



**Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie**

**Strukturanalyse des Calcaneus in der Osteoporose-Diagnostik mittels hochauflösender Magnetresonanztomographie im Vergleich zur Knochendichtemessung und hochauflösender Computertomographie der Wirbelsäule**

**Ina Michaela Steinbauer**

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

Vorsitzende(r): Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny  
Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Th. M. Link  
University of California / USA  
Univ.-Prof. Dr. R. von Eisenhart-Rothe

Die Dissertation wurde am 19.03.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 22.10.2014 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Ziel der Arbeit .....</b>	<b>12</b>
<b>3. Grundlagen .....</b>	<b>13</b>
3.1. Definition der Osteoporose .....	13
3.2. Sozioökonomische Bedeutung.....	15
3.3. Pathophysiologie der Osteoporose .....	16
3.4. Therapiemöglichkeiten .....	17
3.5. Diagnostische Verfahren.....	18
Konventionelles Röntgen .....	18
Osteodensitometrische Verfahren.....	18
Quantitativer Ultraschall .....	20
<b>4. Material und Methoden.....</b>	<b>21</b>
4.1. Präparate .....	21
4.2 Bildgebung .....	22
4.2.1 Roentgenaufnahmen der Wirbelsäulen.....	22
4.2.2 QCT der Wirbelkörper .....	23
4.2.3 DXA der Calcanei.....	23
4.2.4 MR der Calcanei .....	23
4.3. Bild- und Strukturanalyse .....	25
4.3.1. Auswertung der Röntgenbilder.....	25

4.3.2. Hochauflösende Computertomographie.....	25
4.3.3. Auswertung MR.....	26
4.4. Morphologische Parameter .....	27
Datenanalyse .....	28
<b>5. Ergebnisse .....</b>	<b>29</b>
5.1. Frakturstatus der Wirbelkörper.....	29
5.2. ROC-Analyse .....	32
5.2.1. ROC – Analyse für den Frakturstatus der Calcanei .....	33
5.2.1.2. Auswertung der Ergebnisse der gemessenen Calcanei ohne SFI 0.5. ....	34
5.2.2. ROC-Analyse für den Frakturstatus der Wirbelsäule .....	35
5.2.2. Korrelationen mit der Knochendichte und dem Alter .....	38
<b>6. Diskussion .....</b>	<b>40</b>
<b>7. Ausblick.....</b>	<b>52</b>
<b>8. Zusammenfassung .....</b>	<b>53</b>
<b>9. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>55</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>64</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>65</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>66</b>

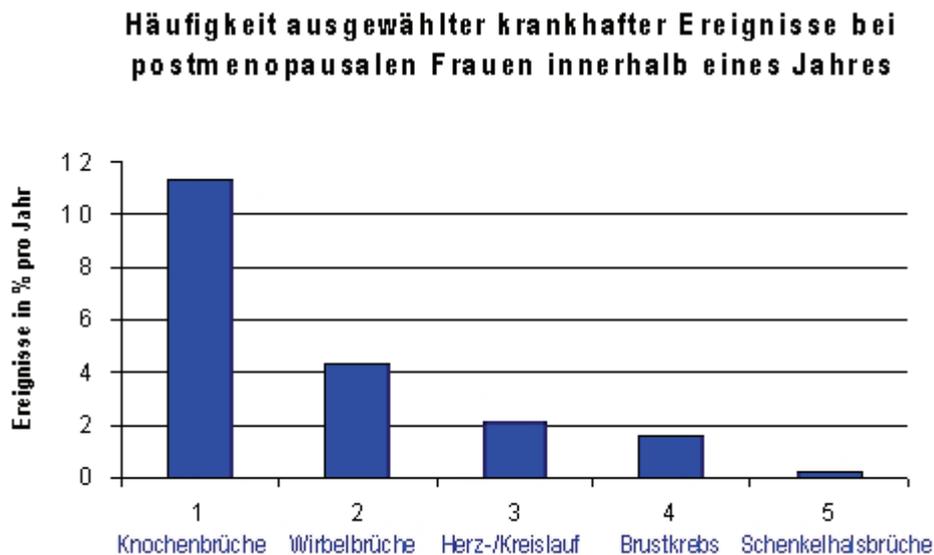
# Abkürzungsverzeichnis

BMD	bone marrow density
QUS	quantitativer Ultraschall
DXA	Dual-X-Ray-Absormetrie
MR	Magnetresonanztomographie
SOS	speed of sound in m/s
BUA	broadband ultrasound attenuation in db/mhz
SNR	signal to noise ratio
FOV	field over view
ROI	region of interest
SAR-Werte	Hochfrequenzabsorptionswerte
App.	apparent
DE- QCT	Dual-Energy- QCT
SE- QCT	Single- Energy-QCT
BSSFP	balanced steady state gradient-echo pulse sequence
2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
Sec.	Sekunden
BV/TV	bone volume / tissue volume, bone fraction, Knochenvolumenfraktion
CT	Computertomographie
HR-CT	hochauflösende Computertomographie
HR-MRT	hochauflösende Magnetresonanztomographie
inf.	inferior
Tr.N	trabecular number, trabekuläre Anzahl
Tr.Sp	trabecular separation, trabekulärer Abstand
Tr.Th	trabecular thickness, trabekuläre Dicke
WHO	Weltgesundheitsorganisation
Mio.	Millionen
WK	Wirbelkörper
BWK	Brustwirbelkörper
LWK	Lendenwirbelkörper
ROC-Analyse	Reciever-Operating-Characteristic-Analysis
HU	Hounsfieldeinheiten
SFI	Spinal-Fracture-Index
AUC	Area Under the Curve
Az-Werte	Messwerte der AUC der ROC-Analysis
3 T	3-Tesla, SI-Einheit (internationales Einheitensystem) der magnetischen Flußdichte

# 1. Einleitung

Die Osteoporose ist eine der häufigsten Stoffwechselerkrankungen des Knochenskeletts. In der Bundesrepublik Deutschland erkranken offiziell jährlich acht Mio. Menschen an Osteoporose. Vorwiegend betroffen sind Frauen in der Menopause (3).

Abb. 1:

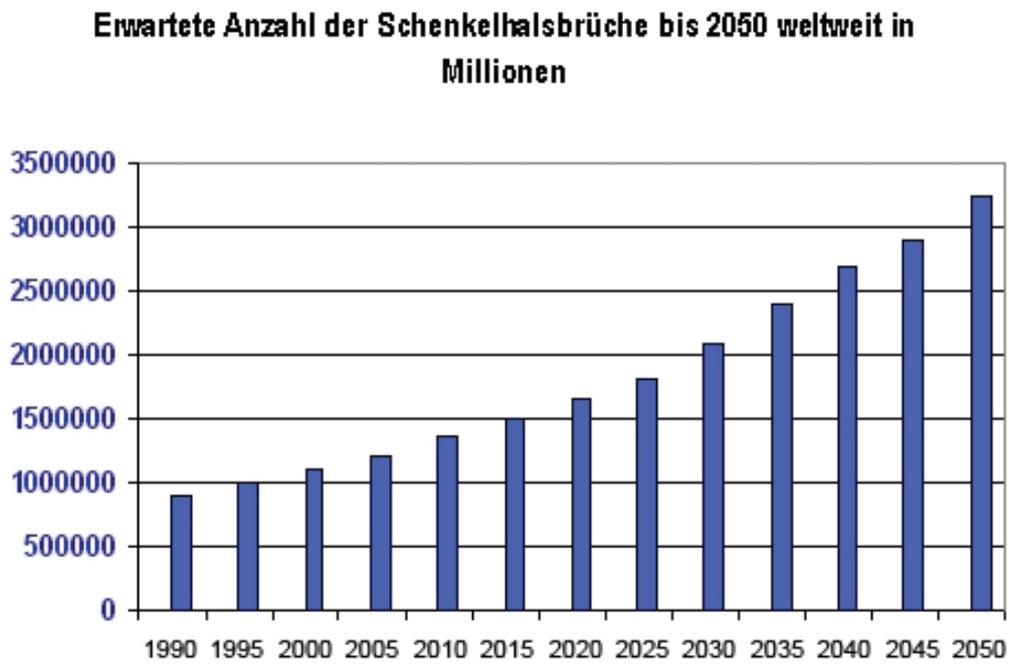


(Quelle: Osteoporose Diagnostik- und Therapiezentrum München)

Insgesamt werden nur 1,5 Mio. Erkrankte tatsächlich behandelt. Die Therapiekosten belaufen sich derzeit auf ca. 150 Mio. Euro pro Jahr. Die Folgekosten der Osteoporose erreichen geschätzte 5 Mrd. Euro. Hinzu kommen die Komplikationen bei einer manifesten Osteoporose mit bereits aufgetretenen Frakturen. Bei 150 000

osteoporotischen Schenkelhalsfrakturen liegen die Kosten insgesamt bei etwa 3 Mio. Euro (79).

Abb. 2:



(Quelle: Osteoporose Diagnostik- und Therapiezentrum München)

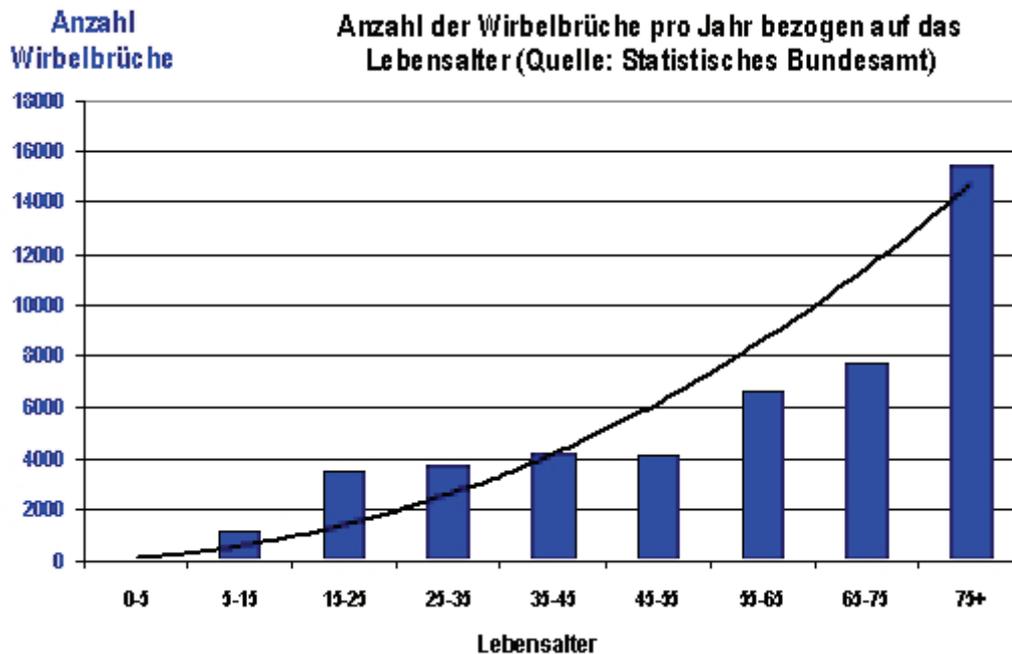
Nahezu ein Viertel der älteren Patienten mit Oberschenkelhalsbrüchen stirbt innerhalb eines Jahres nach der Verletzung, und viele Patienten sind für das restliche Leben bettlägerig, pflegebedürftig und sozial isoliert.

Mit Erhöhung der Lebenserwartung wächst die Wahrscheinlichkeit der Inzidenz einer Osteoporose. Da in den Industrienationen die Lebenserwartung weiter steigt, wird die Bedeutung der Osteoporose als „Volkskrankheit“ weiterhin zunehmen (80).

Zukunftsprognosen zufolge würde die jährliche Zahl von Hüftfrakturen im Jahr 2000 414 000 betragen und auf 972 000 bis zum Jahr 2050 ansteigen. Im gleichen Zeitraum würde die Prävalenz von Wirbelbrüchen von 23,7 Mio. im Jahr 2000 auf 37,3 Mio. im Jahr 2050 steigen. Diese Zahlen, die durch den steigenden Anteil

älterer Menschen an der europäischen Bevölkerung bedingt sind, zeigen, Welch erheblicher Bedarf an Gesundheitsressourcen in den kommenden Jahren allein aus osteoporosebedingten Frakturen entsteht (81).

Abb. 3:



In der heutigen Zeit ist es wichtig die im Gesundheitswesen explodierenden Kosten zu senken. Durch frühzeitige, präventive Maßnahmen könnte man die Zahl der tatsächlich manifesten Erkrankungen und damit die Therapiekosten deutlich reduzieren.

Es stehen derzeit verschiedene Screening Methoden zur Wahl. Die aktuellen Kosten sind mit ca. 15 Mio. Euro im vertragsärztlichen Bereich deutlich niedriger als die Therapie- und Folgekosten. Durch Weiterentwicklung und Ergänzung der bereits bestehenden Diagnostischen Mittel könnten noch weitere Einsparungen durch eine optimierte und angepasste Therapie erzielt werden.

Das Trabekelnetzwerk des menschlichen Skeletts stellt einen wichtigen Baustein zur Beurteilung der Festigkeit eines Knochens dar. Schon seit 1993 wird eine Rolle der Trabekelstruktur bei den pathophysiologischen Vorgängen der Osteoporose diskutiert (5). Dennoch stehen heutzutage bei der nicht- invasiven Diagnostik der Osteoporose die Messtechniken zur Darstellung der Knochendichte gegenüber denen der Darstellung der Knochenstruktur im Vordergrund. Die größten Herausforderungen in der heutigen Osteoporose Diagnostik lassen sich zu drei wesentlichen Punkten zusammenfassen:

- (1) es gibt noch keine ausreichend erprobte radiologische Technik, die es ermöglicht, die trabekuläre Knochenstruktur räumlich darzustellen.
- (2) es fehlt eine Standardisierung der Bildgebung und – wiedergabe um **reproduzierbare** Daten zu erhalten
- (3) es gibt viele Möglichkeiten zur Diagnostik, aber keine klaren Empfehlungen oder Richtlinien, welches Verfahren das Beste ist.

Um diese Punkte für die Zukunft festzulegen, sind Studien zu den verschiedenen Aufnahmetechniken und Messregionen nötig (6).

Eine Studie, die verschiedene bildgebende Verfahren nutzt um in unterschiedlichen Körperregionen ausgewählte Strukturparameter in Bezug zur Bruchwahrscheinlichkeit der Wirbelsäule zu setzen, ist bisher nicht bekannt.

Das Thema der vorliegenden Studie lautet „Strukturanalyse der meist gemessenen Körperregionen (Wirbelsäule, Calcaneus) bei der Diagnostik der Osteoporose mit den gängigen Bildgebenden Verfahren ( High Resolution MR, QCT, DXA ), und

deren Stellenwert zur Frakturprävention, insbesondere der Wirbelsäule, an einer älteren Population“.

Die ersten Symptome einer manifesten Osteoporose treten meist erst spät, bei bereits verminderter Knochenmasse und veränderter Knochenstruktur auf. Das heißt, die Zeit zwischen dem Auftreten der ersten pathologischen Fraktur als Folge bereits eingetretener struktureller Umbauvorgänge des Knochens bietet genügend Raum zum präventivem Eingreifen. Darüber hinaus sind die therapeutischen Maßnahmen bei bereits fortgeschrittenem Krankheitsstadium aufgrund der im Knochen erfolgten irreversiblen Veränderungen eingeschränkt. Daher ist die möglichst frühzeitige Diagnosestellung wichtig. Zur Messung der Knochenmineraldichte als Maßstab für die vorhandene Knochenmasse haben sich im Alltag verschiedene densitometrische Verfahren etabliert. Zum einen die Dual X-ray Absorptiometry (DXA) und die Quantitative Computertomographie (QCT). In den Leitlinien des Dachverbandes für Osteologie wird als einziges Basisdiagnostikverfahren die Knochendichtemessung mittels DXA am Gesamtfemur, Femurhals und der LWS, aufgeführt (86) . Auf die hier gemessenen Werte der Knochendichte bezieht sich derzeit auch die Definition der Osteoporose der Weltgesundheitsorganisation (WHO): Eine postmenopausale Frau ist hiernach erkrankt, wenn ihre Knochenmineraldichte (BMD, bone mineral density) gemessen mittels DXA am proximalen Femur mehr als 2,5 Standardabweichungen unter der eines gesunden, jungen Vergleichskollektives liegt.

Wie in mehreren Studien belegt wurde, besteht das hauptsächliche Problem in der Überschneidung der Knochendichtewerte von gesunden Individuen und Patienten mit osteoporotischen Frakturen (85, 87, 88) Das heißt, es werden bereits frakturgefährdete Individuen als „ noch gesund“ eingestuft, als auch Individuen, die

eigentlich über noch stabilen Knochen verfügen, als gefährdet. Dies hat unterschiedliche Ursachen. Zum einen kann die mechanische Kompetenz der einzelnen Trabekel des Knochens kaum gemessen werden. Diese setzt sich, unter anderem aus Kollagengehalt des Trabekels und der Vernetzung der einzelnen Kollagenfasern untereinander, zusammen (68). Zum Anderen wird in den derzeit gängigen Messungen der Knochendichte die Mikroarchitektur nicht mit erfasst. Das heißt, die Strukturunterschiede von Kortikalis, der Knochenrinde und der inneren Substanz, die Spongiosa, gebildet aus den Knochenbälkchen, genannt Trabekel werden nicht mit einbezogen. In den derzeit gültigen Leitlinien des Dachverbandes für Osteologie wird versucht diese Lücke durch das Vorgeben eines genauen Pfades beim Vorgehen in der Osteoporosedianostik zu schließen. Dieser stützt sich auf eine genaue Anamnese und körperliche Untersuchung. Je nach vorliegen diverser Risikofaktoren, die außer der Sozialen- und Krankheitsanamnese, selbstverständlich auch Alter und Geschlecht mit einbeziehen, wird zur Basisdiagnostik via Knochendichtemessung mittels DXA und eventuelle Fraktuerfassung mittels konventionellem Röntgen geraten. Je nach Ergebnis und Risikoprofil werden dann entsprechende Prophylaktische Maßnahmen oder eben eine medikamentöse Therapie eingeleitet. Objektive radiologische Meßverfahren die die Mikroarchitektur des Knochens und so seine individuelle Festigkeit widerspiegeln sind derzeit noch nicht flächendeckend etabliert.

Im QCT wird die physikalische Knochendichte ermittelt und als Masse/Volumen ( $\text{kg}/\text{m}^3$ ) angegeben. Im DXA wird eine Flächendichte gemessen und mit Masse/Fläche ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) angegeben. Aussagen über die einzelne Trabekelstruktur, oder deren Vernetzungsgrad können in beiden Verfahren nicht getroffen werden.

Mittels hochauflösender Magnetresonanztomographie (HR-MR) kann die Mikroarchitektur des Knochens, also auch die Trabekelstruktur dargestellt werden (9, 66, 85, 88). Wie in verschiedenen in-vitro Studien belegt werden konnte, ist über die Darstellung und Auswertung verschiedener Knochenstrukturparameter eine Vorhersage der Bruchfestigkeit eines Knochens möglich (9, 18, 56, 66, 89). Es liegen bereits Ergebnisse aus in-vivo Studien vor die zeigen, dass mittels im HR-MR gemessenen Strukturparametern bei postmenopausalen Patientinnen zwischen denen mit Fraktur am proximalen Femur und Probandinnen ohne Fraktur des proximalen Femur unterschieden werden kann (50). Vergleichbare Studien gibt es mittels im HR-MR gemessenen distalen Radii postmenopausaler Probandinnen und aufgetretenen Frakturen an der Wirbelsäule (9, 34, 63).

## **2. Ziel der Arbeit**

Ziel der Studie war, durch radiologische Messverfahren Kadaver mit stattgehabten osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen von gesunden Kadavern zu unterscheiden.

Im Hinblick auf diese Unterscheidungsfähigkeit wurde das Standardverfahren (QCT an der Wirbelsäule) mit Messungen am Calcaneus verglichen. Am Calcaneus wurde die Knochendichte mittels DXA bestimmt, zusätzlich wurden Knochenstrukturparameter mittels der MRT errechnet.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne Fraktur wurden mittels der "reciever-operating-analysis" (ROC-Analyse) quantifiziert.

## **3. Grundlagen**

### **3.1. Definition der Osteoporose**

Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch den Verlust von Knochenmasse, -struktur und -funktion gekennzeichnet ist (1). Die Folge ist ein gesteigertes Frakturrisiko, das durch die Verminderung der Knochenmasse und die Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes charakterisiert ist (2). In dieser Definition der Osteoporose gibt es drei Parameter, die zur Stellung der Diagnose herangezogen werden müssen: Die Knochenmasse, die Knochenstruktur und den aufgetretenen Knochenmassenverlust (3). Die Osteoporose-Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO), dagegen bezieht sich lediglich auf zwei Parameter. Eine postmenopausale Frau ist hiernach erkrankt, wenn ihre Knochenmineraldichte (BMD, bone mineral density) gemessen mittels DXA am proximalen Femur mehr als 2,5 Standardabweichungen unter der eines gesunden, jungen Vergleichskollektives liegt. In dieser Definition gibt es ein diagnostisches Kriterium, den T-Wert (s.u.), und ein klinisches Kriterium, das Vorhandensein einer Fraktur. Sie teilt die Osteoporose in vier Stadien (4,91):

**Tabelle 1:** WHO-Stadieneinteilung der Osteoporose

Grad 0	Osteopenie	Knochenmineralgehalt vermindert (T-Score: -1 bis -2,5), keine Frakturen
Grad 1	Osteoporose	Knochenmineralgehalt vermindert (T-Score: <-2,5), keine Frakturen
Grad 2	Manifeste Osteoporose	Knochenmineralgehalt vermindert (T-Score: <-2,5), 1 bis 3 Wirbelkörperfrakturen
Grad 3	Fortgeschrittene Osteoporose	Knochenmineralgehalt vermindert (T-Score: <-2,5), multiple Wirbelkörperfrakturen, oft auch extraspinale Frakturen

(Quelle: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.v.)

Die klinische Diagnose einer manifesten Osteoporose basiert auf der Anamnese bezüglich der Ernährungsgewohnheiten, der sportlichen Aktivität, sowie den familiären Hintergrund). Hinzu kommen die körperliche Untersuchung, Labortests (Calcium und Vitamin D- Haushalt) und bildgebenden Verfahren. Die Stadieneinteilung der Osteoporose bezieht sich auf die BMD (bone marrow density), d.h. auf die Knochenmasse pro Volumen. Bei der Densitometrie sowie dem QUS (quantitativer Ultraschall) werden folgende zwei Werte ermittelt: Z – Wert, Abweichung des Messwertes vom Mittelwert eines Referenzkollektivs von alters- und geschlechtsgleichen gesunden Personen. T – Wert, Abweichung des Messwertes vom Mittelwert eines Referenzkollektivs von geschlechtsgleichen Gesunden in einem Alter , in dem in der Regel die „ Peak Bone Mass“ (Spitzenknochenmasse) erreicht ist. Darüber hinaus existieren noch weitere etablierte messtechnische Verfahren in der Osteoporosediagnostik sowie zur Kontrolle des Therapieverlaufes, wie z.B. die Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) und die Quantitative Computertomographie (QCT).

### **3.2. Sozioökonomische Bedeutung**

In Deutschland sind derzeit ca. 8-10 Millionen Menschen an Osteoporose erkrankt (3). Diese lässt sich in eine primäre und sekundäre Osteoporose einteilen. Die primäre Osteoporose wiederum in zwei Subtypen.

Ca. 30 % aller postmenopausalen Frauen leiden an einer klinisch relevanten primären Osteoporose Typ I (9). Bei der Typ I Osteoporose ist die Knochendichte anfangs nur im trabekulären Anteil des Knochens erniedrigt. Erst bei länger andauerndem krankhaft erhöhtem Knochenabbau ist auch der kortikale Knochen betroffen.

Bei über 70- jährigen nimmt die senile Osteoporose (primäre Osteoporose Typ II, trabekulärer und kortikaler Knochen sind betroffen) bei beiden Geschlechtern stetig zu.

Bei der nur zu 5 % vorkommenden sekundären Osteoporose steht die Behandlung mit Corticosteroiden und Mobilisation im Vordergrund (2). Die Idiopathische Osteoporose der jungen Menschen ist sehr selten. Folgende therapeutisch nicht beeinflussbare Faktoren spielen bei der primären Osteoporose eine Rolle: Alter, Geschlecht, Genetik. Zu den wichtigsten therapeutisch beeinflussbaren Faktoren zählen hingegen: Östrogene und andere Hormone, körperliche Inaktivität, Kachexie, Calcium- und Vit D- Mangel als Folge unzureichender Ernährung, sowie das Rauchen (2).

### 3.3. Pathophysiologie der Osteoporose

In den ersten dreißig Lebensjahren nimmt die Knochenmasse stetig zu, das so genannte Modeling. Danach kommt es zu einem altersbedingten Verlust der Knochenmasse. Sowohl ein mangelnder Aufbau der s.g. „Peak Bone Mass“ (max. Knochenmasse), als auch ein zu schneller Verlust der Knochenmasse durch diverse externe Einflüsse, d.h. das Vorliegen einer „High-turnover-Stoffwechselsituation“ (Fast-Loser), führen zu einer verminderten aktuellen Knochenmasse. Diese ist bestimmt durch das Verhältnis von „Peak Bone Mass“ zu Knochenmassenverlustrate. Calciummangel, Mangel an körperlicher Aktivität, Tabakkonsum, Medikamente, Mangel an Sexualhormonen, Endokrinopathien und chronisch-entzündliche Erkrankungen stören das Gleichgewicht von Osteoklasten und Osteoblasten Aktivität, das so genannte Remodeling. Die Folge ist eine pathologische Knochenmassenerniedrigung. Dies führt zur Ausdünnung von Kortikalis und Spongiosa, sowie zu einer Störung der Mikroarchitektur. Es kommt zu einer zu stark ausgeprägten Perforation der Trabekel. Das steigert das Frakturrisiko (1,3, 5,11,12,13).

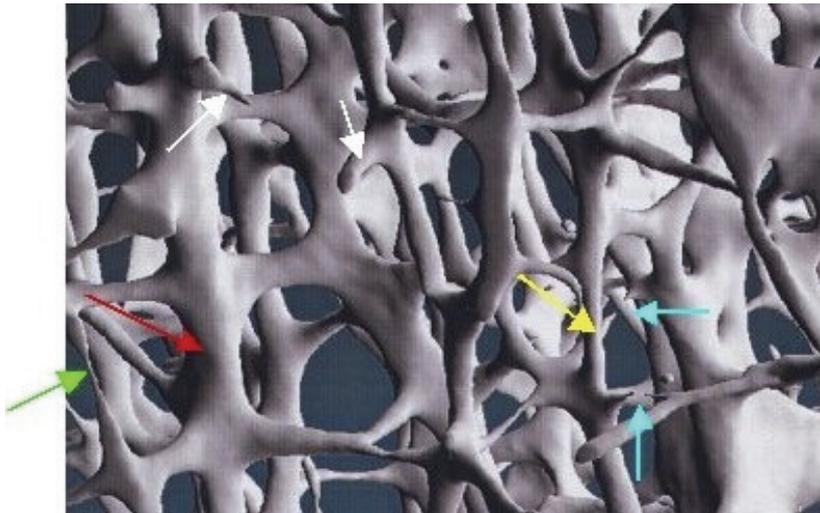


Abb. 4: 3-dimensionale Bälkchenstruktur des Knochens.  
(Quelle: Osteoporose Diagnostik- und Therapiezentrum München)

### 3.4. Therapiemöglichkeiten

Es gibt bisher keine Möglichkeit, bereits verminderte Knochenmasse wieder im selben Maße zu erneuern. Daher ist ein gezielter Aufbau der „Peak Bone Mass“ sowie die Minimierung des Knochenmasseverlustes postmenopausal und altersbedingt als Prävention des Auftretens einer manifesten Osteoporose besonders wichtig (1, 5). Hierzu gehören die ausreichende Zufuhr von Calcium mit der Nahrung, je nach Alter und Geschlecht zwischen 1000 mg und 1500 mg/d, eine gesicherte Vitamin- D- Versorgung mittels ausreichend Sonnenlicht, und ggf. medikamentöser Substitution, sowie ausreichend Bewegung und die Gabe von Östrogenen zur perimenopausalen Prophylaxe.

Als spezifische Therapiemaßnahmen stehen den Knochenaufbau fördernde Medikamente wie z.B. Fluoride und anabole Steroide, sowie den Knochenabbau hemmende Medikamente, wie z.B. Östrogene, Bisphosphonate und Kalzitinin zur

Verfügung. Unter der Einnahme von Fluoriden und anabolen Steroiden, kann es zu zahlreichen ungewünschten Nebenwirkungen kommen, daher wird hier der Einsatz nur bei älteren Patienten mit fortgeschrittener, manifester Osteoporose empfohlen.

### **3.5. Diagnostische Verfahren**

#### Konventionelles Röntgen

Im Standard- Röntgenbild kann eine Osteoporose erst erkannt werden, wenn die Kalksalzminderung des Knochens mindestens 20-40 % beträgt (6). Da aber Frakturen gut dargestellt werden können, stellt das *konventionelle Röntgen* eher eine wichtige Methode zur Diagnostik bei bereits manifester Osteoporose und zur Verlaufsbeobachtung dar (7). Zu den hier sichtbaren typischen Veränderungen bei einer Osteoporose gehören die Kyphosierung der Wirbelsäule sowie die Bildung von Fisch-, Flach- und Keilwirbeln die durch Einbrüche der Wirbelkörper entstehen.

#### Osteodensitometrische Verfahren

Die *Zwei- Energie- Röntgenabsorptiometrie (Dual-X- Ray- Absorptiometrie, DXA)* und die *quantitative Computertomographie* verwenden ionisierende Strahlung als Energiequelle. Je nach noch vorhandenem Hydroxylapatit im Knochen werden die Strahlen mehr oder weniger geschwächt. Das Maß für die BMD ist die wieder austretende Röntgenstrahlung. Die Schwächung wird in g Hydroxylapatit pro  $\text{cm}^2$  angegeben. Zur Einschätzung des individuellen Frakturrisikos des einzelnen Patienten werden hier Z-, und T-Werte ermittelt (8). Da die Präzisionsfehler beider

Geräte zwischen 1-3 % liegen, sich die Knochenmasse bei einer gesunden postmenopausalen Frau jährlich aber nur um 0,2- 1,2 % vermindert, kann eine Verschlechterung erst frühestens nach zwei Jahren nachgewiesen werden (9).

Mit der *DXA* kann an verschiedenen Körperregionen die Knochendichte bestimmt werden. Etabliert haben sich dabei die Wirbelsäule, der proximale Femur sowie Ganzkörpermessungen (10). Die Strahlenbelastung liegt hier etwa bei 1-5 uSv. Der Knochenmineralgehalt wird hier pro Fläche bestimmt (11). Die *DXA* stellt also ein planares Messverfahren dar, bei dem nur ein Integralwert zwischen kortikalem und spongiossem Knochen gemessen wird, und keine physikalische Dichte.

Bei der anterioren-posterioren *DXA*- Messung der Wirbelsäule gilt es insbesondere zu beachten, dass jede verkalkte Struktur eine Abschwächung der Strahlung bewirkt. Durch verkalkte Lymphknoten, Kalkablagerungen in der Aorta oder in sklerosierenden Spondylophyten, können zu hohe Dichtewerte gemessen werden.

Bei der *quantitativen Computertomographie (QCT)* wird die Knochendichte über einen Kalibrierstandard ermittelt. In standardisierten ROIs werden zunächst Hounsfield- Werte, Luft -1000 HU, Wasser 0 HU, ermittelt. Die Knochendichte wird dann als Masse an Hydroxylapatit pro Volumeneinheit bestimmt. Die *QCT* ist die einzige Messung, die eine direkte Messung der volumetrischen Dichte erlaubt (68).

Gemessen wird im axialen Strahlengang an der Wirbelsäule. Dies hat den Vorteil, dass man zusätzlich ein überlagerungsfreies Schichtbild der Wirbelsäule erhält und man so eventuell vorhandene Frakturen beurteilen kann. Nachteile in der Single-Energy- *QCT* (*SE- QCT*) bestehen in der Überschätzung des Verlustes an Knochendichte durch zunehmende Verfettung des Knochens mit dem Alter, der so genannte Fettfehler. Durch die Dual-Energy- *QCT* (*DE- QCT*) kann der Fettfehler um

das vierfache reduziert werden. In der Praxis wird jedoch meistens das technisch einfachere Single- Energy-QCT (SE- QCT) angewandt. Die QCT bedeutet für den Patienten ein Ganzkörpersröntgenbelastung von ca. 80-300  $\mu\text{Sv}$  (Röntgen BWS/LWS 700 $\mu\text{Sv}$ , Umweltbelastung 2400  $\mu\text{Sv}$ ). Aufgrund der hohen Sensitivität zur Messung der Knochendichte im axialen Skelett, gilt die QCT als radiologischer „Goldstandard“ (4,5).

### Quantitativer Ultraschall

Im Gegensatz zu den osteodensitrometrischen Verfahren hängt die Schallabschwächung hier mehr von der Knochenstruktur als von der Knochenmasse ab. Die Basisparameter beim QUS stellen zum einen die Ultraschall- Knochen- Leitgeschwindigkeit („speed of sound“; SOS) in m/s dar, zum anderen die Breitband- Ultraschall- Abschwächung („broadband ultrasound attenuation“; BUS) in dB/MHz. Den kombinierten Mittelwert bezeichnet man als „stiffness“, die Knochensteifigkeit. Die Möglichkeiten der zur Verfügung stehenden Messbereiche sind hier jedoch begrenzt, da der Schallsender und -empfänger an jeweils gegenüberliegenden Knochenseiten positioniert werden müssen. Vorteile liegen in der Einfachheit und der kurzen Dauer der Messung sowie der insgesamt geringen Größe des Geräts und der fehlenden Strahlenbelastung.

## **4. Material und Methoden**

### **4.1. Präparate**

Es wurden 72 (42 weibliche, 30 männliche; Durchschnittsalter 76,6 +/- 10,6 Jahre) in Formalin eingelegte humane Calcanei im High-Resolution MR gemessen. Zusätzlich wurde mittels Messung im DXA die BMD der einzelnen Calcanei bestimmt. Die Präparate stammen aus dem Präparierkurs der Humanmedizinischen Fakultät der LMU München aus den Jahren 1998/99 von insgesamt 74 Spendern, die sich vor Ihrem Tod schriftlich einverstanden erklärten ihren Körper der Lehre und Forschung zur Verfügung zu Stellen.

48 Stunden post mortem wurden diese in einer Lösung bestehend aus 4% Formalin und 96% Alkohol eingelegt um eine Lagerung ohne Strukturverlust zu garantieren (7).

Alle Calcanei wurden auf Knochen destruierende Erkrankungen getestet sowie radiologisch als auch makroskopisch auf Knochenbrüche und neoplastische Schäden untersucht. Direkt vor Beginn der Messungen im Mai 2000 wurden diese zunächst von allen Weichteilen frei präpariert und anschließend im Wasserbad liegend für drei Stunden entlüftet. Um ein erneutes Eindringen von Luft zu verhindern erfolgte anschließend die Einschweißung in Plastikfolie, ebenfalls unter Wasser, wobei ca. 50 ml mit Wasser verdünntes Formalin im Beutel verblieb.

Zur Vermeidung von Artefakten durch eventuelle Lufteinschlüsse wurden die Präparate vor der Bildgebung für mindestens 12 Stunden in Formalinlösung entlüftet.

Während der Bildakquisition lagen die Präparate ebenfalls in Formalinlösung.

Zusätzlich wurden die Präparate auf ihre mechanische Belastung getestet. Dies geschah mit Hilfe einer Universalprüfmaschine (Zwick 1445 für Hysterese-, Relaxations und Retardationsprüfung, Ulm). Diese war ausgestattet mit einem 10kN Kraftaufnehmer und zugehöriger Software (Version 7047.5b) (68,83).

Die Proben wurden zwischen zwei Stahlplatten belastet, von denen die untere in horizontaler Ebene frei beweglich gelagert war. Da die obere und untere Fläche der Proben nicht immer genau parallel gesägt werden konnten, wurde die obere Platte mit einer Kippmöglichkeit von einem Grad installiert, um dies auszugleichen. Die trabekulären Proben des BWK 8 konnten so direkt getestet werden.

Da bei den Bewegungssegmenten die Deck- und Bodenplatte der äußeren Wirbelkörper aufgrund der physiologischen Krümmung der Wirbelsäule, vor allem im lumbalen Bereich, nicht parallel waren, mussten die Segmente zur Testung einzementiert werden. Die Einbettung erfolgte mit Blitzzement Neurofix 2002 (Kreisel, Mainz).

## **4.2 Bildgebung**

### **4.2.1 Roentgenaufnahmen der Wirbelsäulen**

Aus demselben Untersuchungskollektiv wurden 73 Wirbelsäulen heraus präpariert (43 weibliche, 30 männliche Spender). Diese wurden in zwei Ebenen konventionell

mit einem Polypohos 30 M Röntgenapparat (Siemens, Erlangen; 42-50 kV; 16-20 mA) geröntgt. Anschließend wurde von einem Radiologen der Frakturstatus eines jeden einzelnen Wirbelkörpers nach Genant bestimmt (68,82).

#### **4.2.2 QCT der Wirbelkörper**

Parallel wurden von den BWK 10 und LWK 4 von insgesamt 73 Wirbelsäulenpräparaten (30 Männer, 43 Frauen) in einem SE-CT (Somatom Plus 4, Siemens, Erlangen) sowohl die Knochendichte der Wirbelkörper bestimmt, als auch hochauflösende Schnittbilder für die Strukturanalyse angefertigt.

#### **4.2.3 DXA der Calcanei**

Von den 72 ursprünglich im MR gemessenen Calcaneus Präparaten wurden 66 zusätzlich im DXA (Prodigy, GE Lunar) gemessen (die restlichen sechs Präparate mussten auf Grund von Artefakten aussortiert werden). Hierzu wurden die Präparate aus den Plastikbeuteln entfernt und um das fehlende Weichteilgewebe zu simulieren in ein Wasserbad gelegt, wobei der Wasserstand bei ca. 15 cm lag. Gemessen wurde im Bereich des Tuber calcanei medial, d.h. im posterioren Anteil des Calcaneus parallel zu den Messorten im MR. Die standardisierten ROIs wurden in Bezug auf ihre BMD, BMC und SD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) ausgewertet.

#### **4.2.4 MR der Calcanei**

Der jeweilige Calcaneus wurde waagrecht, d.h. parallel zur Bodenplatte gelagert. Als Fixpunkte dienten der Tuber calcanei, der stets zum hinteren Teil der Röhre gelagert

wurde, das Sustentaculum tali, das auf die rechte Seite zeigte und die Facies articularis talaris posterior, die in ca. 100° im Verhältnis zur Bodenplatte lag.

Daraus ergibt sich, dass die Schichten, die gefahren wurden vom MR aus gesehen eine andere Ausrichtung hatten, als für das Präparat. Um sagittale Schichtaufnahmen des Calcaneus zu erhalten wurden jeweils eine T1- gewichtete coronare 3D- Gradient Echo- Sequenz zu 6 min 37 sec, und eine zu 16 min 10 sec gefahren. Für eine coronare Darstellung des Präparates wurde eine sagittale Aufnahme zu 6 min 37 sec gemacht. Die Schichtdicke betrug immer 0,5 mm, die Auflösung 0,195x 195 mm<sup>2</sup>. Gemessen wurde mit einem 1.5 Tesla hochauflösendem MR (ACS, Phillipps, Niederlande) das zusätzlich mit einer Spule (Medical Advances, Milwaukee, WI, USA) ausgestattet war.

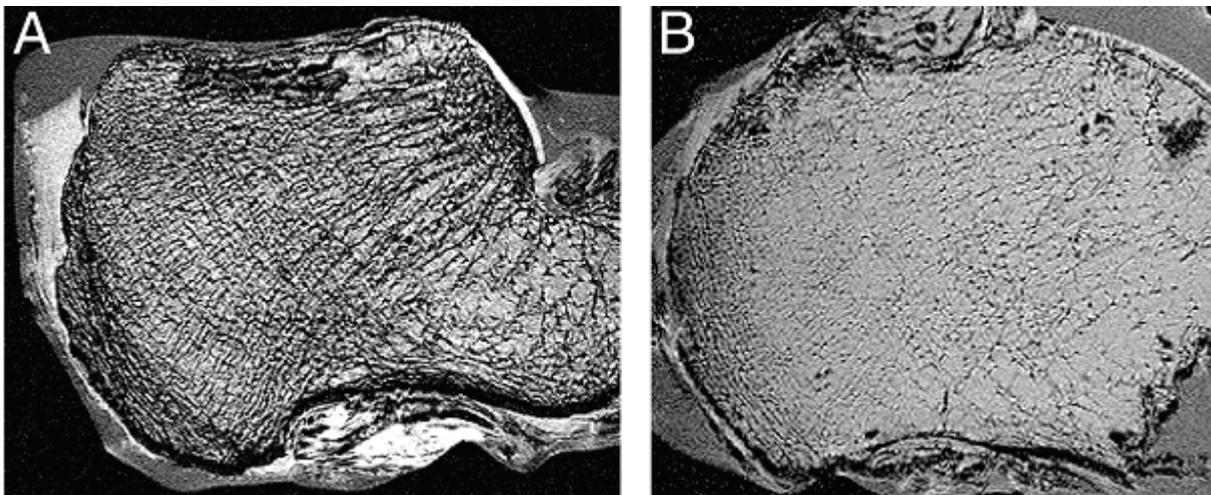


Abb. 5: sagittale Aufnahme des Calcaneus im hochauflösenden MRT (Voxelgröße: 0,195 x 0,195 x 0,5 mm<sup>3</sup>) A: Patient ohne WK Fraktur. B: Patient mit WK Fraktur. Man erkennt deutlich den Unterschied der Trabekulären Struktur. A: dichte Trabekelstruktur. B: reduzierte Trabekelstruktur.

## **4.3. Bild- und Strukturanalyse**

### **4.3.1. Auswertung der Röntgenbilder**

Anhand dieser Bilder wurde von einem Radiologen der Frakturstatus nach dem SFI jedes einzelnen Wirbelkörpers bestimmt (82).

#### **Gradeinteilung nach dem Spinalfractureindex (SFI) nach Genant:**

Grad 0: Höhenminderung des WK <20%.

Grad 1: Höhenminderung des WK: 20-25%.

Grad 2: Höhenminderung des WK 25-40%. Grad 3: Höhenminderung des WK >40%.

Eine vorhandene Fraktur ist definiert, wenn ein SFI von Fraktur  $\geq 1$ , d.h. eine Höhenminderung von >20% vorliegt.

### **4.3.2. Hochauflösende Computertomographie**

Die hochauflösende Computertomographie (HR-CT) als tomographisches Verfahren hat mit klinischen Geräten eine maximale Ortsauflösung bei ca. 230  $\mu\text{m}$  und eine Schichtdicke von 600  $\mu\text{m}$ .

Damit liegt die Ortsauflösung unter der, die zur Darstellung einzelner Trabekel (Größendimension: 50 - 200  $\mu\text{m}$ ) erforderlich wäre. Mit klinischen Geräten liefert die HRCT somit lediglich ein Summationsbild der Trabekelstruktur, das deutlich von Partialvolumeneffekten geprägt ist. Es konnte gezeigt werden, dass die mittels CT akquirierten morphologischen Strukturparameter mit den wahren signifikant korrelieren.

Da mit der CT nur die größeren Trabekel erfasst werden, unterscheiden sich die absoluten Werte der Strukturparameter um einen Faktor 8 – 10 von den korrespondierenden wahren Parametern (49).

### **4.3.3. Auswertung MR**

Anhand von 2-3 ROIs (region of interest), die jeweils in den kortikalen Knochen und einer ROI, die in den trabekulären Bereich gelegt wurden, konnten die HR-MR Aufnahmen in eine Knochen- und eine Knochenmarksphase binärisiert werden. Alle ROIs wurden in Bereiche gelegt, die eine besonders intakte Trabekelstruktur aufwiesen. Die ROIs im kortikalen Bereich waren jeweils ca. 2 mm im Durchmesser. Die im trabekulären Bereich variierten zwischen 1,5-2,5 cm. Die Bildanalyse erfolgte nach einem von Majumar et al. beschriebenen „dual treshold algorithm“ (8). Hierbei werden innerhalb der ROIs erhobene Strukturparameter entsprechend der morphologischen Parameter der Histomorphometrie berechnet.

Alle Berechnungen wurden mit einer im Institut für Radiologie der University of California (San Fransisco, California, USA ) entwickelten Software (auf der Basis von Interactive Display Language, Research Systems, Inc. Boulder, CO, USA) auf einer SUN/SPARC Workstation (Sun Microsystems, Mountain View, CA, USA) durchgeführt. Die Auswertung der Bilder erfolgte ohne Angabe der Patientendaten, Frakturstatus, etc..

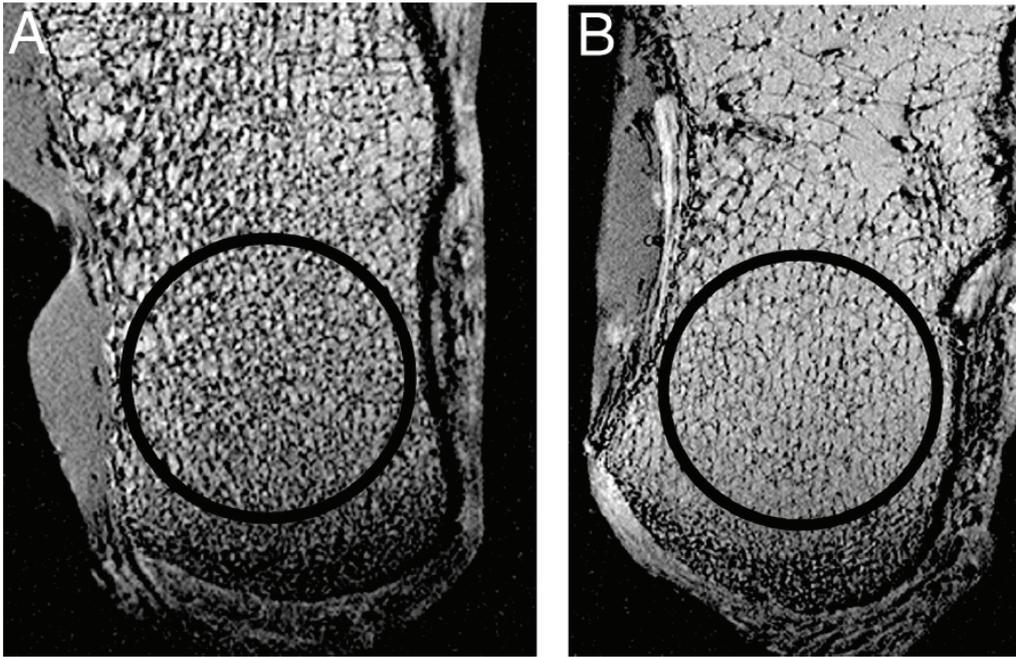


Abb 6: Axiale Aufnahme des Calcaneus im hochauflösendem MRT (Voxelgröße  $0,195 \times 0,195 \times 0,5$  mm<sup>3</sup>) A: Patient ohne WK Fraktur. B: Patient mit WK Fraktur. Zirkuläre ROIs wurden im hinteren Teil des Calcaneus platziert. Man erkennt deutlich den Unterschied der Dichte der Trabekulären Struktur in beiden ROIs. A: dichte Trabekelstruktur. B: verminderte Trabekelstruktur.

#### 4.4. Morphologische Parameter

Die ROIs wurden anschließend histologisch in Bezug auf die Parameter BV/TV, Trabecular number, Trabecular spacing, Trabecular thickness und fractial dimension auf einem SUN/SPARC Rechner (Sun Microsystems, Mount View, CA, USA) ausgewertet.

## **Tabelle 2:** Morphologische Parameter die zur Analyse

Der trabekulären Knochenstruktur im MR und CT benutzt wurden:

<b>App. BV/TV, <i>Bone volume/total volume</i>:</b> Das trabekuläre Knochenvolumen. Anteil des mineralisierten Knochens und Osteoids am gesamten knochengewebsvolumen in %.
<b>App. Tb.Sp, <i>Trabecular separation</i>:</b> Der Intertrabekuläre Abstand. Abstand der Bereiche mit dunklen Pixel im MR, sowie Abstand der Bereiche mit weißen Pixel im CT in mm.
<b>App. Tb.N, <i>Trabecular number</i>:</b> Die Anzahl der Knochentrabekel. Bereiche mit dunklen Pixel im MR und weißen Pixeln im CT pro Streckeneinheit in 1/mm.
<b>App. Tb.Th, <i>Trabecular thickness</i>:</b> Die Trabekeldicke. Durchmesser der Konchentrabekel in mm.

**App.** bedeutet apparent, also „scheinbar“, da nur eine Bildtextur untersucht wurde.

### Datenanalyse

Die Mittlere- und Standardabweichung der Strukturmessungen und BMD wurden für die Probanden mit und ohne Fraktur ausgewertet. Die Signifikanz der Ergebnisse der einzelnen Gruppen wurde mit einem t-Test ermittelt. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt. Die Korrelation der BMD und Strukturparameter, sowie die Korrelation von BMD, Strukturparametern mit dem Alter wurden mittels linearer Regressionsanalyse und einem zweiseitigen t-Test ermittelt.

Zusätzlich wurde eine ROC-Analyse der Strukturdaten und der BMD durchgeführt, um ihre Vorhersagefähigkeit in Bezug auf das Auftreten einer Fraktur zu ermitteln (15, 24, 70). Eine logistische Regressionsanalyse die die Area-Under-Curve (Az)-Werte miteinander kombiniert wurde für die Strukturmessungen und die BMD durchgeführt. Die statistischen Kalkulationen wurden mittels JMP (SAS Institute Inc., Cary, NC) und SPSS (Chicago, IL) Software erstellt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Frakturstatus der Wirbelkörper

Es wurden in 25 von den 73, mittels konventionellen Röntgen untersuchten Wirbelsäulen, Frakturen gefunden. Grad 1 Frakturen in acht Präparaten, Grad 2 Frakturen in zehn Präparaten, Grad 3 Frakturen in sieben Präparaten. Die Fraktуреinteilung wurde von einem Radiologen nach SFI-Standard vorgenommen (82). Fünf davon waren männlich, zwanzig waren weibliche Spender. In zwanzig weiblichen und fünfundzwanzig männlichen Spendern wurden keine Frakturen festgestellt. Die durchschnittliche Anzahl an Frakturen pro Spender lag bei 2,1 (Standardabweichung 1,3; range 1-5). Die Spender mit Fraktur hatten ein durchschnittliches Alter von 83,6 +/- 8,6 Jahre. Die Spender ohne Fraktur hatten ein durchschnittliches Alter von 76,6 +/- 11,7 Jahre ( $p < 0,05$ ). Das Alter der weiblichen Spender mit Fraktur lag bei 84,0 +/- 8,8 Jahren, und bei 77,6 +/- 11,7 Jahren ohne Fraktur ( $p < 0,05$ ).

Die Ergebnisse der Strukturparameter und der Knochendichte des Calcaneus sind in Tabelle 3 dargestellt, die der Wirbelsäule in Tabelle 4.

**Tabelle 3 und 4** zeigen die Mittelwerte und Standardabweichungen der Strukturparameter und der Knochendichte des Calcaneus und der Wirbelkörper in Bezug zu den Spendern mit ( $n=25$ ) und ohne ( $n=45$ ) Wirbelkörperfraktur.

Strukturparameter MRI- Calcaneus 0,195x0,195x0,5 mm <sup>3</sup>	Ohne Fraktur (n=45)		Mit Fraktur (n=25)		P- Werte	
	Sagittal	Axial	Sagittal	Axial	Sagittal	Axial
App. BV/TV	0,39± 0,06	0,40± 0,07	0,35± 0,07	0,35± 0,06	p<0,05	p<0,01
App. Tb.Sp (mm)	0,42± 0,02	0,40± 0,08	0,49± 0,02	0,47± 0,10	p<0,05	p<0,05
App. Tb.Th (mm)	0,27± 0,04	0,27± 0,05	0,25± 0,04	0,24± 0,03	n.s.	n.s.
App. Tb.N (mm-l)	0,47± 0,15	1,50± 0,16	1,39± 0,19	1,43± 0,16	n.s.	n.s.
BMD Calcaneus DXA (g/cm <sup>3</sup> )	0,44± 0,16		0,36± 0,14		n.s.	

**Tabelle 3:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Strukturparameter und der Knochendichte des Calcaneus in Bezug zu den Spendern mit (n=25) und ohne (n=45) Wirbelkörperfraktur.

CT spine	Ohne Fraktur (n=45)			Mit Fraktur (n=25)			P-Werte		
	Superior	Central	Inferior	Superior	Central	Inferior			
T10-App. BV/TV	0.39± 0.14	0.47± 0.12	0.45± 0.15	0.33± 0.16	0.36± 0.15	0.35± 0.16	n.s.	p< 0.01	p< 0.01
App. Tb.Sp (mm)	0.99± 0.39	0.86± 0.25	0.86± 0.32	1.38± 0.84	1.23± 0.56	1.28± 0.68	P< 0.05	P< 0.01	P< 0.01
App. Tb.Th (mm)	0.58± 0.15	0.74± 0.23	0.68± 0.24	0.72± 0.23	0.62± 0.18	0.62± 0.18	n.s.	P< 0.05	n.s.
App. Tb.N (mm_1)	0.66± 0.10	0.64± 0.07	0.66± 0.09	0.57± 0.16	0.56± 0.11	0.58± 0.14	p< 0.01	P< 0.01	P< 0.01
L4-App. BV/TV	0.35± 0.14	0.40± 0.13	0.44± 0.18	0.25± 0.12	0.29± 0.13	0.28± 0.14	p< 0.05	p< 0.01	p< 0.01
App. Tb.Sp (mm)	1.19± 0.60	1.00± 0.47	0.95± 0.39	1.91± 0.55	1.82± 1.22	1.65± 0.83	p< 0.01	p< 0.01	p< 0.01
App. Tb.Th (mm)	0.56± 0.18	0.65± 0.23	0.75± 0.44	0.50± 0.11	0.56± 0.14	0.54± 0.13	n.s.	n.s.	p< 0.05
App. Tb.N (mm_1)	0.61± 0.12	0.62± 0.10	0.61± 0.10	0.49± 0.17	0.49± 0.16	0.51± 0.15	p< 0.01	p< 0.01	p< 0.01
Trabecular BMD QCT T10 (mg/cm3)		90.4± 28.9			72.2± 32.71		p<0.05		
Trabecular BMD QCT L4 (mg/cm3)		80.0± 32.4			53.8± 49.8		p<0.01		

**Tabelle 4:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Strukturparameter und der Knochendichte der Wirbelkörper in Bezug zu den Spendern mit (n=25) und ohne (n=45) Wirbelkörperfraktur. Bei beiden Gruppen, Spender mit und Spender ohne Fraktur, zeigten sich Unterschiede in der trabekulären Struktur und der

Knochensubstanz. Beispielbilder zeigen die Abb. 5 und 6. Betrachtet man die Bilder stellt sich die trabekuläre Knochenstruktur in den axialen Aufnahmen mehr isotropisch und in den sagittalen Aufnahmen mehr anisotropisch dar, wobei es scheint als orientierten sich die Trabekel hier mehr in Richtung der Calcaneus-Achse.

Es wurden sowohl für die im CT erstellten Strukturdaten der Wirbelsäule als auch für zumindest zwei Strukturparameter des im MR gemessenen Calcaneus signifikante Unterschiede in den Gruppen mit und ohne Fraktur gefunden.

## **5.2. ROC-Analyse**

Die Bestimmung der BMD gilt bereits, wie einige Studien aufzeigen konnten, als etabliertes Verfahren zur Differenzierung von Patienten mit und ohne erhöhtes Frakturrisiko der Wirbelkörper (7).

Die BMD wurde im Rahmen dieser Studie für die lumbalen, thorakalen Wirbelkörper im CT, sowie der Calcanei im DXA bestimmt.

Es wurde eine ROC-Analyse mit der BMD und den Strukturparametern des Calcaneus, sowie den Strukturparameter der Wirbelsäule erstellt um ihre Vorhersagefähigkeit in Bezug auf das Auftreten einer Wirbelkörperfraktur zu bewerten.

### 5.2.1. ROC – Analyse für den Frakturstatus der Calcanei

Die Ergebnisse der ROC-Analyse sind als Fläche unter der Kurve ( $A_z$ ) in Tabelle 5 dargestellt und exemplarisch in Abb. 7 dargestellt. Als Goldstandard diente dabei der Frakturstatus, wobei eine Fraktur ab einem Grad 1 nach Genant gewertet wurde. In Tabelle 6 wurden unklare Fälle (d.h. Grad 0,5, entsprechend einer geringen Höhenminderung von weniger als 20%) ausgeschlossen.

Strukturparameter MR-Calcaneus	Sagittal	Axial
App. BV/TV	0.73	0.73
App. Tb.Sp (mm)	0.73	0.73
App. Tb.Th (mm)	0.60	0.66
App. Tb.N (mm-1)	0.68	0.68
BMD Calcaneus DXA (g/cm <sup>3</sup> )	0.67	

**Tabelle 5:** Werte der ROC-Analyse aller Spender mit Frakturstatus Grad 1 nach Genant unter Einbezug der Spender mit FSI 0,5.

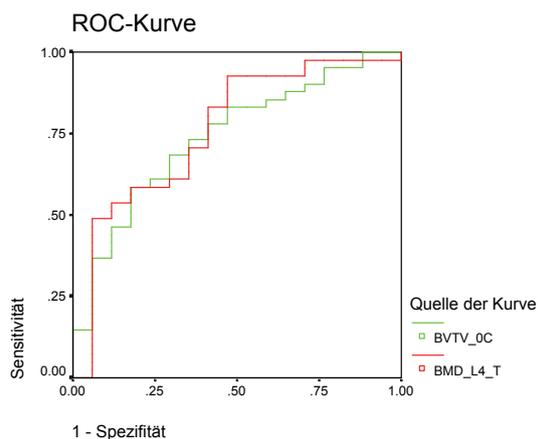


Abb. 7: ROC-Kurve für die BMD von LWK 4

verglichen mit app. BV/TV des Calcaneus, basierend auf 56 Spendern; dabei wurde eine Fraktur ab einem Grad 1 nach Genant gewertet.

### 5.2.1.2. Auswertung der Ergebnisse der gemessenen Calcanei ohne SFI 0.5.

Nach Ausschluss von 26 Präparaten blieben insgesamt 30 Präparate, bei denen eine sichere Frakturklassifikation möglich war. 17 Patienten mit Fraktur, 13 Patienten ohne Fraktur. Hier ist die BVTV\_7C nun deutlich sensitiver als die BMD. Bezieht man die Calcanei mit SFI 0,5, d.h. fragliche Fraktur, bei der Auswertung als keine Fraktur mit ein, ist die Sensitivität der BVTV gegenüber der BMD schlechter.

Auswertung der Ergebnisse der gemessenen Calcanei ohne SFI 0.5. es blieben insgesamt 30 Präparate, bei denen eine sichere Frakturklassifikation möglich war, also erfolgte der Ausschluss von 26 Präparaten (Abb 8, Tab 6).

Strukturparameter MR-Calcaneus	Sagittal	Axial
App. BV/TV	0,87	0,89
App. Tb.Sp (mm)	0,97	0,90
App. Tb.Th (mm)	0,70	0,79
App. Tb.N (mm-1)	0,72	0,78
BMD Calcaneus DXA (g/cm <sup>3</sup> )	0,67	

**Tabelle 6:** Werte der ROC-Analyse unter Ausschluss von Spendern mit unklarem Frakturstatus. Es blieben 30 Präparate mit sicherer Frakturklassifikation.

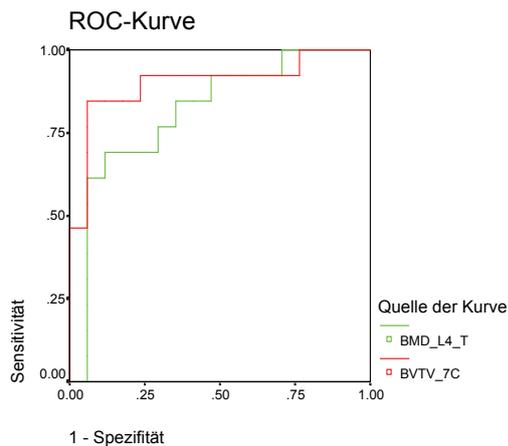


Abb.8: ROC-Kurve für die BMD von LWK 4 verglichen mit app. BV/TV des Calcaneus, basierend auf 30 Spendern mit gesicherter Frakturklassifikation.

### **5.2.2. ROC-Analyse für den Frakturstatus der Wirbelsäule**

Berechnung der Fläche unter der Kurve der „Receiver-operating-characteristic-analysis“ (AUC) bei der Differenzierung von Kadavern mit und ohne osteoporotische Wirbelkörperfrakturen mittels der Knochendichtemessungen im QCT. Die Messungen erfolgten an 137 Bewegungssegmenten (68).

Die Ergebnisse der ROC-Analyse sind als Fläche unter der Kurve ( $A_z$ ) in Tabelle 6 dargestellt und exemplarisch in Abb. 6 dargestellt. Als Goldstandard diente dabei der Frakturstatus, wobei eine Fraktur ab einem Grad 1 nach Genant gewertet wurde. In Tabelle 6 wurden unklare Fälle (d.h. Grad 0,5, entsprechend einer geringen Höhenminderung von weniger als 20%) ausgeschlossen.

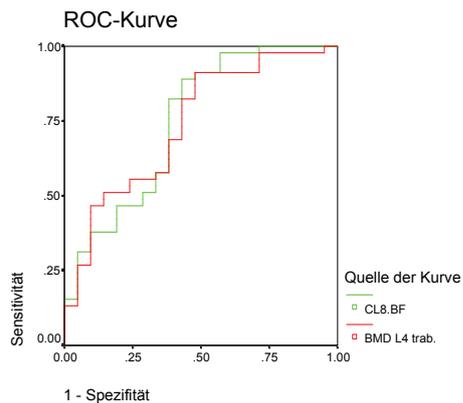


Abb. 9: ROC-Kurve der Werte mit allen im CT gemessenen WK-Präparaten. SFI 0,5 als 0 gewertet. Es wurden 45 Patienten ohne Fraktur, 21 Patienten mit Fraktur ausgewertet. CL8.BF (= inferiore Schicht durch LKW 4) BV/TV : BMD.

CT Wirbelsäule	Superior	Central	Inferior
T10-App. BV/TV	0,64	0,73	0,72
T10-App. Tb.Sp (mm)	0,70	0,75	0,71
T10-App. Tb.Th (mm)	0,60	0,69	0,67
T10-App. Tb.N (mm_1)	0,71	0,72	0,71
L4-App. BV/TV	0,69	0,73	0,75
L4-App. Tb.Sp (mm)	0,71	0,76	0,75
L4-App. Tb.Th (mm)	0,63	0,67	0,71
L4-App. Tb.N (mm_1)	0,70	0,74	0,70
Trabecular BMD QCT T10 (mg/cm <sup>3</sup> )	0,70		
Trabecular BMD QCT L4 (mg/cm <sup>3</sup> )	0,74		

**Tabelle 7:** Werte der ROC-Analyse aller Wirbelkörper im CT gemessen. Ein SFI von 0,5 wurde als 0 gewertet. Es wurden 45 Präparate ohne Fraktur, 21 Präparate mit Fraktur ausgewertet.

Die im MR gemessenen Strukturparameter des Calcaneus app. BV/TV und app. Tr.Sp. unterschieden sich in beiden Ausrichtungen signifikant in Bezug auf das Vorhandensein einer Wirbelkörperfraktur (app. BV/TV  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ . App. Tr.Sp.  $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ ). Die im CT ertsellte trabekuläre BMD der WK T10 und L4 war statistisch gesehen signifikant ( $p < 0,05$  u.  $p < 0,01$ ) zur Vorhersage der Frakturwahrscheinlichkeit. Die im DXA gemessene strukturelle BMD des Calcaneus hingegen war nicht signifikant ( $p > 0,05$ ).

Die Ergebnisse der lumbalen waren besser als die für die thorakalen Wirbel, was sich auch in den Messungen der Strukturparameter zeigte. Einige der ermittelten Az-Werte zur Feststellung der Wertigkeit der im QCT gemessenen Strukturparameter der Wirbelsäule in Bezug auf ihre Vorhersagefähigkeit auf das Vorliegen einer Wirbelkörperfraktur waren etwas höher als die für die im QCT gemessene trabekuläre BMD der Wirbelkörper.

Die im DXA gemessene BMD der Calcanei zeigte keine signifikanten Unterschiede bei den Präparaten mit und bei den Präparaten ohne Fraktur ( $p > 0,5$ ) und die Az-Werte der im HR-MR gemessenen Strukturparameter waren in der ROC- Analyse ebenfalls sehr niedrig.

Bezogen auf das Alter zeigte sich die im DXA gemessene BMD des Calcaneus jedoch signifikant, wenn auch sehr geringe Unterschiede ( $p < 0,01$ ):

Determinationskoeffizient ( $r^2$ ) der Strukturparameter vs. Alter:

Calcaneus	Sagittal	Axial
0.5 _ 0.195 _ 0.195 mm <sup>3</sup>		
App. BV/TV	n.s.	n.s.
App. Tb.Sp (in mm)	0.08*	n.s.
App. Tb.Th (in mm)	n.s.	n.s.
App. Tb.N (in mm <sup>-1</sup> )	n.s.	n.s.
Calcaneus BMD		0.14**
(n.s.= nicht signifikant; * $P < 0.05$ ; ** $P < 0.01$ ).		

**Tabelle 8:** Determinationskoeffizient ( $r^2$ ), errechnet mittels linearer

Multiregressionsanalyse aus Strukturmessungen und BMD gegen das Alter, zur Feststellung der Abhängigkeit der Variablen zueinander:

### **5.2.2. Korrelationen mit der Knochendichte und dem Alter**

Die BMD und die Strukturparameter von BWK 10 und LWK 4 zeigen eine hohe Korrelation. Wie erwartet, zeigte sich die höchste Korrelation zwischen der BMD und der app. BV/TV, welche die Trabekelstruktur des Knochens bestimmt ( $r^2$  bis zu 0.63 der BMD und der app. BV/TV von L4,  $p < 0.01$ ). Die Korrelation zwischen der BMD und den Strukturparametern der Calcanei war zwar signifikant, aber weniger ausgeprägt als die zwischen der BMD und den Strukturparametern der Wirbelsäule. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den axialen und den sagittalen Aufnahmen der Calcanei in Bezug auf die Strukturparameter. Bezogen auf das Alter korrelierte jedoch die App. Tb. Sp. in der sagittalen Ausrichtung im Gegensatz zur axialen Ausrichtung signifikant.

Diese Daten zeigen, dass die höchste Korrelation zwischen der BMD, den Strukturparametern und des Alters für die Strukturparameter die im CT in der oberen ROI von T10 und L4 gemessen wurden besteht. Am wenigsten korrelierten die Strukturdaten der Calcanei mit BMD und dem Alter.

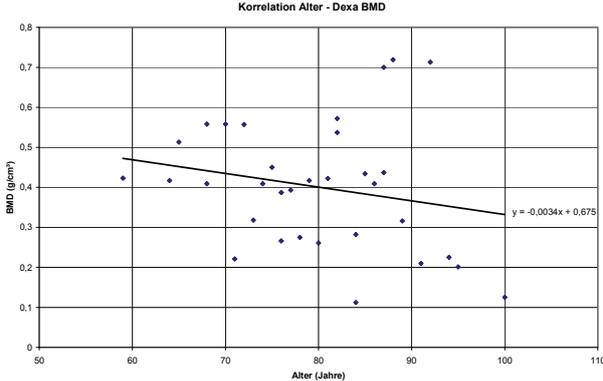


Abb 10: Abnahme der im DXA gemessenen BMD mit zunehmendem Alter

## 6. Diskussion

Das Auftreten von osteoporotischen Frakturen nimmt im höheren Alter, besonders bei Frauen in der Menopause zu. Diese Studie zeigt, dass Strukturmessungen der Wirbelsäule und des Calcaneus, zur Differenzierung solcher Fälle mit und ohne Frakturen in der älteren Bevölkerung herangezogen werden können. Diverse andere Studien zeigen, dass neben der BMD Messungen mittels HR-MR gute Ergebnisse zur Darstellung der Mikroarchitektur des Knochens, und somit zur Einstufung des möglichen Frakturrisikos beitragen können (20,21,85). Die Mikroarchitektur des Knochens ist ebenfalls eine wichtige Größe zur Feststellung der Knochenfestigkeit (34,41,42,43,44), auch wenn sie bisher, in der tatsächlichen angewandten Diagnostik, noch nicht etabliert ist. Im Rahmen der fortschreitenden Osteoporose kommt es nicht nur zu einer Abnahme der Knochendichte, sondern auch zu einer Abnahme der Knochenfestigkeit durch die Veränderung der Knochenbälkchenarchitektur, dem Trabekelnetzwerk. Für die Festigkeit entscheidende Parameter sind die Trabekelanzahl, die Trabekeldicke, die mittleren Trabekelabstände, das trabekuläre Knochenvolumen, der „Vernetzungsgrad“ der Trabekel (Anisotropie, bzw. Homogenität) und die Kortikalisdicke (3). Die Bestimmung der Knochendichte mittels DXA oder QCT sind etablierte und weit verbreitete Methoden, Patienten in verschiedene Risikogruppen bezüglich des Auftretens pathologischer Frakturen im Rahmen einer manifesten Osteoporose einzuteilen (3,4,9,68). Aufgrund der Mikroarchitektur des Knochenskeletts kommt es jedoch immer wieder zu falschen Einstufungen aufgrund falsch hoher Dichte-Werte (3). Dies ist durch unterschiedliche morphologische Phänomene bedingt. Zum einen

werden poröse Trabekel mit gemessen, die zwar über einen Mineralgehalt verfügen, jedoch nicht mehr zur Festigkeit beitragen. Zum anderen könnte gerade bei der Therapieverlaufskontrolle die fortschreitende Mikrokallusbildung eine Rolle bei schnell angestiegenen Dichte-Werten im Rahmen der begonnenen Medikation spielen. Die neu aufgetretenen Mikrokallusbildungen verfälschen möglicherweise durch Veränderung der trabekulären Dichte die Messwerte und lassen diese zu hoch ausfallen (3,4,10).

Einige Studien befassten sich hierzu mit Messungen an unterschiedlichen Stellen des Knochens mittels CT und MRT (43,45,46,47,48,49,66,67,68).

In dieser Studie erhält man allerdings die besten Ergebnisse für die Strukturmessungen an der Wirbelsäule mittels HRCT, die sogar besser sind als die direkte Knochendichtemessung einzelner Wirbelkörper. Die alleinigen Struktur- und Knochendichtemessungen der Calcanei im HR-MR und DXA waren nicht signifikant für eine Aussage über eine aufgetretene Fraktur.

Kombiniert man jedoch, wie Link et al. (69) zeigen konnten, die Strukturmessungen des Calcaneus, die QCT-BMD der Wirbelsäule zusätzlich mit Strukturmessungen des distalen Radius im HR-MR, erhält man ein signifikantes Ergebnis.

Das Ziel in der Osteoporosediagnostik ist, neben der quantitativen Beschreibung der trabekulären Architektur mittels unterschiedlicher Strukturparameter, die Feststellung und Vorhersage der biomechanischen Kompetenz des Knochens (32,68). Die Nutzung unterschiedlicher Bildgebungs- und Messverfahren erscheint zunächst verwirrend. Das Ziel dieser Studie war es jedoch, aufzuzeigen, welche Untersuchungstechnik in ihrer tatsächlichen Nutzung die bestmöglichen diagnostischen Möglichkeiten bietet.

Die Kernspintomographie wurde bereits in früheren Studien zur Darstellung der Knochenstruktur des Calcaneus genutzt (34,75,76). Im Vergleich zur Histologie stellt die Kernspintomographie eine nicht invasive Methode zur Darstellung der trabekulären Knochenstruktur dar. Im Vergleich zum CT bietet es als nicht ionisierendes, bildgebendes Verfahren die Möglichkeit zur Quantifizierung der trabekulären Knochenstruktur, in vivo und in vitro, der Phalangen, des distalen Radius und des Calcaneus (16,17,18,19,20,21,22,23).

Mittels ROC-Analyse wurde untersucht, wie gut die unterschiedlichen Strukturparameter der unterschiedlichen anatomischen Lokalisationen in der Lage sind, zwischen Kadavern mit und ohne osteoporotischer Wirbelkörperfraktur zu unterscheiden (15,68). Für den Calcaneus waren die Az-Werte allerdings niedrig.

In einer ähnlich angelegten Studie (33), die sich auf postmenopausale weibliche Probanden mit und ohne osteoporotische Wirbelkörperfrakturen bezog, wurde, unter anderem, die trabekuläre Knochenstruktur des Calcaneus mittels high-resolution MR mit T1-gewichteter Spinecho Sequenz analysiert. Im Vergleich zu dieser Studie erhielten die Autoren dort höhere Zahlen für die Az-Werte (bis 0,90) in Bezug auf Probanden mit und ohne osteoporotische Frakturen. Die Az-Werte der im QCT ermittelten BMD Werte und Strukturparameter der Wirbelsäule waren ähnlich gut. Die Unterschiede der im MR ermittelten Az-Werte sind möglicherweise auf das unterschiedliche Alter der Probanden zurückzuführen. In der aktuellen Studie lag das Alter der Probanden im Mittel höher. Bei den älteren Patienten wurde eine bereits deutliche Verringerung der trabekulären Knochenstruktur gefunden und somit zeigten sich die Unterschiede bei Patienten mit und ohne osteoporotischer Fraktur weniger deutlich.

Ebenfalls unterschiedlich war die Sequenz mit der die Präparate im MR gemessen wurden. In der früheren Studie wurde eine Spin-Echo-Sequenz benutzt, in der aktuellen hingegen eine Gradienten-Echo-Sequenz eingesetzt. Die Spin-Echo-Sequenz ist in der klinischen Praxis die meist genutzte Sequenz. Sie ist gegen Feldinhomogenitäten relativ unempfindlich, und ermöglicht durch die geeignete Wahl der Aufnahmeparameter unterschiedlich gewichtete Sequenzen. Nachteilig sind die längeren Meßzeiten. (72). Die Gradientenechosequenz hat eine geringere Messdauer und ist dadurch weniger anfällig für Bewegungsartefakte. Weitere Vorteile sind die bessere SNR pro Zeiteinheit und geringere SAR-Werte (73). Allerdings ist die Gradienten-Echo-Sequenz anfälliger für Artefakte in der Abbildung der Trabekel durch die fehlende Möglichkeit der Kompensation von Magnetfeldinhomogenitäten (9, 32, 39, 68, 72). Es ist bis heute nicht geklärt, welche Sequenz besser geeignet ist, den osteoporotischen Status eines Patienten darzustellen. In neueren Studien konnten Krug et al zeigen, dass durch die Verwendung der so genannten "balanced steady state gradient-echo pulse sequence" (BSSFP) eine noch höhere SNR erreicht werden kann (92-98).

Zwar sind in dieser Studie die Strukturparameter des Calcaneus weniger geeignet, Patienten mit und ohne Wirbelkörperfraktur zu unterscheiden. In früheren Studien wurde jedoch gezeigt, dass sich dies in Bezug auf Frakturen des Femurs, anders verhält (33). Es konnte gezeigt werden, dass die im DXA direkt an der Hüfte gemessene BMD ähnliche Informationen bietet, wie die am Calcaneus mittels HR-MR gewonnenen Strukturparameter. Link et al. konnten beispielsweise auch zeigen, dass Strukturmessungen des distalen Radius (33,34) gut geeignet sind zur Unterscheidungen von Patienten mit und ohne osteoporotischer Fraktur der

Wirbelsäule. Dass der distale Radius als Messort besser als der Calcaneus geeignet ist zur Vorhersage osteoporotischer Frakturen der Wirbelsäule, mag an der heterogenen Struktur des Calcaneus liegen. So zeigten Link et al (34) und Lin et al (39), dass sich die Werte der verschiedenen Strukturparameter eines Knochens in ihren Meßwerten unterscheiden. Die Werte für die App. Tb.N. and BV/TV waren in der anterioren Region niedriger als in der posterioren Region. Die für Tb.Sp. waren in der anterioren Region höher als in der posterioren Region des Calcaneus. Also sollten Messungen am Calcaneus in Zukunft das gesamte trabekuläre Volumen erfassen und nicht nur Teile eines festgelegten, definierten Ausschnittes, einer so genannten ROI.

Ein anderer Grund für die guten Ergebnisse über die Vorhersage von Wirbelkörperfrakturen der gewonnen Strukturparameter am Radius könnten die in der damaligen Studie unterschiedlich verwendeten Spulen sein. Für die Messungen am Radius wurde eine „phased-array“ Spule mit einer deutlich höheren SNR (signal-to-noise-ratio, Signal-zu-Rausch-Verhältnis) verwendet (33, 71), für die Messungen am Calcaneus eine „flexible-surface“ Spule. In der aktuellen Studie wurde für die Messungen eine „quadrature birdcage-wrist“ Spule benutzt, welche aufgrund ihrer Größe und Magnetfeldausrichtung in der Klinik häufig Anwendung findet.

Eine erfolgreiche Untersuchung erfordert hohe Signalintensitäten und einen guten Kontrast zwischen den zu untersuchenden Strukturen. Das Hintergrundrauschen und eventuell auftretende Artefakte müssen minimiert werden. Eine hohe Bildauflösung kann durch kleine Sichtfelder, so genannten „field of views“ (FOV) mit maximal 8-10 cm, also einem kleinen Blickwinkel, und dünnen Schichten (1-3mm) in den jeweiligen Ebenen erreicht werden, um alle relevanten Strukturen und Pathologien erfassen

und beurteilen zu können. Die Aufnahmen müssen eine hohe diagnostische Aussagekraft bei kurzer Gesamtmesszeit (20-30 Minuten) haben (73). Generell ermöglichen high-resolution (hochauflösende) Magnetresonanztomographen mit 1,5 Tesla Feldstärke eine höhere Signalintensität im Gewebe bzw. eine größere SNR und damit eine bessere Detailerkennbarkeit als Niederfeld-Tomographen. Sie erlauben eine dünnere Schichtung, kleinere FOV und kürzere Messzeiten. Diese Kriterien treffen auf das in dieser Studie verwendete high-resolution MR und die "quadrate birdcage-wrist" Spule zur Empfangsverstärkung zu.

In früheren Studien wurde das high-resolution MR bereits eingesetzt um die trabekuläre Struktur des Calcaneus bei Probanden mit und ohne osteoporotischer Fraktur darzustellen (9,33,34,50,51). Der Calcaneus ist aufgrund seiner ausgeprägten Trabekelstruktur für die Darstellung im high-resolution MR gut geeignet. Er verfügt über fetthaltiges Knochenmark und ist mit kleinen FOV und einer zusätzlichen signalverstärkenden Empfangsspule, die für das high-resolution MR notwendig sind, gut erfassbar.

Ein interessantes Ergebnis der aktuellen Studie ist, dass die Strukturmessungen des Calcaneus besser geeignet scheinen, Patienten mit und ohne osteoporotische Fraktur zu unterscheiden, als die im DXA gemessene BMD des Calcaneus. Eine frühere Studie mit männlichen Patienten mit und ohne Osteoporose zeigte ähnliche Ergebnisse (40). Strukturmessungen im High-Resolution MR waren auch hier besser geeignet als die BMD-Werte. In der früheren Studie wurden die besten Ergebnisse für die Konnektivitätsparameter zur Charakterisierung der trabekulären Knochenstruktur erzielt. Diese Parameter sind also gut geeignet zur Vorhersage möglicher osteoporotischer Frakturen. Die BMD korrelierte hier auch nur wenig mit

den gemessenen Strukturparametern des Knochens, wie bereits bei Majumdar et al (67) und Link et al (34). Diese Ergebnisse zeigen, dass Knochenmasse und Knochenarchitektur unabhängige Faktoren bei der Entstehung von osteoporotischen Frakturen sind (40).

Die Unterschiede in der diagnostischen Darstellung der BMD Messungen der Wirbelsäule und des Calcaneus lassen sich eventuell durch ihre unterschiedliche anatomische Lage erklären, allerdings wurden auch unterschiedliche Techniken verwendet. Die BMD Messung der Wirbelsäule mittels QCT ist ein etabliertes Verfahren. Mit nur wenig mehr Zeitaufwand und einem nur geringen Kostenanstieg kann ein high-resolution scan zusätzlich zu einer BMD Messung an der Wirbelsäule mittels QCT durchgeführt werden (24,25,26,27,28,29). Ebenfalls etabliert ist die BMD Messung mittels DXA (30,31). Während bei der Wirbelsäule die volumenbedingte, trabekuläre BMD (QCT) gemessen wurde, wurde im Falle des Calcaneus die areale Dichte gemessen (DXA). Es wurde also eine nur auf den reinen trabekulären Knochenanteil bezogene Dichte verglichen mit einer, den gesamten Knochen, also trabekuläre Anteile und Kortikalis, betreffende Dichte. Vergleicht man die diagnostische Darstellung der BMD der Wirbelsäule zur Unterscheidung von Patienten mit und ohne osteoporotischen Frakturen, wurden bereits in früheren Studien bessere Ergebnisse für das QCT als für die DXA-Messungen gefunden (63). Messungen des Calcaneus im QCT zählen nicht zu den Standardmessungen.

Ein Nachteil dieser Studie ist es, dass sich die Gruppe der Probanden aus Männern und Frauen zusammensetzt. In den meisten vorangegangenen Studien wurden entweder männliche oder weibliche Probanden untersucht (33,34,67).

Betrachtet man die weiblichen Präparate separat, erhält man ähnliche Ergebnisse, wie bei der Betrachtung der gesamten Gruppe.

Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass das Hauptkollektiv der an primärer manifester Osteoporose Erkrankten von postmenopausalen Frauen gebildet wird. Hier steht der Östrogenverlust im Vordergrund. Bei an manifester Osteoporose erkrankten Männern handelt es sich häufiger um eine sekundäre Osteoporose. Legroux-Gerot et al (77) ermittelten in ihrer Studie ursächliche Faktoren der Osteoporose bei Männern. Von 160 Probanden wiesen 28,1% eine idiopathische, 22,5% eine Alkohol- assoziierte, 19,4% eine corticoid-assoziierte, 8,8% eine senile und 12,5% eine durch eine moderate tubuläre Dysfunktion induzierte Osteoporose auf (40,77). Die Genese der Osteoporose ist also innerhalb der Probandengruppe unterschiedlich. Also ist auch die Zeitspanne von Beginn der Erkrankung, bis zur tatsächlichen Manifestation unterschiedlich. Also ist sowohl der Therapieansatz, als auch die Frequenz der Therapiekontrolle unterschiedlich. Hieraus ergibt sich ein unterschiedliches Früherkennungs und Behandlungskonzept. Bei Frauen ist die Wahrscheinlichkeit an Osteoporose zu erkranken um erhöht. Ein Screening sollte daher frühzeitig und breitflächig erfolgen. Ebenso die flächendeckende Aufklärung über präventive Maßnahmen.

Möchte man nun eine Aussage bezüglich manifester Erkrankung, also aufgetretener pathologischer Fraktur, Ursachen und Therapieverlauf treffen, sollte man eine möglichst einheitliche Probanden- und Vergleichsgruppe bilden.

In dieser Studie jedoch war das Ziel die verschiedenen Strukturparameter hinsichtlich ihrer Erstellung und Auswertung bezogen auf ihre Verwertbarkeit bezüglich der Knochenfestigkeit und der Frakturwahrscheinlichkeit zu prüfen, nicht die

Differenzierung von osteoporotischen Frakturen bei männlichen und weiblichen Patienten bezogen auf die Gesamtbevölkerung.

Die klinische Bedeutung des MR in der Osteoporose Diagnostik hängt ab von der Reproduzierbarkeit, der Genauigkeit, der Dauer und den Kosten der einzelnen Bildgebung (41). In der Knochendichtemessung ist ein Problem die eingeschränkte Reproduzierbarkeit, bzw. Objektivität der Messergebnisse. Diese können durch unterschiedliche Raumtemperatur, Kleidung, sowie mangelhafte Schulung des Personals, welches die Messung durchführt, als auch der Ärzte, die die Messwerte interpretieren, verfälscht werden (30).

Auch das Alter der Patienten hat eine unterschiedliche Relevanz bei der Wahl der Untersuchungstechnik. So konnten Bergot et. al. zeigen, dass Messungen mittels DXA an der lumbalen Wirbelsäule im Gegensatz zu Messungen mittels QCT an der lumbalen Wirbelsäule, vom Alter nahezu unbeeinflusst sind, obwohl mit dem Alter, in Abhängigkeit mit dem Geschlecht, die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer osteoporotischen Fraktur steigt (3,4,9,10,61). Auch in dieser Studie korrelierte das Alter zwar signifikant mit der BMD und den mittels QCT gewonnenen Strukturdaten der Wirbelsäule, aber nicht so mit der DXA-BMD und den im high-resolution MR gewonnenen Strukturparametern der Calcanei.

Messungen des Calcaneus im Ultraschall zeigten in anderen Studien eine gute Korrelation mit der Knochendichte an unterschiedlichen Stellen des Skeletts (40,42), aber sagten wenig über die Knochenstruktur und Mikroarchitektur des Knochens aus (43). Im Ultraschall wird keine Knochendichte gemessen, sondern die Geschwindigkeit des Ultraschalls. Die mathematische Verknüpfung, s.g. Steifigkeit, der gewonnenen Messgrößen SOS (speed of sound in m/s) BUA (broadband

ultrasound attenuation in db/mhz) korreliert jedoch statistisch gut mit dem Frakturrisiko (78).

Nur computertomographische Methoden (QCT, pQCT) messen eine echte physikalische Dichte in  $\text{mg/cm}^3$  (3). Im DXA wird die sog. Flächendichte in  $\text{g/cm}^2$  bestimmt. Da hier der Röntgenstrahl, in Abhängigkeit der unterschiedlichen anatomischen Verhältnisse, unterschiedlich stark absorbiert wird, ist diese Methode anfällig für falsch positive und falsch negative Ergebnisse. So bedingen bei z.B. sehr schlanken Menschen ein geringerer WK- oder Femurhals- Querschnitt, dünnerer Kortikalis eine überproportional geringere Gesamtknochendichte bei nahezu normalen volumetrischen Dichtewerten. Spondylophyten oder Aortenverkalkungen erzeugen hingegen falsch hohe Werte aufgrund der erhöhten Strahlenabsorption.

Das HR-MR kann dazu eingesetzt werden, die Veränderung der trabekulären Struktur des Knochens darzustellen, die das Fortschreiten der Osteoporose begleitet. So kann eine kontinuierliche und frühzeitige Therapieanpassung erfolgen. Auch können diese Daten zum besseren Verständnis der Pathophysiologie der Osteoporose beitragen (39,65).

In einer der ersten Studien erzielten Hipp et al hoch signifikante Ergebnisse im Vergleich der Strukturparameter des Knochens im MR und dessen tatsächlicher histomorphologischen Struktur. Es handelte sich hier um würfelförmige Knochenstanzen, entnommen aus verschiedenen Stellen eines Rinderskeletts (18). Es wurde ein 8,6-T small bore scanner verwendet, der eine isotropische Voxelgröße von  $92 \mu\text{m}$  erreichte. Damit konnte man die einzelnen Trabekel mit einer Größe von  $100\text{-}200 \mu\text{m}$  darstellen. Mit einem in der klinischen Praxis eingesetzten high-field scanner ( $1,5 \text{ T}$ ) wäre diese hohe Ortsauflösung in einer adäquaten

Untersuchungszeit nicht möglich. Für in vivo Studien beträgt die minimale Schichtdicke 0,5 -1,0 mm und die minimale planare Ortsauflösung 150- 200 µm. Bei dieser Auflösung ist die Darstellung des einzelnen Trabekel von Partial-Volumeneffekten überlagert. Damit kann möglicherweise der in dieser Studie nur geringe Determinationskoeffizient erklärt werden (49). Auch in der aktuellen Studie lag die Schichtdicke bei 0,5 mm.

Zukünftige Studien müssen sich also auf neue bildgebende Verfahren konzentrieren, die die Darstellung des trabekulären Knochens optimieren, sowie beispielsweise das Mehrschicht Spiral CT (50) und das hoch- auflösende MR 3T (16), wie Phan et al bereits aufzeigen konnten (92).

Schon Feldkamp et. al führten an, dass die komplexe trabekuläre Struktur eines Knochens nicht mittels zweidimensionaler Bilder dargestellt werden kann (64,62,43).

Einige Studien haben gezeigt, dass 3D Strukturparameter zur Osteoporosediagnostik besser geeignet sind als 2D Messparameter (52,53). Dreidimensionale Techniken, wie das microfinite element modeling (18) und Algorithmen basierend auf einer lokalen dreidimensionalen Scala-Index-Methode (19), werden vermutlich auch nützlich sein in der Prävention von osteoporotischen Frakturen.

In einer aktuelleren Studie wurde gezeigt, dass im DXA ermittelte BMD und BMC (Bone Mineral Content) signifikante Korrelationen mit der femoralen Versagemslast aufweisen. Durch das Einbeziehen von im CT ermittelten Strukturparameter des Femurs konnte die Vorhersagekraft noch signifikant verbessert werden. Das zeigt, dass die strukturellen Eigenschaften des Knochens von Bedeutung zur Prävention von osteoporotischen Frakturen zu sein scheinen (90).

In dieser Studie scheinen einige der Strukturparameter, insbesondere die der Wirbelsäule, besser geeignet zu sein als die BMD der Wirbelsäule oder des Calcaneus, welche bisher zu den Standardmethoden gehört. Die gewonnenen Strukturdaten der Wirbelsäule, als auch des Calcaneus bieten zusätzlich Informationen über die komplexe Knochenstruktur, welche hilfreich sein könnten in der Prävention von osteoporotischen Frakturen, sowie zur Therapiekontrolle.

Allerdings handelt es sich hier um eine in vitro Studie. Alle Messungen wurden an Kadavern durchgeführt. Die Studie von Baker (74) zeigte, dass sich die Ergebnisse von MR-tomographischen Untersuchungen von Probanden und in Formalin-Ethanol fixierten Leichenpräparaten nicht unterscheiden. Und obwohl die Vorgehensweise an in vivo durchgeführte Messungen angeglichen war, müssen bei Messungen an lebenden Probanden zusätzliche Störfaktoren, wie Bewegungsartefakte und zusätzliches Weichteilgewebe in Betracht gezogen werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Studie aufzeigt, dass hochauflösende Schnittbilder aus verschiedenen gängigen Bildgebenden Verfahren geeignet sind in der älteren Bevölkerung Patienten mit und ohne osteoporotische Wirbelkörperfrakturen zu unterscheiden.

## 7. Ausblick

Die hier diskutierten Studien haben gezeigt, dass zusätzlich zur Bestimmung der Knochenmasse, die Analyse der Knochenstruktur hilfreich ist für eine Aussage bezügl. der Knochenfestigkeit. Zukünftige Studien müssen sich also auf neue bildgebende Verfahren konzentrieren, die die Darstellung des trabekulären Knochens optimieren, sowie beispielsweise das Mehrschicht Spiral CT (50) und das hoch auflösende MR 3T (16). (84)

Die besten Ergebnisse erzielt man jedoch durch die Kombination von morphologischen Parametern der Knochenstruktur und der Knochenmasse (68).

Einige Studien haben gezeigt, dass 3D Strukturparameter zur Osteoporosediagnostik besser geeignet sind als 2D Messparameter (52,53). Dreidimensionale Techniken, wie das microfinite element modeling (18) und Algorithmen basierend auf einer lokalen dreidimensionalen Scala-Index-Methode (19) werden vermutlich auch nützlich sein in der Prävention von osteoporotischen Frakturen, entsprechend prospektive Studien stehen aber noch aus.

## 8. Zusammenfassung

**Ziel:** Ziel der Studie war, durch radiologische Messverfahren Kadaver mit stattgehabten osteoporotischen WK Frakturen von gesunden Kadavern zu unterscheiden. Im Hinblick auf diese Unterscheidungsfähigkeit wurde das derzeitige Standardverfahren zum Messen der BMD eines Knochens, QCT an der Wirbelsäule,, mit Messungen am Calcaneus verglichen. Am Calcaneus wurde die Knochendichte mittels DXA bestimmt, zusätzlich wurden Knochenstrukturparameter des Calcaneus mittels der MRT errechnet.

**Material und Methoden:** Es wurden 72 (42 weibliche, 30 männliche; Durchschnittsalter 76,6 +/- 10,6 Jahre) in Formalin eingelegte humane Calcanei im High-Resolution MR gemessen. Mittels Histomorphometrie wurden morphologische Parameter aus den so gewonnenen Strukturparametern errechnet. Die BMD der einzelnen Präparate wurde im DXA bestimmt.

Zusätzlich wurden aus 73 Wirbelsäulenpräparaten des selben Probandenkollektivs 137 Bewegungssegmente (BWK 9-11 und LWK 3-5) und 20 trabekuläre Knochenproben (Durchmesser 12 mm, Länge 15-20 mm, BWK 8) entnommen. Es wurde die Knochenmineraldichte (BMD) mittels quantitativer CT bestimmt. Als Goldstandard dienten analoge Strukturparameter aus der Mikro-CT.

**Ergebnisse:** Die im MR gemessenen Strukturparameter des Calcaneus app. BV/TV und app. Tr.Sp. zeigen axial und sagittal gemessen einen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Vorhandensein einer Wirbelkörperfraktur (app. BV/TV  $p < 0,05$ ;

p<0,01. App. Tr.Sp. p<0,05; p<0,05). Am Besten geeignet zur Aussage über das Vorliegen einer Fraktur war die im CT erstellte trabekuläre BMD der WK T10 und L4 (p<0,05 u. p<0,01). Wie erwartet, zeigte sich die höchste Korrelation zwischen der BMD und der app. BV/TV, welche die Trabekelstruktur des Wirbelkörpers abbildet ( $r^2$  bis zu 0.63 der BMD und der app. BV/TV von L4, p<0.01). Die im DXA gemessene BMD des Calcaneus hingegen war nicht signifikant.

**Schlussfolgerung:** Diese Studie zeigt, dass hochauflösende Schnittbilder geeignet sind in der älteren Bevölkerung Patienten mit und ohne osteoporotische Fraktur zu unterscheiden. Am Besten geeignet scheinen hierfür die im CT gewonnen Strukturparameter und die BMD der Wirbelsäule. Die im MR gewonnen Strukturparameter des Calcaneus sind nur bedingt geeignet, osteoporotische Wirbelkörperfrakturen vorherzusagen.

## 9. Literaturverzeichnis

1. PD Dr. med. B. Bätge  
Kalziotrope Hormone und metabolische Knochenerkrankungen.  
In: „Basislehrbuch Innere Medizin“, H. Renz-Polster (Hrsg.), J. Braun (Hrsg.),  
Urban und Fischer Verlag München-Jena, 2000, 1. Auflage, 731-734
2. Dr. med. U. Deuss, Dr. med. H. Beckers, Dr. med. R. P. Braun, Prof. Dr. med. H. Drexler, Dr.  
med. U. Germing, Dr. med. P. Harten, Dr. med. W. Hönig, Dr. med. G. Hübner, Prof. Dr. med. J.  
Kindler, Dr. med. P. Krebs, Dr. med. A. Mellinghoff, PD Dr. med. H. Menke, Prof. Dr. med. G.  
Mödder, Dr. med. S. Moll, Dr. med. W. Sauer, Endokrinologie. In: „Innere Medizin“, Dr. med. G.  
Herold (Hrsg.), Direktvertrieb Dr. med. G. Herold Köln, 2000, 608-611
3. Dr. med. H. Radspieler  
Osteoporose Diagnostik- und Therapiezentrum München  
Konsensusdefinition Osteoporose  
(<http://www.osteoporosezentrum.de/osteoporose/definition.html>)  
Stand: 23.11.2007
4. WHO Definition Osteoporose (1994)  
WHO Technical Report Series: 843  
(<http://www.dexa.ch/tool/downloads/formatierungpalette.pdf>)  
Stand: 32.11.2007
5. W.A. Peck, P. Burckhardt, C. Christiansen, H.A. Fleisch, H.K. Genant, C. Gennari, T.J. Martin, L.  
Martini, R. Morita, E. Ogata, A. Rapado, L.E. Shulman, P.H. Stern, R.T.T. Young  
Consensus Development Conference: Diagnosis, Prophylaxis and Treatment of Osteoporosis  
Am. J. Med. 94 (1993) 646-650
6. E. Lachmann, M. Whelan  
The roentgen diagnosis of osteoporosis and its limitations.  
Radiology 26 (1986) 165-177
7. K. Genant, M. Jergass, C. van Kuijk  
Vertebral fracture in osteoporosis.  
San Fransisco, Radiology Research and Education Foundation 1995
8. S. Grampp, C. B. Henk, H. Imhof  
Die klinische Anwendung der Densitometrie  
Radiologe 39 (1999) 3 222-227
9. J. Matheis  
Diagnostik der postmenopausalen Osteoporose – Hochauflösende Magnetresonanztomographie  
und Knochendichtemessung im Vergleich (2004)
10. Ch. Wüster, K. Engels, E. Renner, R.D. Hesch, P. Hadji, J.Y. Pourfard  
Meßwertinterpretation in der Osteodensitometrie  
Dt Ärzteblatt Heft 41 (1998) 95 A-2547-2551
11. D. Felsenberg, W. Gowin  
Knochendichtemessung mit Zwei-Spektren-Methoden.  
Radiologe 39 (1999) 3 186-193

12. G. Delling  
Neuere Vorstellungen zu Bau und Struktur der Menschlichen Spongiosa – Ergebnisse einer zwei- und Dreidimensionalen Analyse.  
Z gesamt inn. Med. 44 (1989) 536-540
13. G. Delling, M. Hahn, M. Vogel  
Pathophysiologie der Osteoporose  
Radiologe 33 (1993) 536-540
14. G. Delling, M. Vogel  
Pathomorphologie der Osteoporose.  
In: „Osteoporose“, M. Heller (Hrsg.), H. Schild (Hrsg.),  
Thieme Verlag Stuttgart (1992) 7-26
15. Metz C.  
Basic principles of ROC analysis.  
Semin Nucl Med. 8 (1978) 283–298
16. J.C. Lin, M. Amling, D.C. Newitt, K. Selby, S.K. Srivastav,  
G. Delling, H.K. Genant, S. Majumdar  
Heterogeneity of Trabecular Bone Structure in the Calcaneus  
Using Magnetic Resonance Imaging  
Osteoporos Int 8 (1998) 16-24
17. S. Majumdar, D.C. Newitt, A. Mathur  
Magnetic resonance imaging of trabecular bone structure in  
the distal radius: relationship with X-ray tomographic microscopy  
and biomechanics.  
Osteoporos Int 6 (1996) 376-85
18. J.A. Hipp, A. Jansujwicz, C.A. Simmons  
Trabecular bone morphology from micro-magnetic resonance imaging  
Miner Res 11 (1996) 286-92
19. H. Jara, F.W. Wehrli, H. Chung  
High – resolution variable flip angle 3 D MR imaging of trabecular  
Microstructure in vivo.  
Magn Reson Med 29 (1993) 528-39
20. S. Majumdar, H.K. Genant, S. Grampp  
Analysis of trabecular bone structure in the distal radius using  
high resolution MRI  
Eur Radiol 4 (1994) 517-24
21. X. Ouyang, K. Selby, P. Lang  
High resolution MR imaging of the calcaneus:  
age-related changes in trabecular structure and comparison with DXA  
measurements  
Calif Tissue Int 60 (1997) 139-47
22. K. Engelke. H. Hahn, M. Takada  
Structural Analysis of high resolution MR images of the calcaneus  
compared to histomorphometry.  
Am Soc Bone Miner Res 11 (1996) S474

23. S. Majumdar, H.K. Genant, A.A. Gies  
Regional variations in the calcaneus assessed using high resolution magnetic resonance images and quantitative image analysis  
J Bone Miner Res 8 (Suppl) (1993) 351
24. C.L. Gordon, T.F. Lang, P. Augat, H.K. Genant  
Image-Based Assessment of Spinal Trabecular Bone Structure from High-Resolution CT Images  
Osteoporos Int 8 (1998) 317-325
25. C.E. Cann, H.K. Genant, F.O. Kolb, B. Ettinger  
Quantitative computed tomography for prediction of vertebral fracture Risk.  
Bone 6 (1985) 1-7
26. A.F. Heuck, J. Block, C.C. Gluer, P. Steiger, H.K. Genant  
Mild versus definite osteoporosis: comparison of bone densitometry techniques using different statistical models  
J Bone Miner Res 4 (1989) 891-900
27. G. Guglielmi, S.K. Grimston, K.C. Fischer, R. Pacifici  
Osteoporosis: diagnosis with lateral and posteroanterior dual x-ray absorptometry compared with quantitative CT.  
Radiology 192 (1994) 845-50
28. A.M. Laval-Jeantet, C. Bergot, M. Williams, K. Davidson, M. Laval-Jeantet  
Dual-energy absorptometry of the calcaneus: comparison with vertebral dual-energy x-ray absorptometry compared with quantitative computed tomography  
Calcif Tissue Int 56 (1995) 14-8
29. S. Grampp, H.K. Genant, A. Mathur, P. Lang, M. Jergas, M. Takada  
Comparison of noninvasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination, and diagnostic classification  
J Bone Miner Res 12 (1997) 697-711
30. A. Bischoff  
Osteoporose: Die Knochendichte allein ist wenig aussagekräftig  
Dt Arztebl 108 (2011) A-1075
31. W. Yu, C.-C. Glüer, S. Grampp, M. Jergas, T. Fuerst, C.Y. Wu, B. Fan, H.K. Genant  
Spinal Bone Mineral Assessment in Postmenopausal Women: A Comparison Between Dual X-ray absorptometry and Quantitative Computed Tomography  
Osteoporosis Int 5 (1995) 433-439
32. T.M. Link, S. Saborowski, K. Kisters  
Changes in calcaneal trabecular bone structure assessed with high resolution MRI in patients with kidney transplantation.  
Osteoporosis Int 2 (2002) 119-129
33. T.M. Link, V. Vieth, J. Matheis  
Bone structure of the distal radius and the calcaneus versus BMD of the spine and proximal femur in the prediction of osteoporotic spine fractures.  
Eur Radiol 12 (2002) 401-408

34. T. M. Link, S. Majumdar, P. Augat, J.C. Lin, D. Newitt, Y. Lu, N.E. Lane, H.K. Genant  
In Vivo High Resolution MRI of the Calcaneus: Differences in Trabecular Structure in Osteoporosis Patients  
J Bone Miner Res 13 (1998) 1175-1182
35. M. Dalstra, A. Huiskes, E.V. Odgaard  
Mechanical and textural properties of pelvic trabecular bone.  
J Biomech 27 (1993) 375-389
36. A. Vesterby, L. Mosekilde, H.J. Gundersen, F. Melsen, L. Mosekilde, K. Holme, S. Sorensen  
Biologically meaningful determinants of the in vitro strength of lumbar vertebrae.  
Bone 12 (1991) 219-224
37. F. Chevalier, A. Laval- Jeantet, M. Laval- Jeantet, C. Bergot  
CT image analysis of the vertebral trabecular network in vivo.  
Calcif Tissue Int 51 (1992) 8-13
38. S. Wallach, J. Feinblatt, L. Avioli  
The bone quality problem.  
Calcif Tissue Int 51 (1992) 169-172
39. J.C. Lin, M. Amling, D.C. Newitt, K. Selby, S.K. Srivastav, G. delling, H.K. Genant, S. Majumdar  
Heterogeneity of Trabecular Bone Structure in the Calcaneus Using Magnetic Resonance Imaging  
Osteoporos Int 8 (1998) 16-24
40. N. Boutry, B. Cortet, P Dubois, X. Marchandise, A. Cotton,  
Trabecular bone structure of the calcaneus: preliminary in vivo MR imaging assessment in men with osteoporosis.  
Radiology 227 (2003) 708-717
41. C. Turner, M. Peacock, L. Timmerman, J.M. Neal, C.C. Johnston Jr.  
Calcaneal ultrasonic measurements discriminate hip fracture independently of bone  
Mass. Osteoporos Int 5 (1995) 130-5
42. D. Hans, M.E. Arlot, A.M. Schott, J.P. Roux, P.O. Kotzki, P.J. Menier  
Do ultrasound measurements on the os calcis reflect bone microarchitecture than bone mass? A two-dimensional histomorphometric study.  
Bone 16 (1995) 295-300
43. L.A. Feldkamp, S.A. Goldstein, A.M. Parfitt, G. Jesion, M. Kleerekoper  
The direct examination of three- dimensional, bone architecture in vitro by computed tomography.  
J Bone Miner Res 4 (1998) 3-11
44. J. Kaufmann, J. Batal, M. Figueiredo, P. Nasser, M. Mont, A. Pilla, R. Siffert  
Vertebral CT image segmentation, for trabecular architecture assessment.  
Proc Orthop Res Soc 36 (1990) P260
45. S. Majumdar, R.R. Prasad  
Fractal analysis for assessing trabecular structure.  
Application of fractal geometry techniques to the study of trabecular bone.  
Radiology 181 (1991) (suppl. P) 188-189

46. S. Majumdar, R.S. Weinstein, R.R. Prasad  
Application of fractal geometry techniques to the study of trabecular bone.  
Med Phys 20 (1993) 1611-1619
47. S. Majumdar, H.K. Genant, S. Grampp, M.D. Jergas, D.C. Newit, A.A. Gies  
Analysis of trabecular bone structure in the distal radius using high-resolution MRI.  
Eur Radiol 4 (1994) 517-524
48. S. Majumdar, D. Newit, M. Jergas, A. Gies,  
E. Chiu, D. Osman, J. Keltner, J. Keyak, H. Genant  
Evaluation of technical factors affecting the quantification of trabecular bone structure using  
magnetic resonance imaging.  
Bone 17 (1995) 417-430
49. T.M. Link, V. Vieth, Ch. Stehling, A. Lotter, A. Beer, D. Newitt, S. Majumdar  
High - resolution MRI vs multislice spiral CT: Which technique depicts the trabecular bone  
structure best  
Eur Radiol 13 (2003) 663-671
50. V. Vieth, T.M. Link, A. Lotter, T. Persigehl, D. Newitt,  
T. Filler, W. Heindel, S. Majumdar  
Does the trabecular structure depict by high resolution MRI of the calcaneus reflect the true bone  
structure Invest Radiol. 2001 Apr 36(4) 210-7
51. H. F. Boehm, C. Raeth, R.A. Monetti, D. Mueller, D. Newitt, S. Majumdar, E. Rummeny, G.  
Morfill, T.M. Link  
Local 3D Scaling Properties for the Analysis of Trabecular Bone Extracted from High-Resolution  
Magnetic Resonance Imaging of Human Trabecular Bone  
Invest Radiol 38 (2003) 269-280
52. H. Jara, F. Wehrli, H.W. Chung, J.C. Ford  
High-resolution variable flip-angle 3 D MR Imaging of trabecular  
microstructure in vivo  
Magn Reson Med 29 (1993) 528-539
53. H.W. Chung, F.W. Wehrli, J.L. Williams, D. Kugelmass, S.L. Wehrli  
Quantitative analysis of trabecular microstructure by 400 MHz nuclear magnetic resonance  
imaging  
J Bone Miner Res. 10 (1995) 803-811
54. H.W. Chung, F.W. Wehrli, J.L. Williams, S.L. Wehrli  
Three dimensional nuclear magnetic resonance micro-imaging  
of trabecular bone.  
J Bone Miner Res. 10 (1995) 1452-1461
55. S. Majumdar, D. Newitt, M. Jergas, A. Gies, E. Chiu, D. Osman, J. Keller, K. Keyak, H.K. Genant  
Evaluation of technical factors affecting the quantification of trabecular bone structure using  
magnetic resonance imaging.  
Bone. 17 (1995) 417-430
56. S. Majumdar, D. Newitt, A. Mathur, D. Osman, A. Gies, E. Chiu, J. Lotz, J. Kinney, H.K. Genant  
Magnetic resonance imaging of trabecular bone structure in the distal radius: relationship with X-  
ray tomographic microscopy and biomechanics.  
Osteoporos. Int. 6 (1996) 376-385

57. S. Majumdar, D. Newitt, M. Kothari, T. Keaveny, J. Lin, H.K. Genant  
Measuring 3 D trabecular structure and anisotropy using magnetic resonance.  
*Osteoporos. Int.* 5 (1995) 79-92
58. S. Majumdar  
A review of MR imaging of trabecular bone micro-architecture: contribution on the prediction of biomechanical properties and fracture prevalence.  
*Technol. Health Care.* 6 (1998) 321-327
59. S. Majumdar, H.K. Genant, J.L. Williams, S.L. Wehrli  
Magnetic resonance imaging in osteoporosis.  
*Eur J Radiol.* 20 (1995) 193-197
60. T.K. Foo, F.G. Shellock, C.E. Hayes, J.F. Schenk, B.E. Slayman  
High-resolution MR imaging of the wrist and eye with short TR, short TE and partial-echo acquisition.  
*Radiology.* 183 (1992) 277-281
61. C. Bergot, A.M. Laval-Jeantet, K. Hutchinson, I. Dautraix, F. Caullin, H.K. Genant  
A Comparison of Spinal Quantitative Computed Tomography with Dual X-ray Absorptiometry in European Women with Vertebral and Nonvertebral Fractures  
*Calif Tissue Int* 68 (2001) 74-82
62. F.W. Wehrli, B.R. Gomberg, P.K. Saha, H.K. Song, S.N. Hwang, P.J. Snyder  
Digital Topological Analysis of In Vivo Magnetic Resonance Microimages of Trabecular Bone Reveals Structural Implications of Osteoporosis  
*J Bone Miner Res* 16 (2001) 1520-1531
63. T.M. Link, S. Majumdar, J.C. Lin, D. Newitt, P. Augat, X. Ouyang, A. Mathur, H.K. Genant  
A Comparative Study of Trabecular Bone Properties in the Spine and Femur using High Resolution MRI and CT  
*J Bone Miner Res.* 1998 Jan;13(1) 122-32
64. A. Munding, B. Wiesmeier, E. Dinkel, A. Helwig, A. Beck, J. Schulte-Moenting  
Quantitative image analysis of vertebral body architecture-improved diagnosis in osteoporosis based on high-resolution computed tomography.  
*Osteoporos Int* 3 (1993) 138-147
65. M. Iti, M. Ohki, K. Hayashi, M. Yamada, M. Uetani, T. Nakamura  
Trabecular texture analysis of CT images in the relationship with spinal fracture.  
*Radiology* 194 (1995) 55-59
66. H. Genant, K. Engelke, T. Fuerst, C. Güler, S. Grampp, S. Harris, M. Jergas, T. Lang, Y. Lu, S. Majumdar, A. Mathur, M. Takada  
Noninvasive assessment of bone mineral and structure: State of the art.  
*J Bone Miner Res* 11 (1996) 707-730
67. S. Majumdar, H.K. Genant, S. Grampp, D.C. Newitt, V.-H. Truong, J.C. Lin and A. Mathur  
Correlation of Trabecular Bone Structure with Age, Bone Mineral Density, and Osteoporotic Status: In Vivo Studies in The Distal Radius Using High Resolution Magnetic Resonance Imaging  
*J Bone Miner Res* 12 (1997) 111-118

68. Jan S. Bauer  
Computergestützte Strukturanalyse des trabekulären Knochens in der Osteoporosediagnostik anhand hochauflösender Computertomographischer Schnittbilder der Wirbelsäule(2004)
69. T.M. Link, J. Bauer, A. Kollstedt, I. Stumpf, M. Hudelmaier, M. Settels  
Trabecular Bone Structure of the distal Radius, the Calcaneus and the Spine -Wich Site Predicts Fracture Status of the Spine Best?  
Inv Radio 39 (2004) 487-497
70. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL.  
Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristics curves: anonparametric approach. Biometrics 44 (1988) 837-845
71. T. Link, A. Lotter, H. Daldrup-Link, S. Waldt, J. Wang, K. Woertler, W. Heindel  
Clinical application of a prototype of a phased-array coil for high-resolution MR imaging of the wrist  
Eur Radiol 10 (2000) 134
72. C.M. Siedentopf, fMRI easy  
Messesequenzen für die MR-Bildgebung  
<http://www.fmri-easy.de/start1.htm>
73. F.S. Mackel  
Korrelierende anatomische und MR-tomographische Untersuchungen des Handgelenks: Vergleich von zwei neuen Phased-array-Spulen und einer zirkularpolarisierten Volumenspule. (2006)
74. L.L. Baker, P.C. Hajek, A. Bjorkengren, R. Galbraith, D.J. Sartoris, R.H. Gelbermann, D. Resnick  
High-resolution magnetic resonance imaging of the wrist: normal anatomy.  
Skeletal Radiol 16(2) (1987) 128-32
75. T.M. Link, A. Lotter, F. Beyer, S. Christiansen, D. Newitt, Y. Lu, Ch. Schmid, S. Majumdar  
Changes in Calcaneal Trabecular Bone Structure after Heart Transplantation: An MR Imaging Study  
Radiol 217 (2000) 855-862
76. T.M. Link, S. Majumdar, S. Grampp, G. Guglielmi, C. van Kuijk, H. Imhof  
Imaging of trabecular bone structure in osteoporosis.  
Eur Radiol 9(9) (1999) 1781-8
77. I. Legroux-Gerot, F. Blanckaert, E. Solau-Gervais.  
Causes of osteoporosis in males: a review of 160 cases.  
Rev Rhum Engl Ed 66 (1999)
78. P. Hadji, U.-S. Albert, K. Bock, O. Hars, M. Gottschalk, G. Emons, K.-D. Schulz  
Knochendichtemessung mittels Ultraschall am Os Calcaneus bei Patientinnen mit manifester Osteoporose.  
Jour f Meno 5(5) (1998) 23-29
79. S. Götte, K. Dittmar  
Epidemiologie und Kosten der Osteoporose  
Der Orthopäde 30 (7) (2001) 402-404
80. B.M. Delsmann Osteoporose  
<http://www.delsmann.de/krankheitsbilder/osteoporose/index.php>

81. Report on Osteoporosis in the European Community 1998  
[http://ec.europa.eu/health/ph\\_information/dissemination/diseases/musculo\\_de.htm](http://ec.europa.eu/health/ph_information/dissemination/diseases/musculo_de.htm)
82. H. K. Genant, C.Y. Wu, C. van Kuijk, M.C. Nevitt.  
Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique.  
*J Bone Miner Res* 8 (9) (1993) 1137-1148.
83. E.N. Ebbesen, J.S. Thomsen, H. Beck-Nielsen, H.J. Nepper-Rasmussen, L. Mosekilde.  
Age- and Gender-related differences in vertebral bone mass, density, and strength.  
*J Bone Miner Res* 14 (8) (1999) 1394-1403.
84. T.M. Link, J.S. Bauer.  
Imaging of trabecular bone structure.  
*Semin Musculoskelet Radiol* 6 (3) (2002) 253-261.
85. Link, T. M.; Lin, J. C.; Newitt, D.; Meier, N.; Waldt, S.; Majumdar, S.  
Structure analysis of trabecular bone in the diagnosis of osteoporosis  
*Der Radiologe* 38 (10) (1998) 853-859
86. DVO Leitlinie Osteoporose (2009)  
[http://www.dv-osteologie.org/dvo\\_leitlinien/dvo-leitlinie-2009](http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2009)
87. F. Chevalier, A. M. Laval-Jeantet, M. Laval-Jeantet, C. Bergot  
CT image analysis of the vertebral trabecular network in vivo.  
*Calcif Tissue Int* 51 (1) (1992) 8-13.
88. M.C. van der Meulen, K.J. Jepsen, B. Mikic.  
Understanding bone strength: size isn't everything.  
*Bone* 29 (2) (2001) 101-104.
89. S. Majumdar, H. K. Genant  
A review of the recent advances in magnetic resonance imaging in the assessment of osteoporosis.  
*Osteoporos Int* 5 (2) (1995) 79-92
90. S. Kohlmann  
Vorhersage femoraler Versagenslasten: Vergleich zwischen Knochendichtemessung und trabekulärer Mikrostruktur (2008)
91. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.v.  
<http://dgrh.de> Die DGRh - Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
92. Krug R, Banerjee S, Han ET, et al.  
Feasibility of in vivo structural analysis of high-resolution magnetic resonance images of the proximal femur.  
*Osteoporos Int.* 2005;16:1307.
93. S. Banerjee, E. T. Han, R. Krug, D.C. Newitt, S. Majumdar  
Application of refocused steady-state free-precession methods at 1.5 and 3 T to in vivo high-resolution MRI of trabecular bone: simulations and experiments. *J Magn Reson. Imaging.* 21 (2005) 818.
94. R. Krug, J. Carballido-Gamio, S. Banerjee, R. Stahl, L. Carvajal, D. Xu, D. Vigneron, D.A.C. Kelly, T.M. Link, S. Majumdar  
In vivo bone and cartilage MRI using fully-balanced steady-state free-precession at 7 tesla.  
*Magn Reson Med.* 58 (2007) 1294.

95. R. I. Bolbos, J. Zuo, S. Banerjee, T.M. link, C.B. Ma, X. Li, S. Majumdar  
Relationship between trabecular bone structure and articular cartilage morphology and relaxation times in early OA of the knee joint using parallel MRI at 3T.  
*Osteoarthritis Cartilage* 16 (10) (2008) 1150-9.
96. Krug R, Carballido-Gamio J, Banerjee S, et al.  
In vivo ultra-high-field magnetic resonance imaging of trabecular bone microarchitecture at 7 T.  
*J Magn Reson Imaging*. 27 (2008) 854.
97. R. Krug, C. Stehling, D.A.C. Kelley, S. Majumdar, T.M. Link  
Imaging of the musculoskeletal system in vivo using ultra-high field magnetic resonance at 7 T.  
*Invest Radiol*. 44 (2009) 613.
98. G. J. Kazakia, B. Hyun, A. J. Burghardt, R. Krug, D.C. Newitt, A.E. de Papp, T.M. Link, S. Majumdar  
In vivo determination of bone structure in postmenopausal women: a comparison of HR-pQCT and high-field MR imaging.  
*J Bone Miner Res*. 23 (2008) 463.

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	WHO-Definition der Osteoporose, Quelle: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. ....	13
Tabelle 2:	Morphologische Parameter die zur Analyse der trabekulären Knochenstruktur im MR und CT benutzt wurden .....	27
Tabelle 3:	Mittelwerte und Standardabweichungen der Strukturparameter und der Knochendichte des Calcaneus in Bezug zu den Spendern mit (n=25) und ohne (n=45) Wirbelkörperfraktur .....	30
Tabelle 4:	Mittelwerte und Standardabweichungen der Strukturparameter und der Knochendichte der Wirbelkörper in Bezug zu den Spendern mit (n=25) und ohne (n=45) Wirbelkörperfraktur .....	31
Tabelle 5:	Werte der ROC-Analyse der Strukturparameter der Calcanei aller Spender mit einem FSI 1,0, d.h. Frakturstatus Grad 1 nach Genant, unter Einbezug der Spender mit einem FSI 0,5, entsprechend einer Höhenminderung von weniger als 20%.....	33
Tabelle 6:	Werte der ROC-Analyse der Strukturparameter der Calcanei unter Ausschluss von Spendern mit unklarem Frakturstatus. Es erfolgte der Ausschluß von 26 Präparaten. Es blieben 30 Präparate bei denen eine sichere Frakturklassifikation möglich war .....	35
Tabelle 7:	Werte der ROC-Analyse aller Wirbelkörper im CT gemessen. Ein SFI von 0,5 wurde als 0 gewertet. Es wurden 45 Präparate ohne Fraktur, 21 Präparate mit Fraktur ausgewertet .....	36
Tabelle 8:	Determinationskoeffizient ( $r^2$ ), errechnet mittels linearer Multiregressionsanalyse aus Strukturmessungen und BMD gegen das Alter, zur Feststellung der Abhängigkeit der Variablen zueinander .....	38

# Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Häufig ausgewählter krankhafter Ereignisse bei postmenopausalen Frauen innerhalb eines Jahres .....	4
Abb. 2:	Erwartete Anzahl der Schenkelhalsbrüche bis 2050 weltweit in Millionen .....	5
Abb. 3:	Anzahl der Wirbelbrüche pro Jahr bezogen auf das Lebensalter .....	6
Abb. 4:	3-dimensionale Bälckchenstruktur des Knochens .....	16
Abb. 5:	Sagittale Aufnahme des Calcaneus im hochauflösenden MRT (Voxelgröße: 0,195 x 0,195 x 0,5 mm <sup>3</sup> ) A: Patient ohne WK Fraktur. B: Patient mit WK Fraktur. Man erkennt deutlich den Unterschied der Trabekulären Struktur. A: dichte Trabekelstruktur. B: reduzierte Trabekelstruktur .....	23
Abb. 6:	Axiale Aufnahme des Calcaneus im hochauflösendem MRT (Voxelgröße: 0,195x0,195x0,5 mm <sup>3</sup> ) A: Patient ohne WK Fraktur. B: Patient mit WK Fraktur. Zirkuläre ROIs wurden im hinteren Teil des Calcaneus platziert. Man erkennt deutlich den Unterschied der Dichte der Trabekulären Struktur in beiden ROIs. A: dichte Trabekelstruktur. B: verminderte Trabekelstruktur .....	26
Abb. 7:	ROC-Kurve für die BMD von LWK 4 verglichen mit app. BV/TV des Calcaneus basierend auf 56 Spendern; dabei wurde eine Fraktur ab einem Grad 1 nach Genant gewertet .....	33
Abb. 8:	ROC-Kurve für die BMD von LWK 4 verglichen mit app. BV/TV des Calcaneus, basierend auf 30 Spendern mit gesicherter Frakturklassifikation.....	34
Abb. 9:	ROC-Kurve der Werte mit allen Präparaten SFI 0,5 als 0 gewertet. Es wurden 4 Patienten ohne Fraktur, 21 Patienten mit Fraktur ausgewertet. CL8.BF (= inferior Schicht durch LKW4) BV/TV: BMD .....	36
Abb. 10:	Abnahme der im DXA gemessenen BMD mit zunehmendem Alter .....	39

## **Danksagung**

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater für seine Geduld und Unterstützung, ohne die mir ein Abschluss meiner Arbeit nicht gelungen wäre.

Ebenso bei Jan Bauer, ohne seine Hilfe wäre eine Fertigstellung der Arbeit sicher in dieser Form nicht möglich gewesen.

Dank auch an meine Familie und Freunde für die jahrelange Unterstützung, insbesondere an meinen Bruder Jan Stumpf und meinen Vater Rüdiger Stumpf.