al., 1986). Bemerkenswerterweise hat bisher nur Museyko et al. im Jahre 2014 eine Reduktion auf 80 kV im modernen 3D qCT untersucht (Museyko et al., 2014). Entsprechend haben wir in dieser Studie die Reduktion der Röhrenspannung auf 100 kV und 80 kV untersucht, darüber hinaus zusätzlich die BMD mit zwei für die Untersuchung des Abdomens optimierten Protokollen untersucht; letztere sind nicht auf die Bestimmung der BMD hin optimiert, werden aber im klinischen Alltag sehr häufig in der Diagnostik eingesetzt.

Die mit den verschiedenen Protokollen gemessenen Werte der BMD korrelierten untereinander zwischen $r = 0.903$ bis $r = 0.997$; die stärkste Korrelation bestand zwischen der BMD 80 kV und BMD 120 kV. Museyko et al., der im Vergleich zu unserer Studie jedoch nur den Effekt der Reduktion der Röhrenspannung von 120 kV auf 80 kV experimentell untersuchte, erreichte im Jahre 2014 mit $r = 0,992$ ein sehr ähnliches Ergebnis (Museyko et al., 2014). Die schwächste Korrelation ergab sich zwischen BMD 5.0 und BMD 0.6. Das Protokoll BMD 0.6 korrelierte im Allgemeinen am schlechtesten mit den anderen Protokollen. Da dieses das Protokoll mit der stärksten Kantenanhebung und dem stärksten Signalrauschen war, ist es wahrscheinlich, dass der verwendete Kernel und das Bildrauschen eine weitaus größere Auswirkung auf die BMD Messung haben als die Röhrenspannung. Jedoch muss bei allen Vergleichen auch berücksichtigt werden, dass das unterschiedliche gemessene Volumen in den einzelnen Protokollen eine weitere,

aber nicht erwünschte Einflussgröße war. Da die Mittelwerte der gemessenen BMD in den einzelnen Protokollen sich jedoch nicht signifikant unterschieden, kann z.B. ein systematischer Fehler durch Miteinbezug von dichteren Knochen in der Nähe der Kortikalis aufgrund eines zu großen Untersuchungsvolumens ausgeschlossen werden.

Diese Studie konnte bestätigen, dass die phantomkalibrierte BMD Messung per qCT ein sehr robustes Verfahren zu Bestimmung der BMD ist: Sowohl bei Variation der Schichtdicke oder der Röhrenspannung, als auch bei Änderung des Rekonstruktionskerns und der Rekonstruktionsschichtdicke blieb die gemessene BMD statistisch konstant.

Jedoch korrelierten nicht alle Protokolle signifikant mit der Bruchlast: Keine statistisch signifikante Korrelation mit der Versagenslast ergab sich für die Protokolle Abdomen 5,0 WT und Abdomen 0,6 KF. Erst nach Normalisierung der BMD mit der minimalen Querschnittsfläche (A_{min}) ergab sich auch für die Protokolle Abdomen 0,6 KF und Abdomen 5,0 eine signifikante Korrelation mit der Versagenslast. Eine Normalisierung mit der Querschnittsfläche erscheint sinnvoll und sollte immer durchgeführt werden, da die für eine Fraktur entscheidende Größe die im Knochen herrschende Spannung (stress) und nicht die von außen anliegende absolute Kraft (load) ist.

Die höchste Korrelation ($r = 0,80$) mit der Versagenslast wurde mit dem Protokoll BMD 3,0 mm erreicht, die schwächste noch signifikante Korrelation mit dem Protokoll Abdomen 0,6. Das Untersuchungskollektiv war jedoch zu klein, um statistisch signifikante Aussagen hinsichtlich Einflussfaktoren auf die Korrelation machen zu können. Jedoch scheint weder eine Variation der Röhrenspannung, noch der Schichtdicke sich negativ auf die Korrelation der Versagenslast mit der BMD ausgewirkt zu haben, lediglich der Rekonstruktionskernel scheint eine signifikante

Rolle zu spielen, wenn die BMD nicht mit Amin normalisiert wird. Folglich verliert die berechnete BMD auch in Niedrig-Dosis- oder anderen Routineprotokollen nicht an Wert. Die BMD kann damit erfolgreich bestimmt werden und eine weitere Reduktion der Röhrenspannung mit dem Ziel der weiteren Strahlendosisreduktion erscheint möglich.

6.2. BMD vs. Versagenslast

Zahlreiche Vorarbeiten hinsichtlich der Korrelation von per qCT oder DXA bestimmter BMD und der in vitro bestimmten Versagenslast von Wirbelkörper wurden bereits durchgeführt, Korrelationen zwischen $r = 0,26$ und $r = 0,91$ wurden beschrieben (Ebbesen et al., 1999a; Singer et al., 1995) (siehe auch Text und Tabelle 3.1). Jedoch sind diese Vorstudien sehr heterogen hinsichtlich der verwendeten Materialien und Methoden, sodass ein Vergleich ohne weitere Untergruppen zu bilden nicht sinnvoll erscheint. Nach dem Grad der Vereinfachung des untersuchten Wirbelkörpers lassen sich die Vorstudien grob in drei Untergruppen aufteilen:

In acht Studien wurden isolierte Wirbelkörper ohne posteriore Elemente untersucht, hier konnten Korrelationen von bis zur $r = 0,91$ (0,28-0,91) erreicht werden (Buckley et al., 2007a; Cheng et al., 1997; Ebbesen et al., 1999a; Edmondston et al., 1997; Eriksson et al., 1989; McBroom et al., 1985; Mosekilde et al., 1989; Singer et al., 1995). In vier Studien wurden Bewegungssegmente ohne posteriore Elemente untersucht, hier ergaben sich Korrelationen von bis zu $r = 0,83$ (0,53-0,83) (Bauer et al., 2004; Eckstein et al., 2004; Lochmüller et al., 2002; Moro et al., 1995) und nur Brinckmann et al. hat bisher wie in dieser Studie die Korrelation der BMD mit der Versagenslast an Bewegungssegmenten inklusive der posterioren Elemente untersucht und konnte eine Korrelation von $r = 0,80$ erzielen (Brinckmann et al., 1989).

Die höchste Korrelation der BMD mit der Versagenslast die in dieser Studie erreicht werden konnte war $r = 0,80$ für die mit Amin normalisierte BMD. Bezieht man diese Korrelation in die obige Gruppierung mit ein, zeichnet sich eine Tendenz ab: Je mehr die untersuchten Wirbelkörper in vitro vereinfacht werden, indem z.B. angrenzende Bewegungssegmente und posteriore Elemente entfernt wurden, desto höher fallen die Korrelation mit der gemessenen Versagenslast aus; jedoch entfernen sich diese Studien gleichzeitig auch weiter von den Bedingungen in vivo. So konnte zum Beispiel Pollintine et al. 2004 zeigen, dass der Zustand der Bandscheiben und angrenzenden Wirbelkörper auch in vitro eine erhebliche Rolle bei der Kraftübertragung spielen. Liegen z.B. degenerierte Bandscheiben vor, wie es bei älteren Patienten sehr häufig vorkommt, findet im Vergleich zum gesunden Patienten im aufrechten Stand eine Kraftverlagerung in Richtung Neuralrohrachse statt und es werden anstatt von ca. 8% beim Gesunden bis zu 40% der Gesamtlast über die posterioren Elemente abgeführt (Pollintine et al., 2004). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch Whyne et al. anhand von FEM-Analysen und empfahl schon im Jahre 1998 in zukünftigen Studien möglichst posteriore Elemente und den zugehörigen Bandapparat mit aufzunehmen (Whyne et al., 1998). Bezieht man diese Ergebnisse mit in die Interpretation ein, wird klar, dass die posterioren Elemente mit Bandapparat des Wirbelkörpers für die Stabilität des Wirbelkörpers wichtige unabhängige Variablen sind, die jedoch durch ausschließliche BMD Messung nicht oder nur indirekt abgebildet werden. Diese These kann auch die Korrelationsunterschiede zwischen den Untergruppen erklären: Mit der artifiziellen Entfernung von posterioren Elementen und/oder angrenzenden Bewegungssegmenten werden nicht berücksichtigte Variablen ausgeschaltet, die Korrelation mit der Bruchlast steigt somit. Obwohl bei Brinckman et al. das Versuchskollektiv deutlich jünger (47 vs. 80 Jahre Altersdurchschnitt) und das Bewegungssegment etwas mehr vereinfacht war

als in dieser Studie, konnten wir eine annähernd gleiche Korrelation mit der Versagenslast erreichen ($r = 0.80$ vs. $r = 0.80$) (Brinckmann et al., 1989).

6.3. Knochenstrukturparameter vs. Versagenslast

Die in dieser Studie mit dem MDCT und dem HR-pQCT gewonnenen Knochenstrukturparameter wiesen untereinander eine hohe Korrelation auf, trotz des erheblichen Unterschieds der räumlichen Auflösung der beiden Untersuchungsverfahren ($250 \times 250 \times 600 \mu\text{m}^3$ versus isotrope Voxelgröße von $41 \mu\text{m}^3$). Darüber hinaus korrelierten für beide Untersuchungsverfahren die Strukturparameter signifikant mit der experimentell bestimmten Versagenslast.

Mit hochauflösenden Verfahren gewonnene Daten enthalten neben der BMD weitere Bildinformationen, die die Versagenslast des Knochens abschätzen können (Bauer et al., 2006; 2009; Chang et al., 2014c; Ito, 2011; Li et al., 2014). Während das HR-pQCT in vivo auf die peripheren, gut im Scanner platzierbaren Abschnitte der Extremitäten, meist also Hand und Fuß, beschränkt ist, zeigte die hochauflösende Magnetresonanztomographie auch am proximalen Femur vielversprechende Ergebnisse (Carballido-Gamio et al., 2011; Chang et al., 2014c; 2014a; 2014b; Hotca et al., 2014; Krug et al., 2010). Für die Wirbelsäule jedoch, eine der klinisch relevanten Orte für osteoporotische Frakturen, bleibt weiterhin das MDCT das einzig derzeit auch in der Routinediagnostik durchführbare Verfahren zur hochauflösenden Untersuchung.

Die Ergebnisse zahlreicher Studien konnten die hohe Relevanz von Knochenstrukturparametern und Finite Element Modellen für die Vorhersage des Frakturrisikos und für die Therapiekontrolle herausarbeiten (Chevalier et al., 2009; DallAra et al., 2012; Graeff et al., 2009; Inceoğlu and Mageswaran, 2014; Ito et al., 2005; Keaveny et al., 2006; Melton et al., 2007). Jedoch ist noch weitgehend

unbekannt, welche räumliche Auflösung nötig ist um am Wirbelkörper Knochenstrukturparameter zu bestimmen, die signifikant mit der Versagenslast korrelieren und folglich eine Vorhersage der Versagenslast am Wirbelkörper ermöglichen. Der Durchmesser der Knochen trabekel im Wirbelkörper beträgt nur etwa 50 bis 200 μm , entsprechend hochauflösend sollte auch das bildgebende Verfahren zur Untersuchung der trabekulären Knochenstruktur sein. Dank der technischen Weiterentwicklung in den letzten Jahren hat sich das Auflösungsvermögen moderner in der Routinediagnostik eingesetzter Ganzkörper-MDCT auf bis zu 250 μm zwar stark verbessert, jedoch werden im klinischen MDCT auch mit hochauflösenden Protokollen weiterhin nur apparente Knochenstrukturparameter gemessen.

Issever et al. zeigten dass sowohl 64- als auch 320-Zeilen-MDCT Systeme die trabekuläre Knochenstruktur des Radius gleichermaßen gut abbilden (Issever et al., 2010). Darüber hinaus beobachteten Sie hohe Korrelationen zwischen per HR-pQCT und MDCT bestimmten Knochenstrukturparametern an der Lendenwirbelsäule in vitro (Issever et al., 2009). Jedoch verglichen Sie lediglich die per HR-pQCT und MDCT bestimmten Knochenstrukturparameter ohne diese anschließend auf biomechanische Validität zu überprüfen. Bauer et al. konnte zeigen, dass HR-pQCT und MDCT gleichwertige Verfahren sowohl zur Bestimmung von Knochenstrukturparameter als auch für die Berechnung von Finite Element Modellen sind. Knochenstrukturparameter sowie Finite Element Modelle korrelierten je sowohl im HR-pQCT als auch im MDCT ähnlich gut mit der Versagenslast des trabekulären Wirbelknochens (Bauer et al., 2014; 2004). Jedoch wurde in beiden Fällen die Versagenslast nicht am Wirbelkörper in toto inklusive Kortikalis, sondern nur an zylindrischen Proben aus dem trabekulären Zentrum der Wirbelkörper untersucht. Die Druckübertragung bei vertikaler Kraftapplikation erfolgt von der Bandscheibe

über die Kortikalis auf den angrenzenden trabekulären Knochen, wobei der Kortikalis gerade bei der Osteoporose eine bedeutende Rolle zukommt. Bei einem gesunden jungen Menschen überträgt die Kortikalis mit 10% bis 30% nur einen vergleichsweise geringen Teil der Last, der restliche Anteil der Last wird von dem trabekulären Kern des Wirbelkörpers übertragen. Bei der Osteoporose kommt es jedoch überwiegend im stoffwechselaktiven trabekulären Kern des Wirbelkörpers zu einer Reduktion der Knochenmasse, sodass bei einer manifesten Osteoporose 50% bis 90% der Last von der Kortikalis getragen werden (Eswaran et al., 2006; McBroom et al., 1985; Silva et al., 1997; Whitfield and Morley, 1997). Eine Berücksichtigung der Kortikalis bei der Prädiktion der Versagenslast scheint daher unumgänglich.

In dieser Studie haben wir die biomechanische Belastung die ein Wirbelkörper in vivo erfährt versucht so weit wie möglich zu simulieren. Sowohl den kranial und kaudal angrenzenden Teil der Wirbelkörper inklusive Bandscheiben, als auch den umgebenden Weichteilmantel mit stabilisierendem Bandapparat haben wir so weit wie möglich erhalten.

Die in dieser Studie gewonnenen MDCT Knochenstrukturparameter korrelierten gut sowohl mit per HR-pQCT bestimmten Strukturparametern, als auch der BMD und auch der biomechanisch bestimmten Versagenslast. In unserer Analyse konnte mittels Strukturparametern die Versagensspannung des Knochens nicht signifikant besser vorhergesagt werden als mit der Knochendichte. Es war zwar ein Trend erkennbar, um jedoch das Signifikanzniveau zu erreichen war das Sample der ausgewerteten Proben zu klein. Im Vergleich zur BMD verbesserte die Normalisierung der Strukturparameter mit der Querschnittsfläche des Wirbelkörpers Amin die Korrelation mit der Bruchlast weniger stark, dennoch scheint auch bei der Strukturparameterbestimmung ein Miteinbezug der einfach zu ermittelnden Querschnittsfläche des Wirbelkörpers sinnvoll. Denn relevant für die Fraktur eines

Knochens ist nicht die absolute Versagenslast, sondern die maximale im Knochen auftretende Versagensspannung, die wiederum indirekt proportional zur minimalen Querschnittsfläche des belasteten Knochens ist.

Trotz der guten Korrelation beider Verfahren mit der Versagenslast unterschieden sich die absoluten Werte der Knochenstrukturparameter im MDCT jedoch signifikant von den Werten im HR-pQCT, da diese jeweils stark an die jeweilige räumliche Auflösung des je verwendeten Verfahrens gekoppelt sind. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die räumliche Auflösung der aktuell klinisch verfügbaren Ganzkörper-MDCTs für eine Knochenstrukturanalyse ausreicht. Ebenfalls kann die Versagenslast des Wirbelkörpers zuverlässig vorhergesagt werden. Zu einem ähnlichen Ergebnis, kamen Diederichs et al. am Kalkaneus (Diederichs et al., 2009). Prinzipiell korrelieren Knochenstrukturparameter aller Knochen im Körper zu einem gewissen Grad, jedoch scheint sich die Versagenslast des Wirbelkörpers besser durch Strukturparameter, die im Wirbelkörper selbst gewonnen wurden, abschätzen zu lassen, als durch Strukturparameter, die am peripheren Skelett gewonnen wurden (Eckstein et al., 2001; Lochmüller et al., 2008).

6.4. Einschränkungen

Unsere Studie hatte einige technische Limitierungen. Wie in den meisten biomechanischen Studien zur Bestimmung der Versagenslast an der Wirbelsäule haben wir eine axiale Kompression des Wirbelkörpers zur Bestimmung der Versagenslast gewählt. Jedoch konnten neben einigen anderen Studien Granhed et al. nachweisen, dass gerade auch Keilfrakturen durch so genanntes anterior bending klinisch sehr häufig sind (Granhed et al., 1989; Whealan et al., 2000). Im Gegensatz zur axialen Kompression kommt es beim anterior bending, wie zum Beispiel beim nach vorne Beugen, durch gegenseitiges Verkippen der Wirbelkörper nach vorne zu

einer deutlich größeren Belastung des vorderen Drittels des Wirbelkörpers. Durch die im Vergleich zur axialen Kompression ungleichmäßigeren Belastung des Wirbelkörpers, ist die vertebrale Versagenslast bei anterior bending ca. 40% niedriger (Buckley et al., 2009). Bemerkenswerterweise ist bei diesem klinisch häufig auftretenden Pathomechanismus des anterior bendings die Korrelation der BMD mit der Versagenslast nur gering ($r = 0,16-0,18$); Buckley et al. konnten hier deutlich die Grenzen der BMD Messung aufzeigen und machten klar, dass die bei der BMD Messung nicht ausreichend berücksichtigte Kortikalis und die umgebende Weichteile des Wirbelkörpers eine erhebliche Rolle für die Stabilität des Wirbelkörpers in vivo spielen (Buckley et al., 2007a). FEM die sowohl Kortikalis, als auch umgebende Weichteile mit in die Berechnung einbeziehen, könnten auch beim anterior bending deutlich höhere Korrelationen mit der Versagenslast erzielen.

Eine weitere technische Limitierung war die Binarisierung der Bilddaten, die zur Berechnung der Knochenstrukturparameter nötig war. Bei der Wahl des Schwellenwertes konnten wir uns zwar an drei sehr ähnlichen Vorarbeiten orientieren (Bauer et al., 2005; 2004; Baum et al., 2010); jedoch konnten Baum et al. auch zeigen, dass schon eine Änderung des Schwellenwertes um lediglich 10 Hounsfield Einheiten eine signifikante Auswirkung auf die bestimmten Strukturparameter und deren Korrelation mit der Versagenslast haben kann (Baum et al., 2010).

Wie in den meisten in der Literatur beschriebenen Studien zur Bestimmung der BMD per quantitativer Computertomographie wurde diese im zentralen, trabekulären Teil des Wirbelkörpers bestimmt. Einige neuere Studien konnten durch Miteinbezug auch der Kortikalis in die BMD Messung etwas höhere Korrelationen mit der Versagenslast erreichen (Buckley et al., 2007b; Lochmüller et al., 2007). Zum einen ist jedoch das trabekuläre Kompartiment des Wirbelkörpers am

stoffwechselaktivsten, dort manifestieren sich osteoporotische Veränderung als erstes (Arnold, 1973; Firooznia et al., 1984; R. Jiang et al., 2013; Ritzel et al., 1996). Zum anderen ist auch die moderne automatische Segmentierung von Wirbelkörpern weiterhin fehleranfällig mit Fehlerraten von bis zu 10%, sodass wir die BMD lediglich im trabekulären Kompartiment bestimmt haben und auf eine automatische Segmentierung verzichteten (Parkinson et al., 2008; Schwier et al., 2013; Zhou et al., 2009).

Eine weitere Einschränkung ist darin zu sehen, dass nur die BMD Messungen mit einem Thoraxphantom zur Simulierung der die Wirbelsäule umgebenden Strukturen durchgeführt wurden; die Knochenstrukturparameter wurden ohne ein solches Weichteilphantom ermittelt. Die Streuung der Röntgenstrahlung an den umgebenden Weichteilen hat wahrscheinlich Auswirkungen auf die Bildqualität, sodass unsere Ergebnisse hinsichtlich der Knochenstrukturparameter sich unter Umständen nicht ohne Korrekturen auf die Messung in vivo übertragen lassen; dies muss in zukünftigen Studien weiter überprüft werden.

Durch eine Fixierung mit Formalin wurden die untersuchten Wirbelkörper haltbar gemacht und vor der Verwesung bewahrt. Diese Fixierung mit Formalin könnte Auswirkungen sowohl auf BMD und Knochenstrukturparameter als auch auf die biomechanischen Eigenschaften des Wirbelkörpers gehabt haben. Jedoch konnten unter anderem Lochmüller et al. zeigen, dass die Formalinfixierung auf die gemessene BMD keinen signifikanten Einfluss hat (Edmondston et al., 1994; Lochmüller et al., 2001; Stefan et al., 2010).

Eine Abschätzung der potentiellen Strahlenbelastung für Patienten in vivo über die von uns bestimmten CTDI hinaus haben wir in dieser Studie nicht durchgeführt. Insbesondere für die mit einer hohen Strahlungsbelastung verbundene Bestimmung der Knochenstrukturparameter sollte - bevor diese in vivo Anwendung findet - die

effektive Strahlenbelastung ex vivo simuliert werden. Ein geeignetes Simulationsmodell wäre hier zum Beispiel die organspezifische Gewichtung gemäß IRCP 103 (International Commission on Radiological Protection), wie sie auch Museyko et al. in ihrer Studie verwendeten (Kramer et al., 1991; Museyko et al., 2014; "The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103.," 2006).

Als letzter Punkt bleibt noch zu erwähnen, dass wichtige Risikofaktoren zur Frakturrisikoabschätzung in vivo, wie sie zum Beispiel im Rahmen des Fracture Risk Assessment Tools (FRAX) erhoben werden, uns aus Datenschutzgründen nicht zur Verfügung standen (McCloskey et al., 2012).

6.5. Ausblick

Die Biomechanik des Wirbelkörpers ist äußerst komplex und lässt sich mit keinem der bisher verfügbaren Verfahren und Techniken ganzheitlich abbilden. Ein FEM-Modell, das den ganzen Wirbelkörper inklusive posteriorer Elemente, Weichteile und angrenzende Wirbelkörper erfasst, bewährte Parameter wie BMD und Knochenstrukturparameter berücksichtigt und zugleich klinisch-anamnestische Risikofaktoren in die Vorhersage mit aufnimmt, ist ein komplexer und gerade deshalb vielversprechender Ansatz. Durch die Weiterentwicklung der Untersuchungsgeräte, die Verwendung von Niedrigdosis Protokollen und die Verbesserung der Rekonstruktionsalgorithmen wird die derzeit noch relativ hohe Strahlenbelastung für den Patienten bei der BMD- und Knochenstrukturbestimmung im qCT in Zukunft weiter abnehmen, sodass diese eventuell schon bald in ersten Studien in vivo zum Einsatz kommen können.

6.6. Schlussfolgerungen

Sowohl BMD als auch Knochenstrukturparameter sind geeignete Parameter zur Abschätzung der Versagenslast des Wirbelkörpers und können in modernen, in der Routinediagnostik bereits eingesetzten Ganzkörper MDCT bestimmt werden. Die zur Verfügung stehende räumliche Auflösung ist hierzu ausreichend. Die BMD kann zudem auch mit sogenannten Niedrigdosis Protokollen bestimmt werden. Darüber hinaus scheint eine weitere Senkung der Röhrenspannung auf unter 80 kV im Sinne einer Reduktion der Strahlenbelastung möglich. Die untersuchten Knochenstrukturparameter korrelieren nur unwesentlich besser als die BMD mit der Versagenslast, daher scheint ein klinischer Einsatz am Patienten aufgrund der derzeit noch großen Strahlenbelastung nicht gerechtfertigt.

7. Zusammenfassung / Abstract

7.1. Deutsch

Zielsetzung: Sowohl für Knochenmineraldichte (BMD) als auch für Knochenstrukturparameter ist bekannt, dass Sie statistisch signifikant mit der Versagenslast eines Wirbelkörpers korrelieren, jedoch ist noch weitgehend unerforscht, ob die mittels MDCT in vivo verfügbare Bildqualität ausreicht diese valide zu bestimmen. Entsprechend hatte unsere Studie zwei Ziele: Zum einen zu überprüfen, ob zur Bestimmung der BMD per quantitativer Computertomographie (qCT) neben den Standardprotokollen auch andere, zum Beispiel niedrigdosis Protokolle verwendet werden können. Zum anderen galt es herauszufinden, in wie weit die räumliche Auflösung eines klinisch verwendeten Multidetektor-computertomographens (MDCT) ausreicht, die Versagenslast des Wirbelkörpers anhand von Knochenstrukturparametern vorherzusagen.

Material und Methoden: Siebenundzwanzig funktionelle Bewegungssegmente zwischen T6 und L3 wurden aus 27 Formalin-fixierten menschlichen Kadavern (80 ± 10 Jahre, 15 Frauen und 12 Männer) gewonnen. Alle Bewegungssegmente wurden mit verschiedenen Protokollen im MDCT (Röhrenspannung: 80 – 120 kV; räumliche Auflösung: $250 \mu\text{m} \times 250 \mu\text{m} \times 600\text{--}5000\mu\text{m}$, Rekonstruktionskernel: B, C und YB) und per hochauflösender peripherer quantitativer Computertomographie (HR-pQCT; räumliche Auflösung: $41 \mu\text{m}^3$ isotrop) gescannt. Die BMD wurde für alle MDCT Protokolle bestimmt, die Knochenstrukturparameter im HR-pQCT und dem MDCT Protokoll mit der größten räumlichen Auflösung. BMD und Knochenstrukturparameter wurden mit der minimalen transversen Querschnittsfläche des Wirbelkörpers (Amin) normalisiert. Die biomechanische Versagenslast der

Wirbelkörpers wurde anschließend durch axiale Kompression der Bewegungssegmente experimentell bestimmt.

Ergebnisse: Die mit den verschiedenen Protokollen gemessenen Werte der BMD korrelierten untereinander mit einem Korrelationskoeffizienten zwischen $r = 0,903$ und $r = 0,997$ ($p < 0,001$), die HR-pQCT und MDCT Knochenstrukturparameter je zwischen $r = 0,60$ to $r = 0,90$ ($p < 0,05$). Wir konnten Korrelationen mit der Versagenslast von bis zu $r = 0.80$ ($p < 0,001$) für die normalisierte BMD, bis zu $r = 0.87$ ($p < 0,001$) für die HR-pQCT Knochenstrukturparameter und bis zu $r = 0,89$ ($p < 0,001$) für die MDCT Knochenstrukturparameter erzielen. Sowohl die mit den verschiedenen Protokollen gemessenen BMDs als auch die Knochenstrukturparameter in HR-pQCT und MDCT unterschieden sich nicht signifikant ($p > 0,05$).

Schlussfolgerung: Sowohl 80 kV Niedrigdosis MDCT BMD als auch MDCT Knochenstrukturparameter sind geeignete Parameter zur Abschätzung der Versagenslast des Wirbelkörpers. Die zur Verfügung stehende räumliche Auflösung ist hierzu ausreichend.

7.2. English

Purpose: It was reported previously that bone mineral density (BMD) and trabecular bone structure parameters can both predict bone strength. However still little is know on which image quality is needed to get valid results for those parameters. Therefore we had two goals in this study: Firstly to evaluate if it is feasible to obtain the BMD by quantitative computed tomography (qCT) also using non-standard protocols like e.g. low-dose protocols. Secondly to assess whether the spatial resolution of clinically

available multi-detector computed tomography scanners (MDCT) is sufficient to obtain trabecular bone structure parameters that can predict vertebral bone strength.

Materials and Methods: Twenty-seven functional spinal segment units between T6 and L3 were harvested from 27 formalin-fixed human cadavers (15 women and 12 men; age: 80 ± 10 years). All functional spinal segment units were examined using clinical whole-body MDCT (tube voltage: 80 – 120 kV; spatial resolution: $250 \mu\text{m} \times 250 \mu\text{m} \times 600\text{--}5000\mu\text{m}$, reconstruction kernel: B, C und YB) and HR-pQCT (high resolution peripheral quantitative computed tomography; isotropic voxel size of $41\mu\text{m}^3$). BMD was measured for all MDCT protocols and trabecular bone structure analyses (histomorphometric and texture measures) were performed in the HR-pQCT as well as the MDCT protocol with the highest spatial resolution. BMD and structure parameters were normalized with the minimal transverse cross sectional area of the vertebra (A_{min}). Vertebral failure load of the functional spinal segment units was determined in an uniaxial biomechanical test.

Results: Normalized BMD measured using different protocols showed correlations ranging from $r = 0.903$ to $r = 0.997$ ($p < 0.001$), HR-pQCT and MDCT derived trabecular bone structure parameters showed correlations ranging from $r = 0.60$ to $r = 0.90$ ($p < 0.05$). Correlations between trabecular bone structure parameters and failure load amounted up to $r = 0.80$ ($p < 0.001$) using BMD, up to $r = 0.87$ ($p < 0.05$) using the HR-pQCT images, and up to $r = 0.89$ ($p < 0.05$) using the MDCT images. Both MDCT measured BMD's within and correlation coefficients obtained with HR-pQCT and MDCT were not significantly different ($p > 0.05$).

Conclusion: Both low-dose MDCT BMD and trabecular bone structure parameters obtained with clinically available whole-body MDCT scanners can predict vertebral bone strength; the spatial resolution available is sufficient.

8. Literaturverzeichnis

- Anderson, D.E., Bruno, A.G., Bouxsein, M.L., 2013. Biomechanics of Hip and Vertebral Fractures. In: Marcus, R., Feldman, D., Dempster, D.W., Luckey, M., Cauley, J.A. (Eds.), *Osteoporosis: Two-Volume Set*. Osteoporosis Research Group, University of California, San Francisco, pp. 497–511.
- Appelboom, T., Body, J.J., 1993. The antiquity of osteoporosis: more questions than answers. *Calcif Tissue Int* 53, 367–369.
- Armas, L.A.G., Akhter, M.P., Drincic, A., Recker, R.R., 2012. Trabecular bone histomorphometry in humans with Type 1 Diabetes Mellitus. *Bone* 50, 91–96.
- Arnold, J.S., 1973. Amount and quality of trabecular bone in osteoporotic vertebral fractures. *Clin Endocrinol Metab* 2, 221–238.
- Bauer, J.S., Kohlmann, S., Eckstein, F., Mueller, D., Lochmüller, E.M., Link, T.M., 2006. Structural analysis of trabecular bone of the proximal femur using multislice computed tomography: a comparison with dual X-ray absorptiometry for predicting biomechanical strength in vitro. *Calcif Tissue Int* 78, 78–89.
- Bauer, J.S., Monetti, R., Krug, R., Matsuura, M., Mueller, D., Eckstein, F., Rummeny, E.J., Lochmueller, E.-M., Raeth, C.W., Link, T.M., 2009. Advances of 3T MR imaging in visualizing trabecular bone structure of the calcaneus are partially SNR-independent: analysis using simulated noise in relation to micro-CT, 1.5T MRI, and biomechanical strength. *J. Magn. Reson. Imaging* 29, 132–140.
- Bauer, J.S., Müller, D., Ambekar, A., Dobritz, M., Matsuura, M., Eckstein, F., Rummeny, E.J., Link, T.M., 2005. Detection of osteoporotic vertebral fractures using multidetector CT. *Osteoporos Int* 17, 608–615.
- Bauer, J.S.J., Issever, A.S.A., Fischbeck, M.M., Burghardt, A.A., Eckstein, F.F., Rummeny, E.J.E., Majumdar, S.S., Link, T.M.T., 2004. [Multislice-CT for structure analysis of trabecular bone - a comparison with micro-CT and biomechanical strength]. *Rofo* 176, 709–718.
- Bauer, J.S., Sidorenko, I., Mueller, D., Baum, T., Issever, A.S., Eckstein, F., Rummeny, E.J., Link, T.M., Raeth, C.W., 2014. Prediction of bone strength by μ CT and MDCT-based finite-element-models: how much spatial resolution is needed? *European Journal of Radiology* 83, e36–42.
- Baum, T., Carballido-Gamio, J., Huber, M.B., Müller, D., Monetti, R., R ath, C., Eckstein, F., Lochmüller, E.M., Majumdar, S., Rummeny, E.J., Link, T.M., Bauer, J.S., 2010. Automated 3D trabecular bone structure analysis of the proximal femur--prediction of biomechanical strength by CT and DXA. *Osteoporos Int* 21, 1553–1564.
- Bell, G.H., Dunbar, O., Beck, J.S., Gibb, A., 1967. Variations in strength of vertebrae with age and their relation to osteoporosis. *Calcif Tissue Res* 1, 75–86.
- Bergot, C., Laval-Jeantet, A.M., Hutchinson, K., Dautraix, I., Caulin, F., Genant, H.K., 2001. A comparison of spinal quantitative computed tomography with dual energy X-ray absorptiometry in European women with vertebral and nonvertebral fractures. *Calcif Tissue Int* 68, 74–82.
- Binkley, N., Krueger, D., Vallarta-Ast, N., 2003. An overlying fat panniculus affects femur bone mass measurement. *J Clin Densitom* 6, 199–204.
- Black, D.M., Greenspan, S.L., Ensrud, K.E., Palermo, L., McGowan, J.A., Lang, T.F., Garnero, P., Bouxsein, M.L., Bilezikian, J.P., Rosen, C.J., Rosen, C.J., 2003. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 349, 1207–1215.
- Blake, G.M., McKeeney, D.B., Chhaya, S.C., Ryan, P.J., Fogelman, I., 1992. Dual energy x-ray absorptiometry: the effects of beam hardening on bone density measurements. *Med. Phys.* 19, 459–465.
- Bleibler, F., Benzinger, P., Lehnert, T., Becker, C., König, H.-H., 2014. [Cost of fractures in German hospitals--what role does osteoporosis play?]. *Gesundheitswesen* 76, 163–168.

- Bleibler, F., Konnopka, A., Benzinger, P., Rapp, K., König, H.-H., 2013. The health burden and costs of incident fractures attributable to osteoporosis from 2010 to 2050 in Germany—a demographic simulation model. *Osteoporos Int* 24, 835–847.
- Brinckmann, P., Biggemann, M., Hilweg, D., 1989. Prediction of the compressive strength of human lumbar vertebrae. *Spine* 14, 606–610.
- Brixen, K., Chapurlat, R., Cheung, A.M., Keaveny, T.M., Fuerst, T., Engelke, K., Recker, R., Dardzinski, B., Verbruggen, N., Ather, S., Rosenberg, E., de Papp, A.E., 2013. Bone density, turnover, and estimated strength in postmenopausal women treated with odanacatib: a randomized trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, 571–580.
- Buckley, J.M., Cheng, L., Loo, K., Slyfield, C., Xu, Z., 2007a. Quantitative computed tomography-based predictions of vertebral strength in anterior bending. *Spine* 32, 1019–1027.
- Buckley, J.M., Kuo, C.C., Cheng, L.C., Loo, K., Motherway, J., Slyfield, C., Deviren, V., Ames, C., 2009. Relative strength of thoracic vertebrae in axial compression versus flexion. *Spine J* 9, 478–485.
- Buckley, J.M., Loo, K., Motherway, J., 2007b. Comparison of quantitative computed tomography-based measures in predicting vertebral compressive strength. *Bone* 40, 767–774.
- Cann, C.E., 1988. Quantitative CT for determination of bone mineral density: a review. *Radiology* 166, 509–522.
- Cann, C.E., Genant, H.K., Kolb, F.O., Ettinger, B., 1985. Quantitative computed tomography for prediction of vertebral fracture risk. *Bone* 6, 1–7.
- Carballido-Gamio, J., Folkesson, J., Karampinos, D.C., Baum, T., Link, T.M., Majumdar, S., Krug, R., 2011. Generation of an atlas of the proximal femur and its application to trabecular bone analysis. *Magn. Reson. Med.* 66, 1181–1191.
- Center, Nguyen, T.V., Schneider, D., Sambrook, P.N., Eisman, J.A., 1999. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 353, 5–5.
- Chang, G., Deniz, C.M., Honig, S., Rajapakse, C.S., Egol, K., Regatte, R.R., Brown, R., 2014a. Feasibility of three-dimensional MRI of proximal femur microarchitecture at 3 tesla using 26 receive elements without and with parallel imaging. *J. Magn. Reson. Imaging* 40, 229–238.
- Chang, G., Honig, S., Brown, R., Deniz, C.M., Egol, K.A., Babb, J.S., Regatte, R.R., Rajapakse, C.S., 2014b. Finite Element Analysis Applied to 3-T MR Imaging of Proximal Femur Microarchitecture: Lower Bone Strength in Patients with Fragility Fractures Compared with Control Subjects. *Radiology* 272, 464–474.
- Chang, G., Honig, S., Liu, Y., Chen, C., Chu, K.K., Rajapakse, C.S., Egol, K., Xia, D., Saha, P.K., Regatte, R.R., 2014c. 7 Tesla MRI of bone microarchitecture discriminates between women without and with fragility fractures who do not differ by bone mineral density. *J. Bone Miner. Metab.*
- Cheng, X.G., Nicholson, P.H., Boonen, S., Lowet, G., Brys, P., Aerssens, J., Van der Perre, G., Dequeker, J., 1997. Prediction of vertebral strength in vitro by spinal bone densitometry and calcaneal ultrasound. *J Bone Miner Res* 12, 1721–1728.
- Chevalier, Y., Quek, E., Borah, B., Gross, G., Stewart, J., Lang, T., Zysset, P., 2009. Biomechanical effects of teriparatide in women with osteoporosis treated previously with alendronate and risedronate: results from quantitative computed tomography-based finite element analysis of the vertebral body. *Bone* 46, 41–48.
- Cody, D.D., Goldstein, S.A., Flynn, M.J., Brown, E.B., 1991. Correlations between vertebral regional bone mineral density (rBMD) and whole bone fracture load. *Spine* 16, 146–154.
- DallAra, E., Pahr, D., Varga, P., Kainberger, F., Zysset, P., 2012. QCT-based finite element models predict human vertebral strength in vitro significantly better than simulated DEXA. *Osteoporos Int* 23, 563–572.
- Damilakis, J., Adams, J.E., Guglielmi, G., Link, T.M., 2010. Radiation exposure in X-ray-based imaging techniques used in osteoporosis. *Eur Radiol* 20, 2707–2714.
- Delmas, P.D., 2000. Do we need to change the WHO definition of osteoporosis? *Osteoporos Int* 11, 189–191.
- Dequeker, J., 1994. Vertebral osteoporosis as painted by Vittore Carpaccio (1465): reflections on paleopathology of osteoporosis in pictorial art. *Calcif Tissue Int* 55, 321–323.

- Diederichs, G., Link, T., Marie, K., Huber, M., Rogalla, P., Burghardt, A., Majumdar, S., Issever, A., 2008. Feasibility of measuring trabecular bone structure of the proximal femur using 64-slice multidetector computed tomography in a clinical setting. *Calcif Tissue Int* 83, 332–341.
- Diederichs, G., Link, T.M., Kentenich, M., Schwieger, K., Huber, M.B., Burghardt, A.J., Majumdar, S., Rogalla, P., Issever, A.S., 2009. Assessment of trabecular bone structure of the calcaneus using multi-detector CT: correlation with microCT and biomechanical testing. *Bone* 44, 976–983.
- Dougherty, G., Henebry, G.M., 2002. Lacunarity analysis of spatial pattern in CT images of vertebral trabecular bone for assessing osteoporosis. *Medical Engineering and Physics* 24, 129–138.
- Duboeuf, F., Jergas, M., Schott, A.-M., Wu, C.Y., Glüer, C.C., Genant, H.K., 1995. A comparison of bone densitometry measurements of the central skeleton in post-menopausal women with and without vertebral fracture. *British Journal of Radiology* 68, 747–753.
- Ebbesen, E.N., Thomsen, J.S., Beck-Nielsen, H., Nepper-Rasmussen, H.J., Mosekilde, L., 1999a. Lumbar vertebral body compressive strength evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry, quantitative computed tomography, and ashing. *Bone* 25, 713–724.
- Ebbesen, E.N.E., Thomsen, J.S.J., Beck-Nielsen, H.H., Nepper-Rasmussen, H.J.H., Mosekilde, L.L., 1999b. Age- and gender-related differences in vertebral bone mass, density, and strength. *J Bone Miner Res* 14, 1394–1403.
- Eckstein, F., Fischbeck, M., Kuhn, V., Link, T.M., Priemel, M., Lochmüller, E.-M., 2004. Determinants and heterogeneity of mechanical competence throughout the thoracolumbar spine of elderly women and men. *Bone* 35, 364–374.
- Eckstein, F., Lochmüller, E.-M., Lill, C.A., Kuhn, V., Schneider, E., Delling, G., Müller, R., 2001. Bone strength at clinically relevant sites displays substantial heterogeneity and is best predicted from site-specific bone densitometry. *J Bone Miner Res* 17, 162–171.
- Edward Conrad, F.A., REIFENSTEIN, E.C., 1948. *The Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease. Selected Studies.*
- Edmondston, S.J., Singer, K.P., Day, R.E., Breidahl, P.D., Price, R.I., 1994. Formalin fixation effects on vertebral bone density and failure mechanics: an in-vitro study of human and sheep vertebrae. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 9, 175–179.
- Edmondston, S.J., Singer, K.P., Day, R.E., Price, R.I., Breidahl, P.D., 1997. Ex vivo estimation of thoracolumbar vertebral body compressive strength: the relative contributions of bone densitometry and vertebral morphometry. *Osteoporos Int* 7, 142–148.
- Engelke, K., Grampp, S., Glüer, C.C., Jergas, M., Yang, S.O., Genant, H.K., 1994. Significance of QCT bone mineral density and its standard deviation as parameters to evaluate osteoporosis. *J Comput Assist Tomogr* 19, 111–116.
- Engelke, K.K., Karolczak, M.M., Lutz, A.A., Seibert, U.U., Schaller, S.S., Kalender, W.W., 1999. [Micro-CT. Technology and application for assessing bone structure]. *Radiologe* 39, 203–212.
- Eriksson, S.A., Isberg, B.O., Lindgren, J.U., 1989. Prediction of vertebral strength by dual photon absorptiometry and quantitative computed tomography. *Calcif Tissue Int* 44, 243–250.
- Eswaran, S.K., Gupta, A., Adams, M.F., Keaveny, T.M., 2006. Cortical and trabecular load sharing in the human vertebral body. *J Bone Miner Res* 21, 307–314.
- Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A., Lang, A.-G., 2009. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods* 41, 1149–1160.
- Firooznia, H., Golimbu, C., Rafii, M., Schwartz, M.S., Alterman, E.R., 1984. Quantitative computed tomography assessment of spinal trabecular bone. I. Age-related regression in normal men and women. *J Comput Tomogr* 8, 91–97.
- Gavrielides, M.A., Zeng, R., Myers, K.J., Sahiner, B., Petrick, N., 2012. Benefit of Overlapping Reconstruction for Improving the Quantitative Assessment of CT Lung Nodule Volume. *Acad Radiol.*
- Genant, H.K., Boyd, D., 1977. Quantitative bone mineral analysis using dual energy computed tomography. *Invest Radiol* 12, 545–551.
- Genant, H.K., Cann, C.E., Ettinger, B., Gordan, G.S., 1982. Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa: a sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. *Ann Intern Med* 97, 699–705.

- Glüer, C.C., Genant, H.K., 1989. Impact of marrow fat on accuracy of quantitative CT. *J Comput Assist Tomogr* 13, 1023–1035.
- Glüer, C.C., Krause, M., Museyko, O., Wulff, B., Campbell, G., Damm, T., Dauschies, M., Huber, G., Lu, Y., Peña, J., Waldhausen, S., Bastgen, J., Rohde, K., Breer, S., Steinebach, I., Thomsen, F., Amling, M., Barkmann, R., Engelke, K., Morlock, M., Pfeilschifter, J., Püschel, K., 2013. New horizons for the in vivo assessment of major aspects of bone quality. Microstructure and material properties assessed by Quantitative Computed Tomography and Quantitative Ultrasound methods developed by the BioAsset consortium. *Osteologie* 22, 223–233.
- Gong, J.K., Arnold, J.S., COHN, S.H., 1964. COMPOSITION OF TRABECULAR AND CORTICAL BONE. *Anat Rec* 149, 325–331.
- Graeff, C., Chevalier, Y., Charlebois, M., Varga, P., Pahr, D., Nickelsen, T.N., Morlock, M.M., Glüer, C.C., Zysset, P.K., 2009. Improvements in vertebral body strength under teriparatide treatment assessed in vivo by finite element analysis: results from the EUROFORS study. *J Bone Miner Res* 24, 1672–1680.
- Graeff, C., Timm, W., Nickelsen, T.N., Farrerons, J., Marín, F., Barker, C., Glüer, C.C., 2007. Monitoring Teriparatide-Associated Changes in Vertebral Microstructure by High-Resolution CT In Vivo: Results From the EUROFORS Study. *J Bone Miner Res* 22, 1426–1433.
- Granhed, H., Jonson, R., Hansson, T., 1989. Mineral content and strength of lumbar vertebrae. A cadaver study. *Acta Orthop Scand* 60, 105–109.
- Griffith, J.F., Genant, H.K., 2008. Bone mass and architecture determination: state of the art. Best practice & research. *Clinical endocrinology & metabolism* 22, 737–764.
- Gundersen, H.J., Jensen, T.B., Osterby, R., 1978. Distribution of membrane thickness determined by lineal analysis. *J Microsc* 113, 27–43.
- Hadji, P., Klein, S., Gothe, H., Häussler, B., Kless, T., Schmidt, T., Steinle, T., Verheyen, F., Linder, R., 2013. The epidemiology of osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Dtsch Arztebl Int* 110, 52–57.
- Hansen, M.A., Hassager, C., Overgaard, K., Marslew, U., Riis, B.J., Christiansen, C., 1990. Dual-energy x-ray absorptiometry: a precise method of measuring bone mineral density in the lumbar spine. *J. Nucl. Med.* 31, 1156–1162.
- Häussler, B., Gothe, H., Göl, D., Glaeske, G., Pientka, L., Felsenberg, D., 2007. Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany--the BoneEVA Study. *Osteoporos Int* 18, 77–84.
- Hotca, A., Ravichandra, S., Mikheev, A., Rusinek, H., Chang, G., 2014. Precision of volumetric assessment of proximal femur microarchitecture from high-resolution 3T MRI. *Int J Comput Assist Radiol Surg*.
- Huang, C., Ross, P.D., Wasnich, R.D., 1997. Short-term and long-term fracture prediction by bone mass measurements: a prospective study. *J Bone Miner Res* 13, 107–113.
- Hudelmaier, M., Kollstedt, A., Lochmüller, E.M., Kuhn, V., Eckstein, F., Link, T.M., 2005. Gender differences in trabecular bone architecture of the distal radius assessed with magnetic resonance imaging and implications for mechanical competence. *Osteoporos Int* 16, 1124–1133.
- Inceoğlu, S., Mageswaran, P., 2014. Multi-scale finite element modelling at the posterior lumbar vertebra: analysis of pedicle stresses due to pars fracture. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 17, 787–791.
- Issever, A.S., Link, T.M., Kentenich, M., Rogalla, P., Burghardt, A.J., Kazakia, G.J., Majumdar, S., Diederichs, G., 2010. Assessment of trabecular bone structure using MDCT: comparison of 64- and 320-slice CT using HR-pQCT as the reference standard. *Eur Radiol* 20, 458–468.
- Issever, A.S., Link, T.M., Kentenich, M., Rogalla, P., Schwieger, K., Huber, M.B., Burghardt, A.J., Majumdar, S., Diederichs, G., 2009. Trabecular bone structure analysis in the osteoporotic spine using a clinical in vivo setup for 64-slice MDCT imaging: comparison to microCT imaging and microFE modeling. *J Bone Miner Res* 24, 1628–1637.
- Issever, A.S., Vieth, V., Lotter, A., Meier, N., Laib, A., Newitt, D., Majumdar, S., Link, T.M., 2002. Local differences in the trabecular bone structure of the proximal femur depicted with high-spatial-resolution MR imaging and multisection CT. *Acad Radiol* 9, 1395–1406.
- Ito, M., 2011. Recent progress in bone imaging for osteoporosis research. *J. Bone Miner. Metab.* 29, 131–140.

- Ito, M., Hayashi, K., Yamada, M., Uetani, M., Nakamura, T., 1993. Relationship of osteophytes to bone mineral density and spinal fracture in men. *Radiology* 189, 497–502.
- Ito, M., Ikeda, K., Nishiguchi, M., Shindo, H., Uetani, M., Hosoi, T., Orimo, H., 2005. Multi-Detector Row CT Imaging of Vertebral Microstructure for Evaluation of Fracture Risk. *J Bone Miner Res* 20, 1828–1836.
- J Deutschmann, J Patsch, Valentinitzsch, A., Pietschmann, P., Varga, P., DallAra, E., Zysset, P., Weber, G.W., Resch, H., Kainberger, F., 2012. Hochauflösende und Mikro-Computertomographie in der Wiener Osteologie 1–9.
- Jiang, R., Liu, G.-M., Bai, H.-T., Wang, T.-B., Wu, H., Jia, Y.-Y., Luo, Y.-G., 2013. Age-related differences in the biological parameters of vertebral cancellous bone from Chinese women. *Chin. Med. J.* 126, 3828–3832.
- Jiang, Y., Zhao, J., Liao, E.-Y., Dai, R.-C., Wu, X.-P., Genant, H.K., 2004. Application of micro-CT assessment of 3-D bone microstructure in preclinical and clinical studies. *J. Bone Miner. Metab.* 23 Suppl, 122–131.
- Kalender, W.A., Deak, P., Kellermeier, M., van Straten, M., Vollmar, S.V., 2009. Application- and patient size-dependent optimization of x-ray spectra for CT. *Med. Phys.* 36, 993–1007.
- Kalender, W.A., Klotz, E., Suess, C., 1987. Vertebral bone mineral analysis: an integrated approach with CT. *Radiology* 164, 419–423.
- Kanis, J.A., Melton, L.J., Christiansen, C., Johnston, C.C., Khaltsev, N., 1994. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 9, 1137–1141.
- Kanis, J.A., 2001. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 359, 1929–1936.
- Keaveny, T.M., Donley, D.W., Hoffmann, P.F., Mitlak, B.H., Glass, E.V., Martin, J.A.S., 2006. Effects of teriparatide and alendronate on vertebral strength as assessed by finite element modeling of QCT scans in women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 22, 149–157.
- Kim, S., Macdonald, H.M., Nettlefold, L., McKay, H.A., 2013. A comparison of bone quality at the distal radius between Asian and white adolescents and young adults: an HR-pQCT study. *J Bone Miner Res* 28, 2035–2042.
- Kramer, R., Zankl, M., GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit Neuherberg, O., 1991. The Calculation of Dose from External Photon Exposures Using Reference Human Phantoms and Monte Carlo Methods.
- Krug, R., Burghardt, A.J., Majumdar, S., Link, T.M., 2010. High-resolution imaging techniques for the assessment of osteoporosis. *Radiol Clin North Am* 48, 601–621.
- Laval-Jeantet, A.M., Roger, B., Bouysee, S., Bergot, C., Mazess, R.B., 1986. Influence of vertebral fat content on quantitative CT density. *Radiology* 159, 463–466.
- Leslie, W.D., Lix, L.M., Johansson, H., Oden, A., McCloskey, E., Kanis, J.A., Kanis, J.A., 2012. Does osteoporosis therapy invalidate FRAX for fracture prediction? *J Bone Miner Res* 27, 1243–1251.
- Leslie, W.D., Aubry-Rozier, B., Lix, L.M., Morin, S.N., Majumdar, S.R., Hans, D., 2014. Spine bone texture assessed by trabecular bone score (TBS) predicts osteoporotic fractures in men: The Manitoba Bone Density Program. *Bone* 67, 10–14.
- Lewiecki, E.M., Keaveny, T.M., Kopperdahl, D.L., Genant, H.K., Engelke, K., Fuerst, T., Kivitz, A., Davies, R.Y., Fitzpatrick, L.A., 2009. Once-monthly oral ibandronate improves biomechanical determinants of bone strength in women with postmenopausal osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94, 171–180.
- Li, D., Xiao, Z., Wang, G., Zhao, G., 2014. Novel, fast and efficient image-based 3D modeling method and its application in fracture risk evaluation. *Exp Ther Med* 7, 1583–1590.
- Li, N., Li, X.-M., Xu, L., Sun, W.-J., Cheng, X.-G., Tian, W., 2013. Comparison of QCT and DXA: Osteoporosis Detection Rates in Postmenopausal Women. *Int J Endocrinol* 2013, 895474.
- Link, T.M., 2012. Osteoporosis imaging: state of the art and advanced imaging. *Radiology* 263, 3–17.
- Link, T.M., Majumdar, S., Augat, P., Lin, J.C., Newitt, D., Lu, Y., Lane, N.E., Genant, H.K., 1998a. In vivo high resolution MRI of the calcaneus: differences in trabecular structure in osteoporosis patients. *J Bone Miner Res* 13, 1175–1182.

- Link, T.M., Majumdar, S., LIN, J.C., Augat, P., Gould, R.G., Newitt, D., Ouyang, X., Lang, T.F., Mathur, A., Genant, H.K., 1998b. Assessment of trabecular structure using high resolution CT images and texture analysis. *J Comput Assist Tomogr* 22, 15–24.
- Link, T.M., Majumdar, S., LIN, J.C., Newitt, D., Augat, P., Ouyang, X., Mathur, A., Genant, H.K., 1997. A comparative study of trabecular bone properties in the spine and femur using high resolution MRI and CT. *J Bone Miner Res* 13, 122–132.
- Link, T.M., Vieth, V., Stehling, C., Lotter, A., Beer, A., Newitt, D., Majumdar, S., 2003. High-resolution MRI vs multislice spiral CT: which technique depicts the trabecular bone structure best? *Eur Radiol* 13, 663–671.
- Liu, G., Peacock, M., Eilam, O., Dorulla, G., Braunstein, E., Johnston, C.C., 1997. Effect of osteoarthritis in the lumbar spine and hip on bone mineral density and diagnosis of osteoporosis in elderly men and women. *Osteoporos Int* 7, 564–569.
- Lochmüller, E.-M., Matsuura, M., Bauer, J., Hitzl, W., Link, T.M., Müller, R., Eckstein, F., 2008. Site-specific deterioration of trabecular bone architecture in men and women with advancing age. *J Bone Miner Res* 23, 1964–1973.
- Lochmüller, E.M., Bürklein, D., Kuhn, V., Glaser, C., Müller, R., Glüer, C.C., Eckstein, F., 2002. Mechanical strength of the thoracolumbar spine in the elderly: prediction from in situ dual-energy X-ray absorptiometry, quantitative computed tomography (QCT), upper and lower limb peripheral QCT, and quantitative ultrasound. *Bone* 31, 77–84.
- Lochmüller, E.M., Eckstein, F., Kaiser, D., Zeller, J.B., Landgraf, J., Putz, R., Steldinger, R., 1998. Prediction of vertebral failure loads from spinal and femoral dual-energy X-ray absorptiometry, and calcaneal ultrasound: an in situ analysis with intact soft tissues. *Bone* 23, 417–424.
- Lochmüller, E.M., Pöschl, K., Würstlin, L., Matsuura, M., Müller, R., Link, T.M., Eckstein, F., 2007. Does thoracic or lumbar spine bone architecture predict vertebral failure strength more accurately than density? *Osteoporos Int* 19, 537–545.
- Lochmüller, E.M.E., Krefting, N.N., Bürklein, D.D., Eckstein, F.F., 2001. Effect of fixation, soft-tissues, and scan projection on bone mineral measurements with dual energy X-ray absorptiometry (DXA). *Calcif Tissue Int* 68, 140–145.
- Majumdar, S., Genant, H.K., Grampp, S., Newitt, D.C., Truong, V.H., LIN, J.C., Mathur, A., 1997. 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, 111–118.
- Majumdar, S., KOTHARI, M., Augat, P., Newitt, D.C., Link, T.M., LIN, J.C., Lang, T., Lu, Y., Genant, H.K., 1998. High-resolution magnetic resonance imaging: three-dimensional trabecular bone architecture and biomechanical properties. *Bone* 22, 445–454.
- Majumdar, S.S., Newitt, D.D., Mathur, A.A., Osman, D.D., Gies, A.A., Chiu, E.E., Lotz, J.J., Kinney, J.J., Genant, H.H., 1995. Magnetic resonance imaging of trabecular bone structure in the distal radius: relationship with X-ray tomographic microscopy and biomechanics. *Osteoporos Int* 6, 376–385.
- McBroom, R.J., Hayes, W.C., Edwards, W.T., Goldberg, R.P., White, A.A., 1985. Prediction of vertebral body compressive fracture using quantitative computed tomography. *J Bone Joint Surg Am* 67, 1206–1214.
- McCloskey, E.E., Johansson, H.H., Oden, A.A., Kanis, J.A.J., 2012. Fracture risk assessment. *Clin Biochem* 45, 887–893.
- Melton, L.J., Riggs, B.L., Keaveny, T.M., Achenbach, S.J., Hoffmann, P.F., Camp, J.J., Rouleau, P.A., Bouxsein, M.L., Amin, S., Atkinson, E.J., Robb, R.A., Khosla, S., 2007. Structural determinants of vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res* 22, 1885–1892.
- Melton, L.J.L., Khosla, S.S., Atkinson, E.J.E., O'Fallon, W.M.W., Riggs, B.L.B., 1997. Relationship of bone turnover to bone density and fractures. *J Bone Miner Res* 12, 1083–1091.
- Moro, M., Hecker, A.T., Bouxsein, M.L., Myers, E.R., 1995. Failure load of thoracic vertebrae correlates with lumbar bone mineral density measured by DXA. *Calcif Tissue Int* 56, 206–209.
- Mosekilde, L., 1989. Sex differences in age-related loss of vertebral trabecular bone mass and structure--biomechanical consequences. *Bone* 10, 425–432.
- Mosekilde, L., 1998. The effect of modelling and remodelling on human vertebral body architecture. *Technol Health Care* 6, 287–297.

- Mosekilde, L., 1990. Consequences of the remodelling process for vertebral trabecular bone structure: a scanning electron microscopy study (uncoupling of unloaded structures). *Bone Miner* 10, 13–35.
- Mosekilde, L., Bentzen, S.M., Ortoft, G., Jørgensen, J., 1989. The predictive value of quantitative computed tomography for vertebral body compressive strength and ash density. *Bone* 10, 465–470.
- Mosekilde, L., Viidik, A., Mosekilde, L., 1985. Correlation between the compressive strength of iliac and vertebral trabecular bone in normal individuals. *Bone* 6, 291–295.
- Museyko, O., Heinemann, A., Krause, M., Wulff, B., Amling, M., Püschel, K., Glüer, C.C., Kalender, W., Engelke, K., 2014. A low-radiation exposure protocol for 3D QCT of the spine. *Osteoporos Int* 25, 983–992.
- Nikodem, A., 2012. Correlations between structural and mechanical properties of human trabecular femur bone. *Acta Bioeng Biomech* 14, 37–46.
- Ohno, K., Ohkubo, M., Marasinghe, J.C., Murao, K., Matsumoto, T., Wada, S., 2012. Accuracy of lung nodule density on HRCT: analysis by PSF-based image simulation. *J Appl Clin Med Phys* 13, 3868.
- Orwoll, E.S., Oviatt, S.K., Mann, T., 1990. The impact of osteophytic and vascular calcifications on vertebral mineral density measurements in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 70, 1202–1207.
- Ouyang, X.X., Selby, K.K., Lang, P.P., Engelke, K.K., Klifa, C.C., Fan, B.B., Zucconi, F.F., Hottya, G.G., Chen, M.M., Majumdar, S.S., Genant, H.K.H., 1997. 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* 60, 139–147.
- Parfitt, A.M., Drezner, M.K., Glorieux, F.H., Kanis, J.A., Malluche, H., Meunier, P.J., Ott, S.M., Recker, R.R., 1987. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res* 2, 595–610.
- Parkinson, I.H., Badiei, A., Fazzalari, N.L., 2008. Variation in segmentation of bone from micro-CT imaging: implications for quantitative morphometric analysis. *Australas Phys Eng Sci Med* 31, 160–164.
- Paternoster, L., Lorentzon, M., Lehtimäki, T., Eriksson, J., Kähönen, M., Raitakari, O., Laaksonen, M., Sievänen, H., Viikari, J., Lyytikäinen, L.-P., Mellström, D., Karlsson, M., Ljunggren, O., Grundberg, E., Kemp, J.P., Sayers, A., Nethander, M., Evans, D.M., Vandenput, L., Tobias, J.H., Ohlsson, C., 2013. Genetic determinants of trabecular and cortical volumetric bone mineral densities and bone microstructure. *PLoS Genet.* 9, e1003247.
- Phan, C.M., Matsuura, M., Bauer, J.S., Dunn, T.C., Newitt, D., Lochmueller, E.M., Eckstein, F., Majumdar, S., Link, T.M., 2006. 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* 239, 488–496.
- Pollintine, P., Dolan, P., Tobias, J.H., Adams, M.A., 2004. Intervertebral disc degeneration can lead to “stress-shielding” of the anterior vertebral body: a cause of osteoporotic vertebral fracture? *Spine* 29, 774–782.
- Pothuau, L., Carceller, P., Hans, D., 2008. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone* 42, 775–787.
- Pressman, A., Forsyth, B., Ettinger, B., Tosteson, A.N., 2000. Initiation of osteoporosis treatment after bone mineral density testing. *Osteoporos Int* 12, 337–342.
- Prokop, M., 2003. Multislice CT: technical principles and future trends. *Eur Radiol* 13 Suppl 5, M3–13.
- Radiology, A.C.O., 2013. ACR Practice Guideline for the Performance of Quantitative Computed Tomography (QCT) Bone Densitometry. American College of Radiology: Practise Guidelines 1–13.
- Rehman, Q., Lang, T., Modin, G., Lane, N.E., 2002. Quantitative computed tomography of the lumbar spine, not dual x-ray absorptiometry, is an independent predictor of prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteopenia receiving long-term glucocorticoid and hormone-replacement therapy. *Arthritis Rheum.* 46, 1292–1297.

- Riggs, B.L., Wahner, H.W., Seeman, E., Offord, K.P., Dunn, W.L., Mazess, R.B., Johnson, K.A., Melton, L.J., 1982. Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. Differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. *J. Clin. Invest.* 70, 716–723.
- Ritzel, H.H., Amling, M.M., Pösl, M.M., Hahn, M.M., Delling, G.G., 1996. The thickness of human vertebral cortical bone and its changes in aging and osteoporosis: a histomorphometric analysis of the complete spinal column from thirty-seven autopsy specimens. *J Bone Miner Res* 12, 89–95.
- Schuit, S.C.E., van der Klift, M., Weel, A.E.A.M., de Laet, C.E.D.H., Burger, H., Seeman, E., Hofman, A., Uitterlinden, A.G., van Leeuwen, J.P.T.M., Pols, H.A.P., 2004. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 34, 195–202.
- Schwier, M., Chitiboi, T., Hülhagen, T., Hahn, H.K., 2013. Automated spine and vertebrae detection in CT images using object-based image analysis. *Int J Numer Method Biomed Eng* 29, 938–963.
- Silva, B.C., Leslie, W.D., Resch, H., Lamy, O., Lesnyak, O., Binkley, N., McCloskey, E.V., Kanis, J.A., Bilezikian, J.P., 2014. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res* 29, 518–530.
- Silva, M.J., KEAVENY, T.M., Hayes, W.C., 1997. Load sharing between the shell and centrum in the lumbar vertebral body. *Spine* 22, 140–150.
- Singer, K., Edmondston, S., Day, R., Breidahl, P., Price, R., 1995. Prediction of thoracic and lumbar vertebral body compressive strength: correlations with bone mineral density and vertebral region. *Bone* 17, 167–174.
- Sisodia, G.B., 2013. Methods of predicting vertebral body fractures of the lumbar spine. *World J Orthop* 4, 241–247.
- Stefan, U., Michael, B., Werner, S., 2010. Effects of three different preservation methods on the mechanical properties of human and bovine cortical bone. *Bone* 47, 6–6.
- The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103, 2006. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann ICRP* 37, 1–332.
- Whealan, K.M., Kwak, S.D., Tedrow, J.R., Inoue, K., Snyder, B.D., 2000. Noninvasive imaging predicts failure load of the spine with simulated osteolytic defects. *J Bone Joint Surg Am* 82, 1240–1251.
- Whyne, C.M., Hu, S.S., Klisch, S., Lotz, J.C., 1998. Effect of the pedicle and posterior arch on vertebral body strength predictions in finite element modeling. *Spine* 23, 899–907.
- Whitfield, J.F., Morley, P., 1997. *Anabolic Treatments for Osteoporosis*. CRC Press.
- Yang, L., Sycheva, A.V., Black, D.M., Eastell, R., 2013. Site-specific differential effects of once-yearly zoledronic acid on the hip assessed with quantitative computed tomography: results from the HORIZON Pivotal Fracture Trial. *Osteoporos Int* 24, 329–338.
- Yu, E.W., Thomas, B.J., Brown, J.K., Finkelstein, J.S., 2012. Simulated increases in body fat and errors in bone mineral density measurements by DXA and QCT. *J Bone Miner Res* 27, 119–124.
- Zhou, X., Hayashi, T., Chen, H., Hara, T., Yokoyama, R., Kanematsu, M., Hoshi, H., Fujita, H., 2009. Automated measurement of bone-mineral-density (BMD) values of vertebral bones based on X-ray torso CT images. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009, 3573–3576.

9. Anhang

9.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1	Darstellung der Krankheit Osteoporose: Ursulas Gouvernante in Vittore Carpaccios „Ankunft der englischen Gesandten“,.....	4
Abbildung 4.1	Beispiel eines Bewegungssegmentes	19
Abbildung 4.2	Die Verschiedenen BMD Protokolle im Vergleich: Detailaufnahmen eines Wirbelkörpers.	21
Abbildung 4.3	Das Thoraxphantom	23
Abbildung 4.4	Kalibrierungskurve für Thoraxphantom.....	24
Abbildung 4.5	Vergleich MDCT hochauflösendes Protokoll und HR-pQCT.....	26
Abbildung 4.6	Platzierung der drei ROI zur BMD Bestimmung	28
Abbildung 4.7	Einbetten des Bewegungssegmentes in Kunstharz	36
Abbildung 4.8	Der Versuchsaufbau zur Ermittlung der Versagenslast.....	37
Abbildung 4.9	Beispiel einer Belastungskurve zyklisch und destruktiv.....	38
Abbildung 5.1	Korrelationen nach Pearson zwischen den einzelnen BMD Untersuchungsprotokollen.....	44
Abbildung 5.2	Korrelationsgeraden von BMD und BMD*Amin mit der Versagenslast am Beispiel des Protokolls BMD 3.0 mm.....	46

9.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1	Vorarbeiten DXA sowie qCT BMD vs. ex vivo Versagenslast an der Wirbelsäule	13
Tabelle 4.1	Die Untersuchungsprotokolle im Überblick	21
Tabelle 4.2	Volume of Interest (VOI) zur Messung der BMD.....	28
Tabelle 5.1	Mittelwert, Standardabweichung und 95%-Konfidenzintervall für verschiedene Parameter des gesamten Untersuchungskollektivs ..	41
Tabelle 5.2	Subsample zur Strukturparameterbestimmung: Mittelwert, Standardabweichung und 95%-Konfidenzintervall für verschiedene Parameter. Parameter des gesamten Untersuchungskollektivs im Vergleich.....	42
Tabelle 5.3	Korrelationen nach Pearson zwischen den einzelnen BMD Untersuchungsprotokollen	43
Tabelle 5.4	Pearson Korrelationskoeffizienten (r) und Signifikanzniveau (p) für BMD vs. Versagenslast.....	45
Tabelle 5.5	MDCT- und HR-pQCT-Knochenstrukturparameter je Mittelwerte, Standardabweichungen, Signifikanzniveaus des Unterschiedes und Pearson Korrelationskoeffizienten	47
Tabelle 5.6	Pearson Korrelationskoeffizienten für Knochenstrukturparameter vs. Versagenslast	48

9.3. Danksagung

Ohne einige besondere Menschen in meinem Leben wäre diese Arbeit nicht entstanden, all diesen möchte ich diese Arbeit widmen. Zuallererst meinen Eltern, die mir meine Ausbildung ermöglicht haben und mir immer Freiheit in meinem Handeln ließen, meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. Jan Stefan Bauer, der nicht nur bei Fragen mir auf herzliche Art stets zur Seite stand, meinem Betreuer Dr. Thomas Baum, der mich erfolgreich durch den Prozess des Schreibens gelotst hat, Herrn Prof. Dr. Ernst J. Rummeny der diesen Lehrstuhl führt und Gerätschaften unkompliziert zu Verfügung gestellt hat, der ganzen Technischen Universität München für meine Ausbildung und im Besonderen den Spendern, die ihren Körper nach ihrem Tode der Ausbildung und Forschung zur Verfügung gestellt haben.

Darüber hinaus möchte ich mich bei folgenden Leuten für Ihre Unterstützung bedanken: Axel Unverzagt, Eduardo Grande Garcia, Julia Deutschmann und Janina Patsch.