

**Aus dem Institut für Klinische Radiologie  
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. W. L. Heindel-  
der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster**

**Veränderungen der trabekulären Knochenstruktur des  
Calcaneus mit Hilfe einer hochauflösenden MR-Bildtechnik bei  
nierentransplantierten Patienten-  
ein Beitrag zur Osteoporoseforschung**

**INAUGURAL - DISSERTATION**

**zur**

**Erlangung des doctor medicinae**

**der Medizinischen Fakultät**

**der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster**

**vorgelegt von**

**Olaf Saborowski**

**aus Köln**

**2003**

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen  
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ. Prof. Dr. med. H. Jürgens

Referent: Prof. Dr .Th. Link

Tag der mündlichen Prüfung: 22.10.2003

Aus dem Institut für Klinische Radiologie  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr .W.L. Heindel -  
Referent: Prof. Dr .Th. Link

### **Zusammenfassung**

Veränderungen der trabekulären Knochenstruktur des Calcaneus mit Hilfe  
einer hochauflösenden MR-Bildtechnik bei nierentransplantierten  
Patienten – ein Beitrag zur Osteoporoseforschung  
Olaf Saborowski

Ziel dieser vorliegenden Arbeit ist, mit Hilfe einer hochauflösenden MRT-Bildgebung, die trabekuläre Knochenstruktur des Calcaneus ohne Strahlenbelastung nicht-invasiv bei Patienten vor und nach Nierentransplantation zu analysieren und danach mit den Knochendichtemessungsverfahren Zwei-Spektren-Absorptiometrie (DXA) und Quantitative Computertomographie (QCT) zu vergleichen.

Die HR-MRT-Untersuchungen werden an einem 1.5 Tesla-Gerät bei 48 nierentransplantierten Patienten, 12 terminal niereninsuffizienten Patienten und 20 gesunden Kontrollpersonen vorgenommen. Die Knochenmineraldichte (BMD) wird an der Lendenwirbelsäule (LWK 2-4) und am proximalen Femur gemessen und der Frakturstatus bestimmt. Strukturmessungen und Knochendichtemessungen zeigen signifikante Unterschiede zwischen Kontrollpersonen und Patienten ( $p < 0.05$ ), aber nicht zwischen terminal niereninsuffizienten Patienten und nierentransplantierten Patienten ( $p > 0.05$ ). Die Ergebnisse zeigen auch, dass Korrelationen zwischen der Zeit nach Transplantation im Vergleich zu Knochenstrukturmessungen und Knochendichtemessungen nicht signifikant sind ( $p > 0.05$ ). Unterschiede zwischen Patienten mit Frakturen und ohne Frakturen sind signifikant für einige der Strukturparameter und für die Knochenmineraldichte an der Lendenwirbelsäule ( $p < 0.05$ ), aber nicht für die Knochenmineraldichte am proximalen Femur.

Das beste Ergebnis ergab sich bei Kombination der Knochendichtemessung und der Knochenstrukturmessung.

Tag der mündlichen Prüfung: 22.10.2003

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1 Einleitung und Zielsetzung</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Hintergrund</b> .....	<b>3</b>
2.1 Definition der Osteoporose .....	3
2.2 Pathomorphologie der Osteoporose .....	3
2.3 Einteilung und Pathophysiologie der Osteoporose .....	4
2.4 Osteoporosediagnostik mit bildgebenden Verfahren .....	7
2.4.1 Konventionelle Röntgendiagnostik .....	7
2.4.2 Absorptiometrie (DXA) .....	7
2.4.3 Quantitative Computertomographie (QCT) .....	8
2.4.4 Neuere diagnostische Verfahren .....	10
2.4.5 Texturanalyse und morphologische Parameter .....	12
<b>3 Material und Methoden</b> .....	<b>15</b>
3.1 Patientenkollektiv .....	15
3.2 Klinisch-chemische Laboranalysen .....	16
3.3 Bildgebung - Osteoporosediagnostik .....	16
3.3.1 Konventionelle Röntgendiagnostik .....	16
3.3.2 Zwei-Spektren-Absorptiometrie (DXA) .....	16
3.3.3 Quantitative Computertomographie (QCT) .....	17
3.3.4 Hochauflösende Magnetresonanztomographie (HR-MRT) .....	17
3.3.4.1 Morphologische Parameter .....	20
3.3.4.2 Bildanalyse .....	20
3.4 Statistische Methoden .....	22

<b>4 Ergebnisse</b>	<b>24</b>
4.1 Konventionelle Röntgendiagnostik	24
4.2 DXA- und QCT-Knochendichtemessung	25
4.3 HR-MRT Knochenstrukturmessung verglichen mit QCT- und DXA-Knochendichtemessung	28
<b>5 Diskussion</b>	<b>43</b>
5.1 Bildgebende Verfahren zur Knochenstrukturanalyse der trabekulären Mikroarchitektur	44
5.1.1 Konventionelles Röntgen	44
5.1.2 Direktradiographische Vergrößerungsaufnahmen	45
5.2 Hochauflösende tomographische Verfahren	46
5.2.1 HRCT	46
5.2.2 Magnetresonanztomographie	48
5.3 Bildgebende Verfahren zur Knochendichtemessung	54
5.3.1 Zwei-Spektren-Absorptiometrie (DXA)	54
5.3.2 Quantitative Computertomographie (QCT)	55
5.4 Bildnachbearbeitung und Texturanalyseverfahren	56
5.5 Vergleich der Methoden in der Osteoporosediagnostik	57
5.6 Klinische Wertigkeit, neue Entwicklungen	58
<b>6 Literaturverzeichnis</b>	<b>60</b>
<b>7 Anhang I,II</b>	<b>77</b>
<b>8 Lebenslauf</b>	<b>81</b>
<b>9 Danksagung</b>	<b>82</b>

## 1 Einleitung und Zielsetzung

Osteoporose stellt eine weit verbreitete Krankheit des Skelettsystems dar, die aus sozialmedizinischen und gesundheitsökonomischen Gründen eine Volkskrankheit wie Diabetes mellitus, Hypertonie oder koronare Herzkrankheit ist. Aufgrund dessen wird der Erforschung und möglichst frühzeitigen Diagnose der Osteoporose eine grosse Bedeutung beigemessen. Im Zuge dieser Erkrankung kommt es zu Veränderungen des Knochenmineralgehaltes und der Knochenstruktur [54]. Diese Arbeit konzentriert sich vor allem auf die Veränderungen der trabekulären Knochenstruktur bei nierentransplantierten Patienten. Aufgrund einer optimierten medikamentösen Therapie [38] wird die Nierentransplantation vermehrt durchgeführt [7] und die Transplantat-Überlebenschance immer größer. Infolgedessen gewinnen die medikamentösen Nebenwirkungen [38,111,123] in bezug auf den Knochenmetabolismus mehr und mehr an Bedeutung. Die Anzahl der peripheren Frakturen steigt nach Nierentransplantation [37, 108] um mehr als das Dreifache. Durch die bereits vorbestehende renale Osteopathie und den sekundären Hyperparathyreoidismus im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz [97, 103, 107] stellt die Osteoporose bei nierentransplantierten Patienten ein sehr komplexes Problem dar [50, 107, 122].

Eine vor kurzem veröffentlichte Studie zeigt, daß Osteoporose in bezug auf die Nierentransplantation mit Bisphosphonaten behandelt werden könnte [42], diese könnte jedoch den bestehenden sekundären Hyperparathyreoidismus verstärken. Folglich ist es äußerst wichtig, die Patienten früh auf osteoporotische Frakturen zu untersuchen, um die Therapie zu verbessern.

Die Knochenmineraldichte ist der Standardparameter, um die Osteoporose einerseits mit Hilfe der dualen Röntgenabsorptiometrie (DXA) [33, 49, 88, 99] und andererseits mit der quantitativen Computertomographie (QCT) zu beurteilen [31, 33, 56, 104]. Es hat sich jedoch gezeigt, daß diese Untersuchungstechniken Grenzen haben, um osteoporotische Veränderungen bzw. Frakturen vorherzusagen [36].

Einige Studien haben gezeigt, daß neben der Knochenmineraldichte (BMD) die trabekuläre Architektur einen gleichwertigen wichtigen Faktor zur Beurteilung der Knochenstabilität darstellt [14, 84, 89]. Nicht-invasive Techniken zur Beurteilung der trabekulären Architektur wurden kürzlich durch eine Reihe von radiologischen bildgebenden Verfahren vorgestellt, einige haben sich besonders auf die Anwendung von hochauflösender Computertomographie (HR-CT) [11, 46, 69, 86, 87] und hochauflösende Magnetresonanztomographie (HR-MRT) konzentriert [28, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 78, 80, 81, 91, 112].

Eine von Grotz et al. [41] durchgeführte Studie zur Messung der Knochenstruktur der lumbalen Wirbelsäule bei nierentransplantierten Patienten mit Hilfe der HR-CT zeigte vielversprechende Ergebnisse in der Beurteilung der Osteoporose.

Das Ziel der vorgelegten Arbeit besteht aus folgenden Untersuchungen:

- Analyse der trabekulären Knochenstruktur des Calcaneus bei Patienten vor und nach Nierentransplantation mit Hilfe der HR-MRT und Vergleich dieser mit einem Normalkollektiv
- Beurteilung der Unterschiede in der Knochenstruktur zwischen nierentransplantierten Patienten mit und ohne osteoporotischen Frakturen
- Vergleich der Ergebnisse mit Knochendichtemessungen an der lumbalen Wirbelsäule und am proximalen Femur

## 2 Hintergrund

### 2.1 *Definition der Osteoporose*

Der Verlust bzw. die Verminderung von Knochenmasse, Knochenstruktur und Funktion mit einem erhöhten Frakturrisiko wird als Osteoporose definiert [59, 102, 106]. Die Frakturen spielen sich bevorzugt an den Wirbelkörpern, am proximalen Femur und am distalen Radius ab. Der Osteoporose liegt pathophysiologisch ein Missverhältnis zwischen einer Osteoblasteninsuffizienz und einer gesteigerten Osteoklastenaktivität mit daraus resultierendem erhöhten Knochenabbau zugrunde [102].

### 2.2 *Pathomorphologie der Osteoporose*

Die Knochenmasse setzt sich zu 75 % aus der Kortikalis und zu 25 % aus spongiosen Knochen zusammen. Der spongiöse Knochen ist aus einem vernetzten System von Trabekeln aufgebaut. Diese sind plattenförmig angeordnet und haben eine mittlere Breite von 120 µm [16, 85, 94]. Die beschriebene Mikroarchitektur garantiert die Stabilität des Knochens. Die Osteoporose manifestiert sich zunächst am spongiösen Knochen. Unter physiologischen Bedingungen erreichen in den Trabekeln die Resorptionslakunen eine Tiefe bis zu 60 µm. Resorptionslakunen führen zur Zerstörung der plattenartig angeordneten Trabekel. Diese Veränderungen werden Perforationen genannt. Der Verlust an Knochenmasse ist zunächst gering. Es kommt aber zu einer Gefügestörung in der Trabekelarchitektur, die für die Osteoblasten irreversibel ist. Die tiefen Resorptionslakunen [93] entstehen durch abnorme Osteoklasten, die auch als Killerosteoklasten [94] bezeichnet werden. Es soll an dieser Stelle betont werden, dass die Tragfähigkeit des Knochens auf der einen Seite von der Knochenmasse wesentlich aber von der Mikroarchitektur bestimmt wird. Die Anordnung der Trabekel ist wesentlicher Bestandteil für die Qualität der Knochenarchitektur [17, 23]. Die Veränderungen von plattenartigen in stabartige Trabekel bedeutet einen exponentiellen Verlust an Stabilität. Die histologische Diagnose der Osteoporose ist mit dem Nachweis

des Verlustes an intratrabekulärer Verknüpfung verbunden. Die Mikrokallusformationen, die ohne Frakturereignis in Knochengebieten mit Spannungsspitzen entstehen, sind ein weiterer Hinweis für die Stabilität des Knochengerüsts [44].

Es gibt Osteoporoseformen, wo Mikrokallusformationen gehäuft auftreten und zu falschen Ergebnissen bei der Knochendichtemessung führen.

### **2.3 Einteilung und Pathophysiologie der Osteoporose**

Bei der Osteoporose werden primäre und sekundäre Formen unterschieden [59, 102, 106, 109]. Zu den primären Osteoporosen gehören die Typ I-Osteoporose (postmenopausale Form) und die Typ II-Osteoporose (senile Form). Bei der Typ I-Osteoporose sind Frauen in der ersten und zweiten Dekade nach der Menopause besonders betroffen. Der Ausfall der Östrogenproduktion führt zu einem vermehrten Knochenabbau. Die Typ II-Osteoporose kommt bei Frauen, seltener auch bei Männern [6] nach der sechsten bzw. siebten Lebensdekade vor.

Tab. 1 gibt eine Übersicht über die verschiedenen Formen der Osteoporose.

**Tab.1: Einteilung der Osteoporosen nach F.W. Reutter**

#### **Primäre Osteoporosen**

- Typ I-Osteoporose (postmenopausale Form)
- Typ II-Osteoporose (senile Form)
- idiopathische Osteoporose

#### **Sekundäre Osteoporosen**

- hormonal (z.B. Hypogonadismus des Mannes, Hyperkortizismus, Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus)
- nutritiv-digestiv (z.B. Malabsorption, intestinaler Laktasemangel, nach Gastrektomie, bei Leber-, Gallenwegs- und Pankreaserkrankungen, Unterernährung, Fehlernährung, Alkoholismus)
- Kollagenstörungen (z.B. chronische Polyarthritits, Osteogenesis imperfecta)
- Knochenmarkserkrankungen (speziell Plasmozytom, Tumormetastasen, vor allem bei Mamma- und Uteruskarzinom, maligne Retikulosen, Speicherkrankheiten)
- Immobilisation und Paralyse
- medikamentös (speziell Kortikosteroid- und Heparintherapie)
- renale Osteopathie

Der Knochenverlust ist besonders an dem trabekulären und kortikalen Knochen zu erkennen. Pathophysiologisches Korrelat der senilen Osteoporose ist vor allem der Vitamin D-Mangel, der zu einem Absinken des Serumcalciums und daraufhin zu einer gesteigerten Parathormonsekretion mit dem Resultat eines sekundären Hyperparathyreoidismus führt. Durch den sekundären Hyperparathyreoidismus normalisieren sich zwar die Serumkalziumspiegel, aber der Knochen wird vermehrt abgebaut. Bei der idiopathischen Osteoporose ist die Ursache unbekannt.

Bei den sekundären Osteoporosen sind ätiologisch hormonelle, nutritiv-digestive und Kollagenstörungen zu nennen. Daneben sind Knochenmarkserkrankungen, Immobilisation, Medikamente und die renale Osteopathie [7, 12, 97, 107, 122] zu erwähnen. Hormonelle Störungen werden ursächlich behandelt. Der Alkoholismus spielt bei den nutritiv-digestiven Störungen eine besondere Rolle. Bei gastrektomierten Patienten ist eine Calcium-Substitution zu empfehlen. Beim Plasmozytom und bei Tumormetastasen erfolgt die Behandlung mit Polychemotherapie und der Gabe von Bisphosphonaten.

Die Bisphosphonate verhindern durch Blockierung der Osteoklasten den Knochenabbau [5, 59, 102, 106]. Bei den Medikamentennebenwirkungen soll besonders erwähnt werden, dass neben den Kortikosteroiden [21, 123] auch das Heparin eine Osteoporose auslösen kann. Die renale Osteopathie [7, 12, 97, 107, 122] stellt eine Erkrankung dar, welche bei Patienten mit präterminaler und terminaler Niereninsuffizienz beobachtet wird.

Aufgrund mehrerer unterschiedlicher Pathomechanismen ergibt sich eine komplexe Osteopathie, die sich durch Phosphatstau zum sekundären Hyperparathyreoidismus entwickelt und sich durch eine Synthesestörung zum aktiven Vitamin D-Hormon Calcitriol auszeichnet. Beide sind durch die exkretions- bzw. endokrine Störung der kranken Nieren bedingt.

Durch die daraus folgende permanente negative Calciumbilanz entsteht über Jahre eine Osteoporose. Der Vitamin-D-Mangel führt zu einer Osteomalazie. Das komplexe Bild aus Hyperparathyreoidismus, Osteomalazie und Osteoporose ergibt klinisch die renale Osteopathie [107, 122].

Ein besonderes Problem stellt der Knochenstoffwechsel bei transplantierten Patienten dar [40, 111, 122, 123]. Die erfolgreiche immunsuppressive Therapie mit Kortikosteroiden und Cyclosporin [38] führt zu guten Langzeitergebnissen der Transplantate von Herz, Leber und Nieren. Auf der anderen Seite verursacht diese Behandlung eine Verschlechterung des Knochenstoffwechsels.

Bei den nierentransplantierten Patienten kommt hinzu, dass sie im Rahmen der terminalen Niereninsuffizienz einen sekundären Hyperparathyreoidismus mit renaler Osteopathie bereits entwickelt haben.

Nach Angaben aus der Literatur [40] liegt bei 30-50 % der mit Glukokortikoiden über sechs Monate lang behandelten Patienten eine verminderte Knochenmasse vor, die bereits zu Frakturen führen kann. Die Osteopathie nach Nierentransplantation stellt die bedeutendste und häufigste Osteopathie dar. Zunehmend beobachtet man aber auch Patienten nach erfolgreicher Transplantation von Herz und Leber. Eine gestörte Calciumhomöostase mit verminderter Calciumabsorption im Darm, eine erhöhte Calciumausscheidung im Urin und eine verminderte tubuläre Calciumreabsorption gehören zu den wesentlichen pathophysiologischen Vorgängen.

Wegen der Veränderungen in der Bevölkerungspyramide und der verlängerten Lebenszeit nimmt die Anzahl osteoporosebedingter Frakturen [26, 108] zu. Das Risiko, eine osteoporotische Fraktur zu erleiden, ist für Frauen doppelt so hoch wie für Männer. Mehr als 50 % der 50-jährigen Frauen erleiden im Verlauf ihres weiteren Lebens eine durch Osteoporose bedingte Fraktur. Außerdem wird eine Steigerung der Frakturinzidenz unabhängig von der epidemiologischen Entwicklung beobachtet.

Die Analyse der Pathophysiologie des osteoporotischen Geschehens zeigt, dass die reine Knochendichte- und Knochenmassebestimmung durch Verfahren ergänzt werden sollte, die auch die Mikroarchitektur des Knochens erfassen.

## **2.4 Osteoporosediagnostik mit bildgebenden Verfahren**

### **2.4.1 Konventionelle Röntgendiagnostik**

Die konventionelle Radiographie stellt ein projektionsradiographisches Verfahren dar, das bei hoher Ortsauflösung (je nach Film-Folien-System bis 40 µm) nur ein Summationsbild der trabekulären Struktur des Knochens liefert [34, 48, 64, 69]. Die Texturanalyse von konventionellen Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule ist schwierig, da die Wirbelkörper durch Weichteilgewebe oder Darmluft überlagert werden können. Es wird geschätzt, dass eine Osteopenie im Bereich der lumbalen Wirbelsäule mit Hilfe der konventionellen Röntgenaufnahmen in den meisten Fällen erst ab einem Calciumverlust von 20-40 % entdeckt werden kann [34]. Somit eignet sich dieses Verfahren nicht zur Frühdiagnostik der Osteoporose. Ein Hauptbefund der Osteopenie und Osteoporose mit Hilfe von konventionellen Röntgenaufnahmen ist die vermehrte Strahlentransparenz der Wirbelkörper sowie die vermehrte vertikale Trabekelzeichnung. Die konventionelle Röntgendiagnostik behält eine große Bedeutung in der Differentialdiagnose der Osteopenien sowie in der Beurteilung osteoporotischer Frakturen [48]. Allerdings wird die konventionelle Röntgendiagnostik im klinischen Alltag zur Differentialdiagnose durch weitere Methoden (z.B. CT, MRT, Szintigraphie) ergänzt. Aufgrund ihrer Subjektivität und zahlreicher technischer Einschränkungen sind konventionelle Röntgenaufnahmen zur Diagnose und Verlaufsbeurteilung der Osteoporose allein nicht ausreichend [48].

### **2.4.2. Absorptiometrie**

Die Ein-Energie-Röntgenabsorptiometrie (SXA: single x-ray absorptiometry) und die Zwei-Energie-Röntgenabsorptiometrie (DXA: dual x-ray absorptiometry) gehören als ionisierende Projektionsverfahren zu den nicht-invasiven Methoden der Osteodensitometrie [1, 3, 25, 31, 32, 35, 39, 46, 48, 49, 56, 61, 88, 99, 120].

Die DXA, stellt ein Projektionsverfahren dar, mit dem man die Flächendichte des Knochenmineralgehaltes ermitteln kann. Mit Hilfe zweier Strahlenenergien

ist es möglich, Messungen direkt an den frakturgefährdeten Regionen, dem proximalen Femur (Oberschenkelhals, Wardsches Dreieck und Trochanter) und der Wirbelsäule (Lendenwirbelkörper LWK 1-4) durchzuführen [1]. Bei der DXA wird im Gegensatz zu den Schnittbildverfahren (z.B. QCT) der Knochenmineralgehalt nicht pro Volumen bestimmt, sondern pro Fläche.

Der Knochen setzt sich aus drei Komponenten Knochenapatit, gelbem und rotem Knochenmark zusammen. Um die Flächendichte des trabekulären Knochens zu ermitteln, muß die Röntgenschwächung des Knochens unabhängig von der umgebenden Weichteilstruktur gemessen werden. Das gelbe Knochenmark (Fettmark) besitzt eine geringe Dichte und schwächt deshalb die Röntgenstrahlung weniger als das rote Knochenmark, welches eine ähnliche Dichte wie Wasser oder Weichteilgewebe hat. Diesen "Fettfehler" kann die DXA reduzieren. Als Osteoporose-Referenzwert der DXA ist von einer Arbeitsgruppe der WHO [119] ein Dichtewert definiert worden (T-Score), der  $\geq 2,5$  Standardabweichungen unterhalb des Referenzwerts einer jungen geschlechts-gleichen Normalpopulation liegt. Dieser T-Score bezieht sich nur auf die Dichtemessung mit der DXA-Methode an der LWS und an der Hüfte der Frau. Der T-Score dient zur Einschätzung des Frakturrisikos.

Die DXA-Methode stellt die am meisten verbreitete Methode zur Osteodensitometrie dar [31, 120].

### **2.4.3 Quantitative Computertomographie (QCT)**

Die quantitative Computertomographie (QCT) ist ein etabliertes, tomographisches Verfahren zur Messung der volumetrischen Knochendichte am trabekulären und kortikalen Knochen in  $\text{mg/cm}^3$  Calciumhydroxyl-Apatit (CaHa) an der Wirbelsäule [3, 25, 31, 32, 35, 36, 51, 56, 63, 104, 120]. Mit Hilfe der QCT lässt sich selektiv die Spongiosa und die Kortikalis an der Wirbelsäule, am Unterarm, am Oberschenkelhals [9, 113] oder an der Tibia messen und eine physikalische Dichte ermitteln. Unterhalb eines Wertes von  $100 \text{ mg/cm}^3$  erhöht sich das Frakturrisiko exponentiell [120]. QCT kann als Ein-Energie-Methode (SEQCT) oder Zwei-Energien-Methode (DEQCT) eingesetzt werden. Bei der Computertomographie (CT) wird die Schwächung der Röntgenstrahlung

beim Durchtritt durch Gewebe gemessen. Aus den Daten wird ein Bild des Gewebes aufgebaut. Die technisch einfachere SEQCT liefert zwar eine schlechtere Bildqualität, aufgrund einer zunehmenden Unterschätzung des im Alter steigenden intraossären Fettgehalts des Knochens (Fettfehler), kann aber auf der anderen Seite mit einer niedrigeren Beschleunigungsspannung von 80 kV durchgeführt werden. DEQCT korrigiert zwar den Fettfehler durch eine zweite CT-Aufnahme mit unterschiedlicher Röntgenenergie (meist 120 kV), weist aber eine geringere Präzision auf und ist mit einem höheren apparativen Aufwand verbunden.

Trotz der niedrigeren Genauigkeit der SEQCT verfügt diese über Normkollektive, deren Individuen einen großen Altersbereich abdecken.

Der Vergleich eines Einzelwertes zum Normkollektiv ermöglicht auch für SEQCT eine gute Einordnung des Knochenzustandes des Patienten. In dieser Arbeit wenden wir die SEQCT an. Nach Felsenberg et al. [25] spricht man bei der QCT von einer Osteoporose ab einem Grenzwert von  $< 80 \text{ mg/cm}^3$  Calciumhydroxil-Apatit (CaHa) und von einer Osteopenie bei Dichtwerten von  $80 - 120 \text{ mg/cm}^3$  Calciumhydroxil-Apatit (CaHa).

Zusammenfassend wird darauf hingewiesen, dass für die Diagnostik der Osteoporose folgende bildgebende Verfahren angewandt werden. Die konventionelle Röntgendiagnostik wird am Stammskelett durchgeführt, die Beurteilung des Schweregrades der Osteoporose kann aber nur qualitativ erfolgen.

Um die trabekuläre Knochenstruktur darzustellen und quantitativ auszuwerten, werden heute die hochauflösende Computertomographie (HR-CT), die quantitative Computertomographie (QCT), die Zwei-Spektren-Absorptiometrie (DXA) und die hochauflösende Magnetresonanztomographie (HR-MRT) eingesetzt. In Anlehnung an die WHO-Definition [119] kann man die Osteoporose in drei Stadien einteilen (Tab.2). Um eine quantitative Auswertung der Knochendichte vorzunehmen, wird hier der T-Score benutzt. Dieser ist definiert als Mittelwert der Spitzenknochenmasse der Normalbevölkerung und gilt aber nur für die DXA.

**Tab. 2: Stadieneinteilung der Osteoporose nach WHO et al. [120]  
für DXA (Wirbelsäule und proximaler Femur)**

Stadium I	Stadium II	Stadium III
<b>Erhöhtes Osteoporoserisiko (= Osteopenie)</b>	<b>Osteoporose</b>	<b>Osteoporose mit Knochenbrüchen (= Manifeste Osteoporose)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Knochendichte im unteren Normbereich (<math>T &lt; 0</math> &amp; <math>&gt; - 2,5</math> SD)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Knochendichte erniedrigt (<math>T \leq - 2,5</math> SD)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wirbelkörper</li> <li>• Unterarm</li> <li>• Schenkelhals</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Beschwerden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Beschwerden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzen</li> <li>• Bewegungseinschränkung</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Knochenbrüche</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Knochenbrüche</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensqualitätsminderung</li> <li>• Mortalität</li> </ul>

#### 2.4.4. Neuere diagnostische Verfahren

##### A) Quantitativer Ultraschall (QUS)

Ultraschallmessungen werden auch heute noch bei der industriellen Materialprüfung verwendet. Seit einiger Zeit werden quantitative Ultraschall (QUS)-Verfahren auch zur Knochendichtemessung in der Osteoporosedagnostik eingesetzt [30, 31, 53, 99, 118]. Quantitativer Ultraschall unterscheidet sich technisch grundlegend von klinischen sonographischen Verfahren. Das primäre Anwendungsgebiet ist die Frakturrisikoabschätzung. Für die Osteoporoseuntersuchungen stehen spezielle quantitative Messparameter, die Knochen-Ultraschallgeschwindigkeit (Speed of Sound) und die sogenannte Breitband-Ultraschall-Abschwächung (Broadband Ultrasound Attenuation) zur Verfügung. Als Messregion wird meist der gewichtstragende, trabekuläre Knochen, der Kalkaneus benutzt. Die Methode bietet die Vorteile, die Patienten keiner Strahlenbelastung auszusetzen und preisgünstig zu sein. Die Anwendbarkeit ausschließlich am peripheren Skelett stellt einen Nachteil der Methode dar [29, 57].

### **B) Hochauflösende Computertomographie (HR-CT)**

Die hochauflösende Computertomographie [67, 69, 100, 114] stellt ein tomographisches Verfahren dar, dass mit klinischen Geräten eine maximale Ortsauflösung von ca. 400  $\mu\text{m}$  bei einer minimalen Schichtdicke von 1 mm erreicht. Damit erzielt die hochauflösende Computertomographie eine deutlich höhere Ortsauflösung als zur Darstellung einzelner Trabekel (Größen-dimension: 50-200  $\mu\text{m}$ ) erforderlich wäre. Die hochauflösende Computertomographie ermöglicht somit mit klinischen Scannern lediglich ein Summationsbild der Trabekelstruktur, das deutlich von Partialvolumeneffekten geprägt ist [64]. In Entwicklung sind zur Zeit sogenannte Mikro-CT-Anlagen mit einer Ortsauflösung von 100-200  $\mu\text{m}$ , die in experimentellen Studien getestet werden [22, 64].

### **C) Hochauflösende Magnetresonanztomographie (HR-MRT)**

Die hochauflösende Magnetresonanztomographie (HR-MRT) stellt ein nicht-ionisierendes tomographisches Verfahren dar, dass sich zur quantitativen Darstellung der trabekulären Knochenstruktur eignet [28, 62, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 80, 112]. Bei der HR-MRT muß ähnlich wie bei HR-CT das gewonnene MR-Schichtbild zunächst mit Hilfe von Bildverarbeitungstechniken in ein binäres Bild umgewandelt werden, d.h. es muß entschieden werden, wo Knochen und wo Knochenmark vorliegt. Danach kann in einem zweiten Schritt die Struktur quantifiziert werden. Im Vergleich zur CT hat die HR-MRT [64] bei klinischen Scannern eine höhere Ortsauflösung.

Zur Zeit ist es möglich, Ortsauflösungen in der Filmebene von bis zu 100  $\mu\text{m}$  und Schichtdicken von bis zu 30  $\mu\text{m}$  zu erreichen. Damit stellt die MRT momentan das Verfahren mit der höchsten Ortsauflösung unter den tomographischen Verfahren dar. Nachteilig an der HR-MRT ist jedoch eine lange Untersuchungszeit (10-20 min) und dass eine Anwendung bisher nur am peripheren Extremitätenskelett möglich ist (Radius, Calcaneus). Von technischer Seite muß beachtet werden, dass die Trabekel mit Gradienten -

Echo-Sequenzen im Vergleich zu Spin-Echo-Sequenzen breiter dargestellt werden und die Gradienten-Echo-Sequenz artefaktanfälliger ist. Auf der anderen Seite beinhaltet die Spin-Echo-Sequenz ein schlechteres Signal-zu-Rausch-Verhältnis und eine sehr lange Untersuchungszeit.

#### **2.4.5 Texturanalyseverfahren und morphologische Parameter**

Neben den in der Strukturanalyse des trabekulären Knochens geeigneten bildgebenden Verfahren ist die Auswahl eines geeigneten Texturanalyseverfahrens von grosser Bedeutung. Das Verfahren muss der Pathophysiologie des osteoporotischen Knochens gerecht werden [64]. Die Textur eines Gewebes entspricht der räumlichen Verteilung von Grauwerten z.B. in Röntgenaufnahmen, die Rückschlüsse auf die Struktur des abgebildeten Gewebes zulässt [64]. Die trabekuläre Knochenstruktur lässt sich quantitativ mit Hilfe der Histomorphometrie beschreiben. Auf der histologischen Ebene definierten Parfitt et al. [96] zur Standardisierung folgende strukturelle Parameter:

- trabekuläres Knochenvolumen (=  $BV/TV$  = bone volume / tissue volume = Knochenvolumen/Gewebsvolumen)
  - trabekuläre Anzahl (= trabecular number = Tb.N.)
  - trabekuläre Dicke (= trabecular thickness = Tb.Th.)
  - trabekuläre Separation (= trabecular spacing = Tb.Sp.)
- Tb.Sp. resultiert aus der Formel:  $Tb.Sp. = (1/Tb.N.) - Tb.Th.$

Diese morphologischen Parameter werden im binärisierten Bild, aufgeteilt in Knochen- und Weichteilphase, bestimmt [64]. Durch die unterschiedliche Auflösung der radiologischen Verfahren im Vergleich zur Histomorphometrie sind Partialvolumeneffekte zu erwarten, und eine exakte Trennung von trabekulärem Knochen und Knochenmark ist mit Hilfe der MRT nicht zu erwarten. Majumdar et al. zeigten in experimentellen Studien, dass MR-tomographisch und histomorphometrisch erfasste morphologische Parameter ( $BV/TV$ , Tb.N., Tb.Th., Tb.Sp.) korrelierten [64].

Dabei führt jedoch die Gradienten-Echo-Sequenz gegenüber der Spin-Echo-Sequenz zu einer leichten Überschätzung der trabekulären Separation.

Fraktale Objekte, wie z.B. der trabekuläre Knochen haben eine gewundene Oberfläche, welche durch eine charakteristische Dimension, die fraktale Dimension, gekennzeichnet ist [64]. Die Aufgabe der fraktalen Geometrie liegt darin, Objekte, die mit den Standardmethoden der euklidischen Geometrie nicht erfasst werden können, zu untersuchen.

Mit Hilfe von einfachen geometrischen Massen lässt sich die Struktur von Objekten darstellen, z.B. ein Quadrat wird durch die Länge seiner Seiten beschrieben. Komplexe Objekte wie Berge oder auch die trabekuläre Knochenstruktur liegen jenseits der euklidischen Geometrie und lassen sich mit der fraktalen Dimension beschreiben [64]. Um die fraktale Dimension auf radiologische Aufnahmen anzuwenden, bedarf es jedoch hochauflösender Techniken. In HR-MRT-Studien von Majumdar et al. [78] wurde zur Bestimmung der fraktalen Dimension ein "Quadrate-Zähl-Algorithmus" verwendet und es konnte bewiesen werden, dass sich mit Hilfe der fraktalen Dimension die trabekuläre Knochenstruktur analysieren lässt [64]. Zur Bildanalyse wird eine binäre Darstellung der HR-MRT-Bilder verwendet, die mit Hilfe einer dual-threshold-Methode nach Majumdar et al. [78] durchgeführt wird. Um die morphologischen Parameter und die fraktale Dimension zu berechnen, werden die radiologischen Aufnahmen binär dargestellt [78]. Vor der Binärisierung wird von jedem Bild ein Histogramm der Grauwertevertellungen erstellt und der Schwellenwert (= Threshold) so gewählt, dass er der Spitze der Histogrammkurve entspricht. Durch die Spitze der Histogrammkurve wird das Bild in zwei annähernd gleich grosse Fraktionen von hellen und dunklen Pixeln geteilt. Die in dieser Arbeit verwendete dual-threshold-Methode sieht 2 Schwellenwerte oberhalb und unterhalb dieser Spitze vor, um den Einfluss unterschiedlicher Schwellenwerte zu untersuchen [78]. Auf diese Weise wird verhindert, dass das in Binärtechnik bearbeitete Bild durch einen Überhang an hellen oder dunklen Pixeln zuviel Struktur verliert.

Um die trabekuläre Knochenstruktur auch auf der mikroskopischen Ebene zu beschreiben, wird dies quantitativ mit Hilfe der Histomorphometrie nach Parfitt et al. [95, 96] durchgeführt.

Seit die histomorphometrische Analyse mit einer viel höheren räumlichen Auflösung (5  $\mu\text{m}$ ) berechnet wird, werden die für die MRT-Bildgebung wichtigen Parameter als apparente Strukturmessungen definiert. Die Berechnung der Texturparameter einschließlich der fraktalen Dimension wurden bereits zuvor detailliert von Link et al. [68] beschrieben.

Wie auch bei der Herz- und Lebertransplantation [18, 58, 60] stellt die Osteoporose auch bei der Nierentransplantation ein großes Problem [39, 43, 98, 105, 110,122] dar.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 *Patientenkollektiv*

Das Patientenkollektiv umfasste 60 Patienten vor und nach Nierentransplantation und 20 gesunde Kontrollpersonen. Die Patienten und die Kontrollpersonen wurden über die Art und die möglichen Risiken der Untersuchungen vollständig aufgeklärt und ihr Einverständnis per Unterschrift festgehalten. Die Daten von 10 männlichen altersentsprechenden Kontrollpersonen wurden aus einer früheren Studie verwendet [15]. Die Ethikkommission der Universitätsklinik Münster hat diesem Vorhaben zugestimmt.

Das Gesamtkollektiv wurde in drei Gruppen eingeteilt: Gruppe I bestand aus 12 Patienten (weiblich  $n = 1$ , männlich  $n = 11$ , mittleres Alter:  $51,1 \pm 12,0$  Jahre) mit terminaler Niereninsuffizienz, die chronisch dialysiert wurden und auf der Liste zur Nierentransplantation standen.

Gruppe II setzte sich zusammen aus 48 altersentsprechenden Patienten (weiblich:  $n = 19$ , männlich:  $n = 29$ , mittleres Alter:  $50,1 \pm 12,0$  Jahre), bei denen die Nierentransplantation 3 bis 120 Monate zurück lag.

Gruppe III stellte die Kontrollgruppe bestehend aus 12 gesunden Männern ( $n = 12$ , mittleres Alter:  $50,7 \pm 15,7$  Jahre) und 8 postmenopausalen Frauen ( $n = 8$ , mittleres Alter:  $56,7 \pm 5,1$  Jahre) dar.

Alle Patienten wurden ambulant geführt und waren in der Lage selbständig ohne Hilfsmittel zu gehen. Die terminal niereninsuffizienten Patienten und die Kontrollpersonen wurden weder mit Hormonen (Parathormon, Calcitonin) noch mit Bisphosphonaten oder Fluoriden behandelt. Die nierentransplantierten Patienten erhielten eine immunsuppressive Therapie mit Prednisolon und Cyclosporin A. Die Langzeittherapie setzte sich aus Prednisolon (5-10 mg/Tag) und Cyclosporin A (Serum-Konzentrationen 70-90 bis maximal 100-120 ng/ml) zusammen.

Patienten mit Morbus Paget, multiplen Myelom und malignen Erkrankungen wurden nicht in diese Studie aufgenommen.

Der Wirbelkörper-Frakturstatus wurde nach dem spinalen Frakturindex nach Genant et. al [27] eingeteilt.

Eine Grad I-Fraktur wurde definiert als eine Deformität mit einer Höhenminderung des Wirbelkörpers um 20-25 %, eine Grad II-Fraktur mit einer Höhenminderung von 25-40 % und eine Grad III-Fraktur mit einer Höhenminderung um mehr als 40 %. Zusätzlich wurden die Frakturanamnesen mit Hilfe eines Patientenfragebogens festgehalten (s. Anhang).

### **3.2 *Klinisch-chemische Laboranalysen***

Parathormon (Advantage System, Nichols), Calcium, Phosphat, alkalische Phosphatase, Kreatinin und Harnstoff-N wurden mit Standardmethoden (Auto-Analyser, Hitachi 747, Roche Diagnostica, Schweiz) bestimmt.

### **3.3 *Bildgebung – Osteoporosediagnostik***

#### **3.3.1 Konventionelle Röntgendiagnostik**

Konventionelle Röntgenaufnahmen der thorakalen und lumbalen Wirbelsäule wurden bei 24 Patienten im seitlichen Strahlengang angefertigt, um den Frakturstatus festzulegen. Als Filmmaterial wurde DHG 10 (S=400, Eastman Kodak, Rochester, NY, USA) verwendet. Osteoporotische Frakturen wurden als nicht-unfallbedingte Frakturen definiert.

#### **3.3.2 Zwei-Spektren-Absorptiometrie (DXA)**

Die Knochendichtemessung am proximalen Femur wurde mit Hilfe der DXA bei einem Teil der Patienten (bei 9 terminal niereninsuffizienten und 24 nierentransplantierten Patienten) mit einem DPX-L-Scanner (Lunar, Waltham, MA, USA) durchgeführt.

Der Knochenmineralgehalt pro Fläche wurde am Oberschenkelhals, am Wardschen Dreieck und in der Trochanterregion bestimmt.

### 3.3.3 Quantitative Computertomographie (QCT)

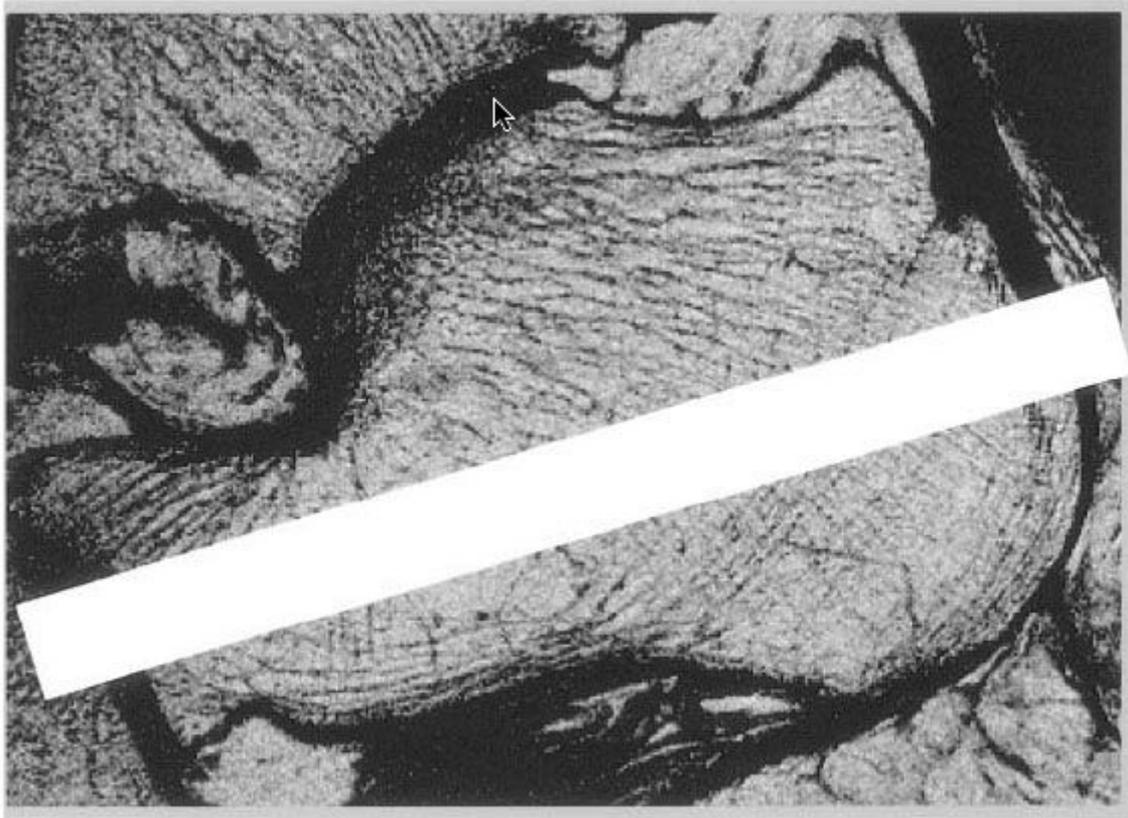
Zur Knochendichtemessung an der Wirbelsäule wurde ein QCT (Tomoscan AV, Philips, Best, Niederlande) verwendet. Bei 36 Patienten wurde mit Hilfe der QCT die seitliche Lendenwirbelsäule untersucht. Für die Beurteilung der Osteoporose wurden der zweite bis vierte Lendenwirbelkörper untersucht. Dies erfolgte mit Hilfe eines Festkörperphantoms (Image Analysis, Columbia, KY, USA) als Kalibrierungsstandard. Die mittleren Wirbelsäulenabschnitte L2-L4 wurden mit einer Expositions-dosis von 200 mAs und einer Generatorspannung von 120 kVp untersucht. Die trabekuläre Knochenmineraldichte wurde mit Hilfe einer zirkulären Messregion (ROI = region of interest) bestimmt.

### 3.3.4 Hochauflösende Magnetresonanztomographie (HR-MRT)

Bei allen Patienten wurde der Calcaneus des nicht-dominanten Beines oder bei bekannten traumatischen Frakturen der Calcaneus des kontra-lateralen Beines mit Hilfe der HR-MRT untersucht. Alle Messungen wurden an einem 1.5 Tesla Magnetresonanztomographen (Magnetom Vision, Siemens Medizinische Technik, Erlangen) durchgeführt. Es wurden axiale und sagittale HR-MRT-Aufnahmen mit einer Schichtdicke von 1 mm angefertigt. Der Magnetresonanztomograph arbeitete mit Hilfe eines 22 mT/m Gradienten und einer flexiblen Oberflächenspule (Flex small, Siemens Medizinische Technik, Erlangen). Es wurden eine 2D-Spin-Echo-Sequenz mit einer Echozeit (TE) von 14 ms, einer Repetitionszeit (TR) von 450 ms, 2 Akquisitionen und eine Datenerhebungszeit von 5:48 min verwendet. Eine Matrix von 384 x 512 wurde mit einer Bildgröße von 7,5 x 10 cm verwendet, um eine Pixelgröße von 0.195 x 0.195 mm<sup>2</sup> zu erreichen.

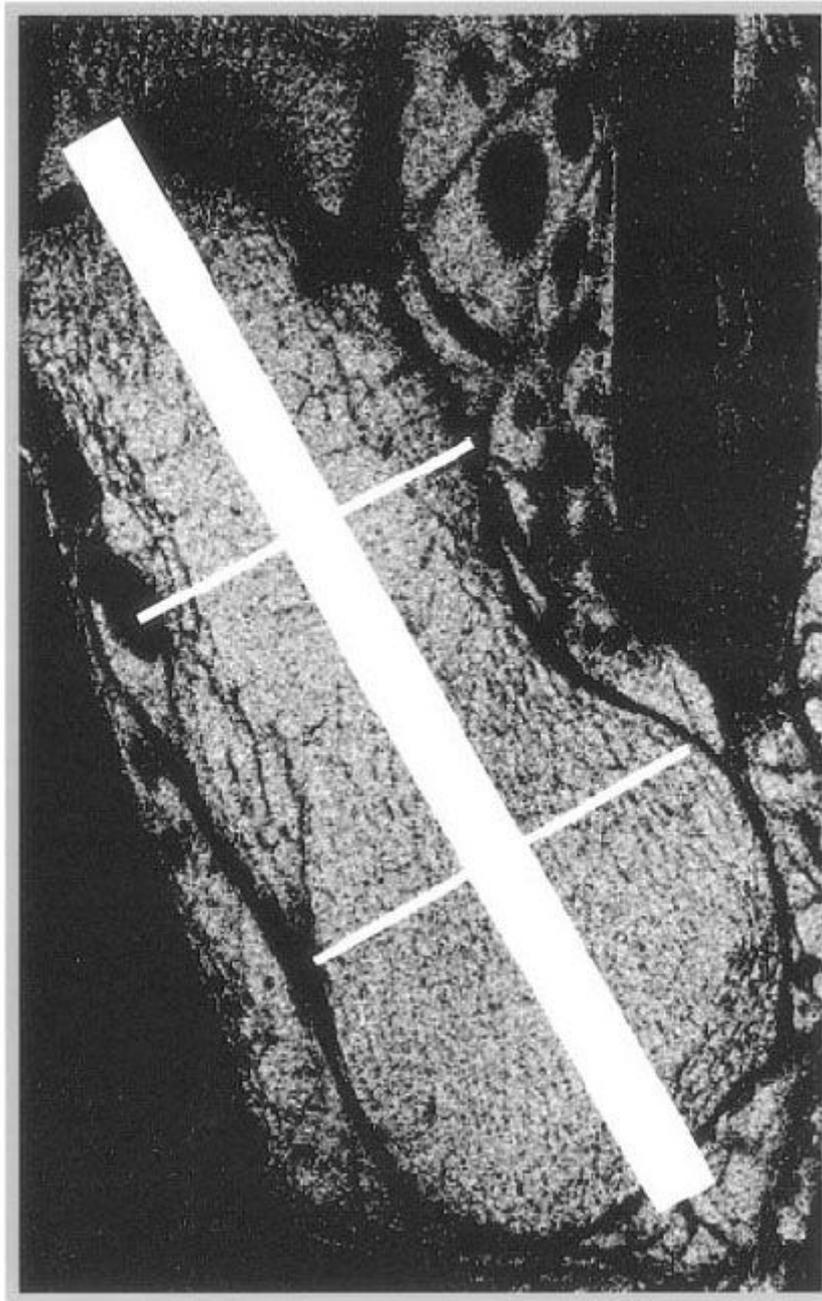
Bei Patienten mit großen Calcanei wurde die Bildgröße (FOV = Field of View) bis auf 10 x 10 cm erweitert. Dadurch verlängerte sich die Bildbearbeitungszeit bis auf 8 min bei unveränderter räumlicher Auflösung.

Es wurden 15 Schnitte in einem standardisierten Modus angefertigt: Die axialen Schnitte wurden parallel zum unteren Rand des Calcaneus angelegt und zur vorderen Gelenkfläche ausgerichtet (Abb. 1a).



**Abb. 1a.** Sagittales 2D T1-gewichtetes Spin-Echo-Bild (TR: 450, TE: 14) des Calcaneus, welches die Region of Interest (ROI) des axialen Bildes andeutet.

Um die Position der sagittalen Bilder festzulegen, wird die axiale Region of Interest (ROI) des Calcaneus in drei Teile geteilt, die Schnitte werden parallel zu den Mittelpunkten der Linien zwischen dem hinteren und mittleren Drittel und dem mittleren und vorderen Drittel positioniert (Abb. 1b).



**Abb. 1b.** Axiales 2D T1-gewichtetes Spin-Echo-Bild (TR: 450, TE: 14) des Calcaneus, welches die Region of Interest (ROI) des sagittalen Bildes andeutet.

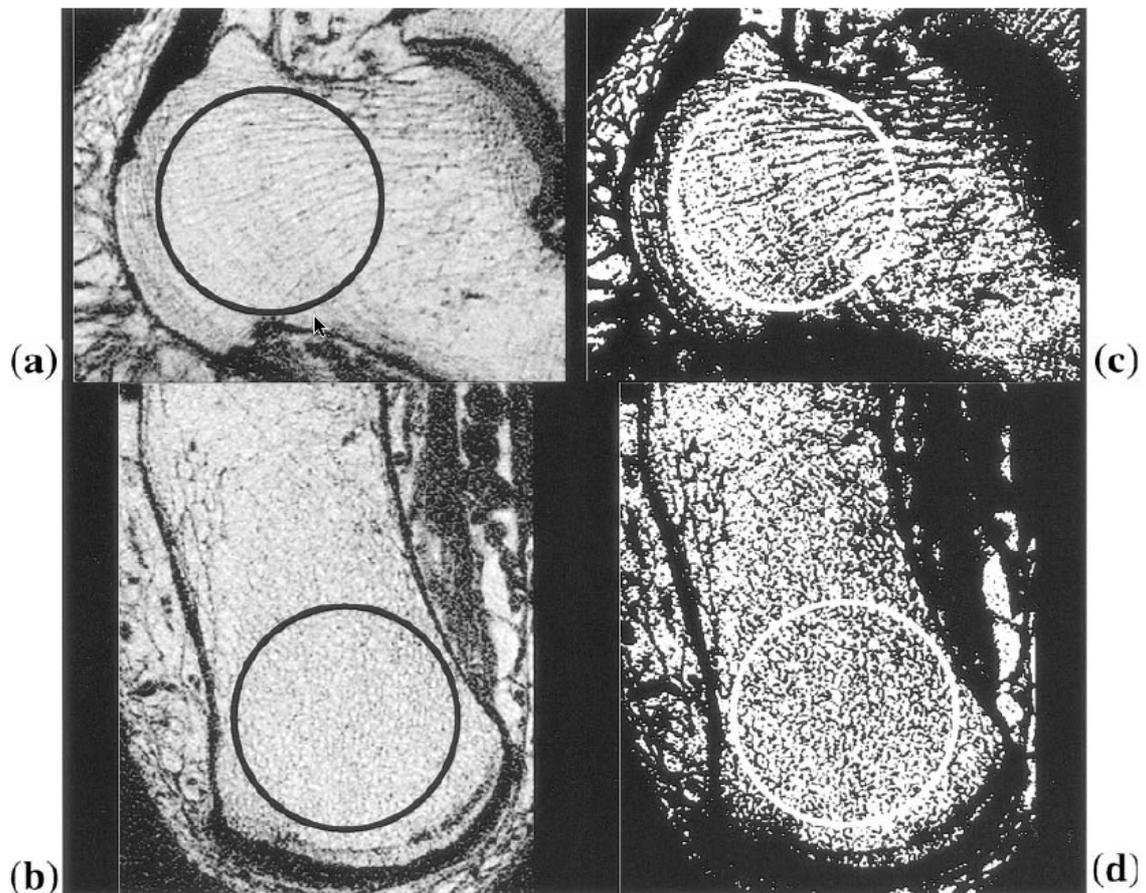
### 3.3.4.1 Morphologische Parameter

Verwendet wurden folgende morphologische Parameter [80]:

- Knochenvolumenfraktion (= app.  $BV/TV$  = bone volume/tissue volume = Knochenvolumen/Gewebsvolumen)
- Trabekuläre Separation (= app. Tr.Sp. = trabecular spacing)
- Trabekuläre Dicke (= trabecular thickness = Tb.Th.)
- Trabekuläre Anzahl (= trabecular number = TB.N.)

### 3.3.4.2 Bildanalyse

Von den axialen und sagittalen Bildern wurden jeweils 10 zentrale Schnitte mit Hilfe einer (ROI) ausgewertet. Diese Regions of Interest (ROI) wurden jeweils im hinteren Anteil des Calcaneus als grösstmöglicher Kreis positioniert. Repräsentative Auswertungen sind in Abb. 2 a-d dargestellt.



**Abb. 2** Darstellung einer **a** sagittalen und **b** axialen Schnittebene durch den Calcaneus, wobei die Regions of Interest (= ROI) in den hinteren Anteil des Calcaneus positioniert wurden. **C** und **d** zeigen die korrespondierenden Bilder nach durchgeführter Binärtechnik mit der dual-threshold-Methode.

Danach wurden alle 10 Schnitte geprüft und die zirkulären Messregionen in ihrer Größe so reduziert, dass der kortikale Knochen in allen Schnitten ausgeschlossen wurde. Um die Reproduzierbarkeit aller Messregionen (ROIs) zu verbessern, wurden diese von einem Untersucher plziert.

Die Signalhomogenität der Bilder wurde mit Hilfe eines Kalibrierungsphantoms getestet, das auch schon in einer vorherigen Arbeit verwendet wurde [70]. Die durchschnittliche Signalintensität im Zentrum der Messregion betrug für die

posteriore Messregion des Calcaneus in den sagittalen und axialen Bildern 3687 +/- 310 und 3806 +/- 272 in der Peripherie der Messregion an der engsten Stelle zur Oberflächenspule. Infolge dieses geringen Signalintensitätsunterschieds wurden keine Spulenkorrektionsalgorithmen benötigt.

Die Bildanalyse der HR-MRT-Bilder wurde in Binärtechnik durchgeführt, welche auf der dual-threshold-Methode (2-Schwellenwerttechnik) von Majumdar et al. [98] beruht (Abb. 2 c-d). Die Binärtechnik basiert auf einer Knochenmarkphase und einer kortikalen Knochenphase, die durch positionierte zirkuläre Messregionen im fetthaltigen Knochenmark und im kortikalen Knochen auf dem MRT-Bild festgelegt wurden. In den Messregionen wurden Strukturparameter berechnet. Alle Knochenstrukturmessungen wurden auf einer SUN SPARC Workstation (Mountain View, CA, USA) vorgenommen. Zur Bildanalyse wurden Software- Programme verwendet, die auf der Basis eines IDL- (Interactive Display Language, Research Systems, Inc., CO, USA) Interface arbeiten. Die durchschnittliche Untersuchungszeit der Strukturanalyse betrug für den einzelnen Patienten ungefähr 15 Minuten. Die Analyse wurde verblindet durchgeführt, ohne dass der Transplantationsstatus, das Alter oder sonstige Daten der Patienten dem Untersucher bekannt waren.

### **3.4 Statistische Methoden**

Mittelwerte und Standardabweichungen der Strukturmessungen wurden für folgende Gruppen berechnet:

- Gesunde Kontrollpersonen
- Terminal niereninsuffiziente und nierentransplantierte Patienten mit und ohne Frakturen

Mittelwerte und Standardabweichungen der Knochenmineraldichte wurden nur bei den terminal niereninsuffizienten und nierentransplantierten Patienten bestimmt. Statistische Signifikanzwerte zwischen den einzelnen Gruppen werden mit Hilfe eines T-Test berechnet. Das Signifikanzniveau wurde mit 5 % festgelegt. Die lineare Regressionsanalyse und der gepaarte T-Test nach

Student wurden angewandt, um die Beziehungen zwischen Struktur- und Knochenmineraldichtemessungen und dem Alter statistisch zu vergleichen. Die Anzahl der Monate seit der Nierentransplantation wurde mit den Strukturmessungen und Knochenmineraldichtemessungen korreliert. Zusätzlich wurden Receiver Operating Characteristics (ROC)-Analysen [19, 83] zwischen der Knochenmineraldichte- und der Knochenstrukturmessung durchgeführt, um deren Vorhersagekraft in bezug auf das Frakturrisiko zu testen und deren diagnostische Leistung unter Berücksichtigung der individuellen Entscheidungsschwelle der Untersucher einzuschätzen [90].

Außerdem wurden logistische Regressionsanalysen mit ROC-Analysen [19, 83, 90] kombiniert, um Werte zwischen Strukturmessungen und Knochendichtemessungen zu berechnen. Alle statistischen Berechnungen wurden mit den Softwareprogrammen Stateview 4.1. (Abacus, Berkeley, California, USA) und JMP (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) durchgeführt. Die ROC-Analyse wurde mit S-plus 4, Guide to Statistics 1997 (MathSoft Inc., Seattle, WA, USA) vorgenommen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Konventionelle Röntgendiagnostik

Die Ergebnisse in Bezug auf osteoporotische Frakturen und auf den Wirbelsäulenfrakturindex nach Genant et al. [27] in den verschiedenen Patientengruppen sind in Tab. 3 zusammengefasst.

	Terminal niereninsuffiziente Patienten (n = 12)	Nierentransplantierte Patienten (n = 48)
Osteoporotische Frakturen	3	16
Grad I-Fraktur	1	8
Grad II-Fraktur	2	2
Grad III-Fraktur	-	2

Osteoporotische Frakturen findet man bei 3/12 terminal niereninsuffizienten Patienten (25 %). Alle diese Patienten haben eine Fraktur eines Wirbelkörpers. Bei einem Patient liegt eine Fraktur der thorakalen Wirbelsäule und zwei der lumbalen Wirbelsäule vor. In Bezug auf den Wirbelsäulenfrakturindex nach Genant et al. [27] liegen hier eine Grad I-Fraktur und zwei Grad II-Frakturen vor. Bei 16/48 nierentransplantierten Patienten (33 %) findet man osteoporotische Frakturen. 12 Patienten haben Wirbelkörperfrakturen, davon haben 6 Patienten Frakturen sowohl der thorakalen als auch lumbalen Wirbelsäule, 2 Patienten haben Frakturen ausschliesslich im Bereich der thorakalen Wirbelsäule und 4 Patienten ausschliesslich im Bereich der lumbalen Wirbelsäule. 5 Patienten haben ausschliesslich eine Wirbelkörperfraktur und 7 Patienten haben mehr als eine Fraktur: ein Patient hat 2, 2 Patienten haben 3, 2 Patienten haben 4, ein Patient hat 6 und ein anderer hat 7 Frakturen.

Bei 8 Patienten liegen nur Grad I- Frakturen, bei 2 Patienten nur Grad II- Frakturen und bei 2 Patienten ausschliesslich Grad III- Frakturen vor. 2 Patienten haben Wirbelkörperfrakturen und osteoporotische Frakturen des peripheren Skeletts (eine Calcaneusfraktur und eine distale Radiusfraktur). 4 Patienten haben ausschliesslich periphere Frakturen: 3 Patienten haben Rippenfrakturen und ein Patient hat eine distale Radiusfraktur.

Bei den Kontrollpersonen sind keine konventionellen Röntgenaufnahmen durchgeführt worden.

#### **4.2 DXA- und QCT-Knochen dichtemessung**

Die Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule und des proximalen Femurs wird bei den weiblichen Kontrollpersonen, den terminal niereninsuffizienten Patienten und den nierentransplantierten Patienten bestimmt. Die gemessenen Unterschiede zwischen diesen 3 Gruppen sind nicht signifikant (Tab. 4).

Die durchschnittliche Knochenmineraldichte an der Lendenwirbelsäule liegt bei den Kontrollpersonen und den terminal niereninsuffizienten Patienten viel höher als der korrespondierende Wert bei den nierentransplantierten Patienten.

Eine Erklärung für die nicht signifikanten Unterschiede könnte sein, dass das Patientenkollektiv relativ klein ist (Kontrollpersonen  $n = 8$ ). Der normale altersentsprechende Referenzwert für die Knochenmineraldichte beträgt für 50jährige Männer  $122,3 \pm 26,3$  mg/ml [58]. In dieser Studie liegt die Knochenmineraldichte bei den weiblichen Kontrollpersonen und bei den terminal niereninsuffizienten Patienten über diesem Wert, dem gegenüber erreichen die nierentransplantierten Patienten eine geringfügig, jedoch nicht signifikant niedrigere Knochenmineraldichte. Bei den terminal niereninsuffizienten Patienten liegt der durchschnittliche *T*-Score für die Knochenmineraldichte des proximalen Oberschenkelhalses bei  $-1,42$  und der *Z*-Score bei  $-0,63$ . Die nierentransplantierten Patienten erzielen einen korrespondierenden *T*-Score von  $-1,09$  und einen *Z*-Score von  $-0,52$ . Das bedeutet, dass in bezug auf die WHO-Defintion der durchschnittliche terminal niereninsuffiziente Patient osteopenisch ist (*T*-Score:  $-1$  bis  $-2,5$ ) und dass der durchschnittliche nierentransplantierte Patient eine normale bis osteopene Knochenmineraldichte aufweist.

**Tab. 4:** Mittelwerte und Standardabweichungen für morphologische Parameter und fraktale Dimension der Kontrollpersonen sowie der terminal niereninsuffizienten Patienten und den nierentransplantierten Patienten. In der Kontrollgruppe wird die Knochenmineraldichte (BMD) nur bei den Frauen bestimmt. *p*-Werte werden für die Kontrollpersonen gegenüber den terminal niereninsuffizienten und den nierentransplantierten Patienten und zwischen den terminal niereninsuffizienten und den nierentransplantierten Patienten für jeden Parameter bestimmt. Die *p*-Werte werden mit Hilfe der Bonferroni-Methode errechnet, um viele Vergleiche zu erzielen.

Strukturparameter	Gruppe 1 Kontrollpersonen ( <i>n</i> = 20)		Gruppe 2 terminal niereninsuffiziente Patienten ( <i>n</i> = 12)		Gruppe 3 Nierentrans-plantierte Patienten ( <i>n</i> = 48)		<i>p</i> -Werte Gruppe 1 versus 2		Gruppe 1 versus 3		Gruppe 2 versus 3		
	axial	sagittal	axial	sagittal	axial	sagittal	sagittal	axial	sag.	axial	sag.	ax	sag.
<b>app. BV/TV</b>	0.40 (0.38, 0.45)	0.38 (0.35, 0.42)	0.35 (0.29, 0.37)	0.31 (0.29, 0.37)	0.31 (0.26, 0.35)	0.30 (0.25, 0.34)	<i>p</i> <0.0001	<i>p</i> <0.0001	<i>p</i> <0.0001	<i>p</i> <0.0001	<i>p</i> <0.0001	n.s.	n.s.
<b>app. Tb.Sp (mm)</b>	0.35 (0.31, 0.37)	0.42 (0.35, 0.47)	0.42 (0.38, 0.54)	0.55 (0.46, 0.68)	0.48 (0.38, 0.57)	0.62 (0.51, 0.72)	<i>p</i> <0.0001	<i>p</i> <0.0001	<i>p</i> <0.0001	<i>p</i> <0.0001	<i>p</i> <0.0001	n.s.	n.s.
<b>app. Tb.Th (mm)</b>	0.24 (0.21, 0.26)	0.27 (0.25, 0.28)	0.20 (0.20, 0.22)	0.25 (0.23, 0.26)	0.20 (0.18, 0.22)	0.25 (0.23, 0.28)	<i>p</i> <0.0001	<i>p</i> <0.0001	<i>p</i> <0.0001	<i>p</i> <0.0001	n.s.	n.s.	n.s.
<b>app. Tb.N (mm<sup>-1</sup>)</b>	1.74 (1.62, 1.78)	1.42 (1.34, 1.53)	1.63 (1.5, 1.71)	1.26 (1.05, 1.31)	1.50 (1.34, 1.65)	1.16 (1.06, 1.25)	<i>p</i> =0.007	<i>p</i> <0.0001	<i>p</i> <0.0015	<i>p</i> <0.0001	<i>p</i> <0.0001	n.s.	n.s.
<b>Fraktale Dimension</b>	1.76 (1.74, 1.77)	1.75 (1.74, 1.76)	1.75 (1.75, 1.77)	1.76 (1.75, 1.76)	1.76 (1.74, 1.77)	1.75 (1.73, 1.75)	n.s.	<i>p</i> =0.0444	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

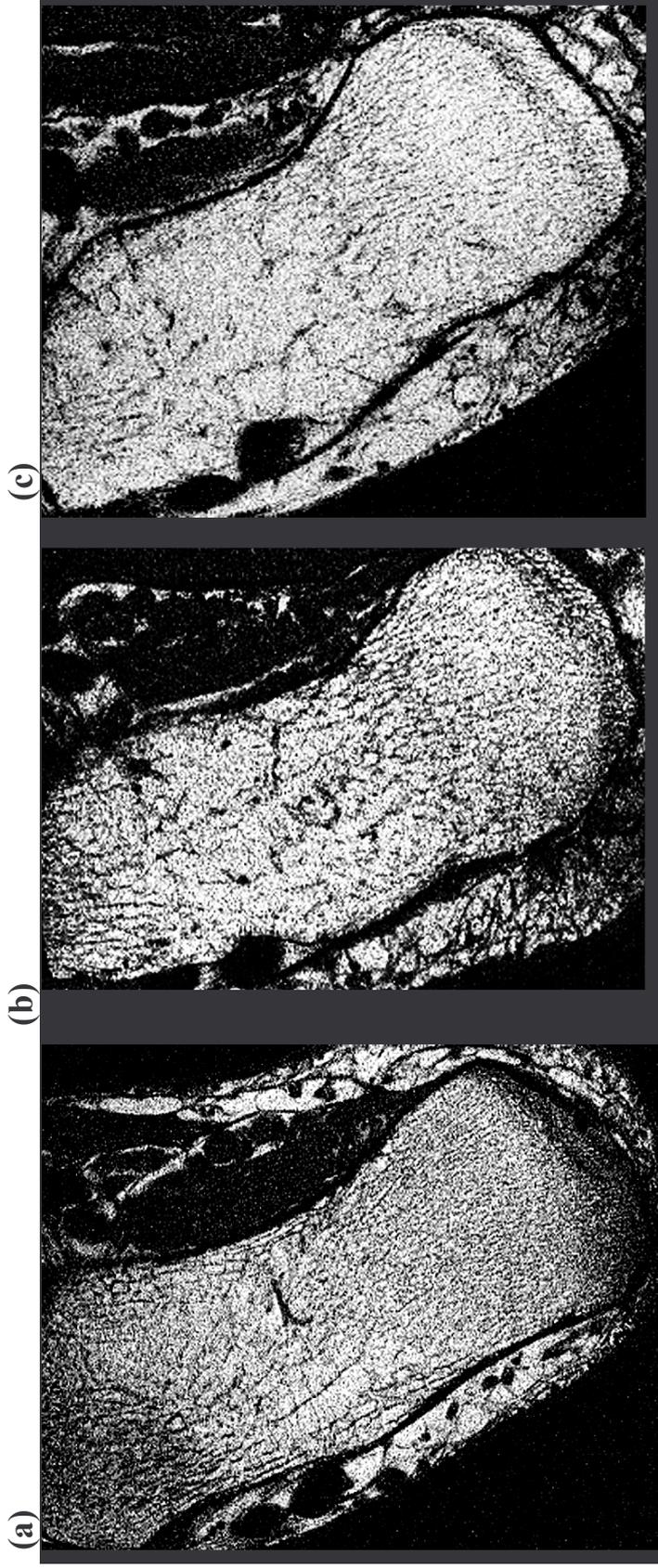
**Tab. 5** Mittelwerte und Standardabweichungen für BMD (QCT und DXA) der Kontrollpersonen sowie der terminal niereninsuffizienten Patienten und den nierentransplantierten Patienten. In der Kontrollgruppe wird die Knochenmineraldichte (BMD) nur bei den Frauen bestimmt. *p*-Werte werden für die Kontrollpersonen gegenüber den terminal niereninsuffizienten und den nierentransplantierten Patienten und zwischen den terminal niereninsuffizienten und den nierentransplantierten Patienten für jeden Parameter bestimmt. Die *p*-Werte werden mit Hilfe der Bonferroni-Methode errechnet, um viele Vergleiche zu erzielen.

<b>QCT L2-L4 (mg/cm<sup>3</sup>)</b>						
				<b><i>p</i>-Werte</b>		
				Gruppe 1 versus 2	Gruppe 1 versus 3	Gruppe 2 versus 3
<b>Trabekuläre BMD</b>	Gruppe 1 (nur Frauen, <i>n</i> = 8) 140 (121.0, 164.5)	Gruppe 2 134 (105.0,149.0)	Gruppe 3 102 (82.0,144.)	n.s.	n.s.	n.s.
<b>DXA proximaler Femur (mg/cm<sup>2</sup>)</b>						
		( <i>n</i> = 9)	( <i>n</i> = 24)			
<b>BMD proximaler Femurhals</b>	1.05 (0.91, 1.14)	0.90 (0.77, 1.0)	0.94 (0.77, 1.14)	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Wardsches Dreieck</b>	0.88 (0.78, 1.10)	0.77 (0.63, 0.96)	0.75 (0.56, 0.91)	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Trochanter-region</b>	0.89 (0.84, 0.92)	0.90 (0.74, 0.97)	0.78 (0.61, 0.97)	n.s.	n.s.	n.s.

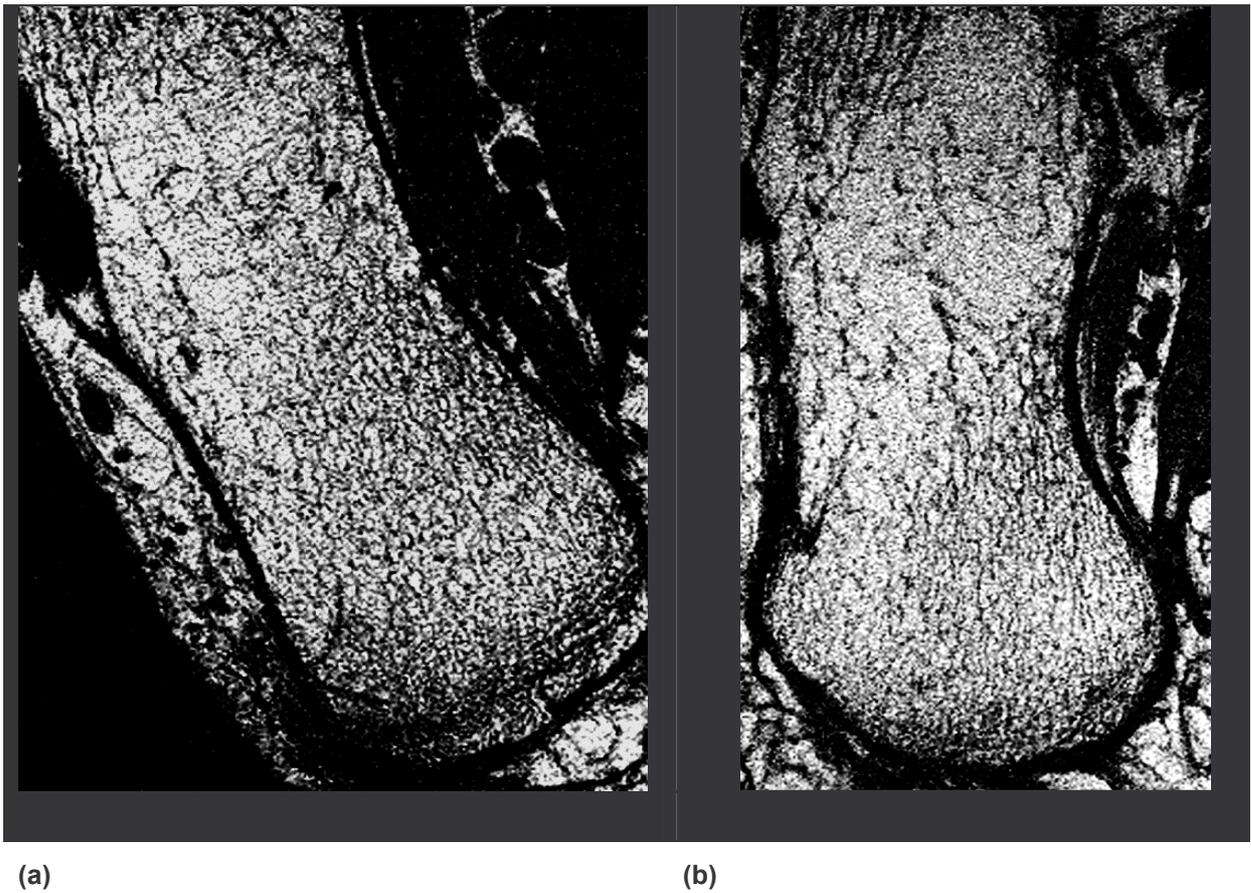
### **4.3 HR-MRT Knochenstrukturmessung verglichen mit QCT- und DXA-Knochendichtemessung**

Abb. 3 (a-c) zeigt repräsentative axiale MRT-Bilder von einer gesunden Kontrollperson, einem terminal niereninsuffizienten Patienten und einem Patienten nach Nierentransplantation. Die Bilder zeigen die Unterschiede der trabekulären Knochenstruktur zwischen diesen drei Patientengruppen. Die Knochenmarkräume zwischen den Trabekeln erscheinen bei der gesunden Kontrollperson am kleinsten. Die Kontrollperson hat die höchste Trabekelanzahl im Vergleich zu dem terminal niereninsuffizienten Patienten und dem Patienten nach Nierentransplantation. Zwischen dem terminal niereninsuffizienten Patienten und dem Patienten nach Nierentransplantation sind die Unterschiede in der Knochenstruktur weniger ausgeprägt.

In Abb. 4 (a-b) und 5 (a-b) sind repräsentative MRT-Bilder von 4 Patienten nach Nierentransplantation, 2 Patienten mit und 2 Patienten ohne osteoporotische Frakturen dargestellt. Die Bilder der Patienten mit Frakturen zeigen grössere intertrabekuläre Räume und eine verminderte trabekuläre Knochenstruktur.



**Abb. 3** Axiale hochaufgelöste MRT-Bilder des Calcaneus: **a** 65-jährige männliche Kontrollperson (app. BV/TV in den axialen Bildern: 0.47, app. Tb.Sp: 0.28 mm), **b** 49-jährige terminal niereninsuffiziente Patientin (app. BV/TV in den axialen Bildern: 0.27, app. Tb.Sp: 0.55 mm, BMD: 149 mg/cm<sup>3</sup>) und **c** 58-jährige Patientin 16 Monate nach Nierentransplantation ohne anamnestisch bekannte Frakturen (app. BV/TV in den axialen Bildern: 0.21, app. Tb.Sp: 0.69 mm, BMD: 48 mg/cm<sup>3</sup>).



**Abb. 4.** Axiale hochaufgelöste MRT-Bilder des Calcaneus: **a** 41-jähriger Patient 44 Monate nach Nierentransplantation (app. BV/TV in den axialen Bildern: 0.34, app. Tb.Sp: 0.44 mm, BMD der LWS: 132 mg/cm<sup>3</sup>, proximaler Femur: 1.14 mg/cm<sup>2</sup>) ohne anamnestisch bekannte Frakturen, **b** 59-jähriger Patient 29 Monate nach Nieren- transplantation mit 3 Wirbelkörperfrakturen (app. BV/TV in den axialen Bildern: 0.26, app. Tb.Sp: 0.57 mm, BMD LWS: 64 mg/cm<sup>3</sup>, proximaler Femur: 0.76 mg/cm<sup>2</sup>).



**Abb. 5** Sagittale hochaufgelöste MRT-Bilder des Calcaneus: **a** 43-jähriger Patient 25 Monate nach Nierentransplantation ohne anamnestisch bekannte Frakturen (app. BV/TV in den sagittalen Bildern: 0.33, app. Tb.Sp: 0.55 mm, BMD LWS: 113 mg/cm<sup>3</sup>, proximaler Femur: 0.94 mg/cm<sup>2</sup>), **b** 53-jähriger Patient 31 Monate nach Nierentransplantation mit 2 Rippenfrakturen (app. BV/TV in den sagittalen Bildern: 0.27, app. Tb.Sp: 0.62 mm, BMD LWS: 101 mg/cm<sup>3</sup>, proximaler Femur: 1.01 mg/cm<sup>2</sup>).

Tab. 4 zeigt den durchschnittlichen Bereich der morphologischen Parameter und der fraktalen Dimension der Kontrollpersonen, der terminal niereninsuffizienten Patienten und der nierentransplantierten Patienten. Während zwischen Kontrollpersonen gegenüber terminal niereninsuffizienten Patienten und nierentransplantierten Patienten signifikante Unterschiede, bis auf den Parameter fraktale Dimension, erzielt werden ( $p < 0,01$ ), sind die Unterschiede zwischen terminal niereninsuffizienten Patienten und nierentransplantierten Patienten nicht signifikant. Insgesamt besteht eine Tendenz zu niedrigeren Knochenstrukturmessungen bei den nierentransplantierten Patienten. In den axialen Bildern werden statistisch signifikante aber moderate Korrelationen ( $r = - 0,44$ ) zwischen den Knochenstrukturmessungen und der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule für app. BV/TV, app. Tb.Th., app. Tb.Sp. und app. Tb.N. ( $p < 0,05$ ) erreicht (Tab. 6). Dagegen sind die Korrelationen auf den sagittalen Bildern zwischen der Knochenmineraldichte des Oberschenkelhalses und den Knochenstrukturmessungen höher und gehen bis zu einem Korrelationskoeffizienten  $r = 0,63$  für die Knochenmineraldichte der trochantären Region gegenüber app. BV/TV.

Bei den Kontrollpersonen bestehen statistisch signifikante Korrelationen zwischen einigen Knochenstrukturmessungen und dem Alter bis zu einem  $r = 0,63$  für app. BV/TV. Zwischen den Knochenstrukturmessungen und der Knochenmineraldichte gegenüber der Anzahl der Monate nach Nierentransplantation existieren weder für Patienten mit Frakturen noch für Patienten ohne Frakturen signifikante Korrelationen.

**Tab. 6:** Korrelation zwischen den Strukturparametern (posteriore ROIs auf den axialen und sagittalen Bildern) gegenüber der Knochenmineraldichte der Wirbelsäule (QCT L2-L4) und gegenüber der Knochenmineraldichte des proximalen Femurs (DXA vom Oberschenkelhals, dem Wardschen Dreieck und der Trochanterregion) bei den terminal nierensuffizienten und den nierentransplantierten Patienten ( $n = 60$  QCT und  $n = 33$  DXA).

Struktur-parameter vs BMD	QCT		DXA - Oberschenkelhals		DXA - Wardsches Dreieck		DXA - Trochanter-region	
	Lumbale Wirbelsäule		axiale Bilder	sagittale Bilder	axiale Bilder	sagittale Bilder	axiale Bilder	sagittale Bilder
app. BV/TV	0.36**	n.s.	0.44*	0.49*	0.59**	0.54**	0.58	0.63**
app. Tb.Sp (mm)	-0.44**	n.s.	-0.46*	-0.43*	-0.54**	-0.52*	-0.49**	-0.53**
app. Tb.Th (mm)	0.27*	n.s.	0.50**	n.s.	0.58**	n.s.	0.51**	n.s.
app. Tb.N (mm <sup>-1</sup> )	0.39**	n.s.	n.s.	0.43*	n.s.	0.56**	0.40*	0.41*

\*\*P<0.01, \*P<0.05

Tab. 7 zeigt die durchschnittlichen und interquartilen Bereiche des Patientenalters, der morphologischen Parameter, der fraktalen Dimension und der Knochenmineraldichte der nierentransplantierten Patienten mit und ohne Frakturen.

Merkmale der Patienten mit Frakturen sind ihr signifikant niedrigeres app.BV/TV, app.Tb.N, und ein höheres app.Tb.Sp. in den axialen Bildern und ein signifikant niedrigeres app. Tb.Th. in den sagittalen Bildern sowie einer signifikant niedrigeren Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule. Das durchschnittliche Alter der Patienten mit Frakturen ist höher, aber die Unterschiede sind nicht signifikant.

**Tab. 7:** Mittelwerte und Standardabweichungen des Alters, der morphologischen Parameter sowie der fraktalen Dimension bei nierentransplantierten Patienten mit (n=16) und ohne (n=32) Frakturen. (Die p-Werte werden mit Hilfe eines t-Testes berechnet.)

	Gruppe ohne Frakturen (n = 32)		Gruppe mit Frakturen (n = 16)	
	axial	sagittal	axial	sagittal
Alter	50.5 (40.0, 57.0)		54.5 (42.0, 66.0)	
<b>MRI-Strukturparameter</b>				
app. BV/TV	0.33 (0.26,0.38)	0.31 (0.26, 0.37)	0.28 (0.25, 0.31)*	0.26 (0.25, 0.30) n.s.
app. Tb.Sp (mm)	0.41(0.36,0.54)	0.57 (0.51, 0.68)	0.53 (0.48, 0.60)**	0.68 (0.54, 0.84) n.s.
app. Tb.Th (mm)	0.20 (0.18,0.22)	0.26 (0.23, 0.3)	0.19 (0.18, 0.20) n.s.	0.22 (0.22, 0.25) **
app. Tb.N (mm <sup>-1</sup> )	1.58 (1.39, 1.7)	1.17 (1.06, 1.25)	1.41 (1.31, 1.51)*	1.13 (1.06, 1.26) n.s
Fraktale Dimension	1.76 (1.74,1.77)	1.74 (1.73, 1.75)	1.76 (1.74, 1.76) n.s.	1.75 (1.75, 1.75) n.s.
Trabekuläre BMD (mg/cm <sup>3</sup> )	131.5 (97.0, 155.0)	85.0 (68.0, 98.5)**		
DXA Oberschenkelhals (mg/cm <sup>2</sup> )	0.99 (0.77, 1.2)	0.86 (0.66, 1.03) n.s.		
Wardsches Dreieck	0.84 (0.70, 0.95)	0.69 (0.51, 0.86) n.s.		
Trochanterregion	0.85 (0.66, 1.06)	0.71 (0.53, 0.87) n.s.		

\*p<0.05; \*\*p<0.01; n.s., nicht signifikant

Mit Hilfe von ROC-Analysen besteht der höchste diagnostische Unterscheidungsgrad zwischen nierentransplantierten Patienten mit und ohne Frakturen für die Texturparameter app. Tb. Sp. und app. BV/TV auf den axialen Bildern sowie für app. Tb.Th. auf den sagittalen Bildern.

Für die Knochenmineraldichte der Wirbelsäule werden ähnliche ROC-Werte erzielt, wohingegen Werte für den proximalen Femur niedriger gemessen werden (Tab. 8).

Durch die niedrige Patientenzahl der Kontrollgruppe sind die Unterschiede zwischen den individuellen AZ-Werten statistisch nicht signifikant. Mit Hilfe von logistischen Regressionsanalysen und bei Kombination aller Strukturmessungen steigt der AZ-Wert auf 0.87 an; wenn man zu den Strukturmessungen noch die Knochenmineraldichte hinzu nimmt, erhöht sich der AZ-Wert auf 0.94 (Tab. 8).

**Tab. 8:** ROC-Analysen zur Bestimmung des Frakturstatus bei terminal nierensuffizienten und nierentransplantierten Patienten ( $A_z$ -all;  $n = 60$ ; Frakturgruppe:  $n=19$ , Gruppe ohne Frakturen:  $n = 41$ ) sowie bei den nierentransplantierten Patienten ( $A_z$ -post;  $n = 48$ ; Frakturgruppe:  $n = 16$ , Gruppe ohne Frakturen:  $n = 32$ ). Die logistischen Regressionsanalysen werden kombiniert mit  $A_z$ -Werten für Strukturparameter und Knochenmineraldichte (BMD) berechnet.

### MRI-Strukturparameter

	$A_z$ -gesamt	$A_z$ -post
<b>Axiale Bilder</b>		
app. BV/TV	0.74	0.73
app. Tb.Sp	0.79	0.75
app. Tb.Th	0.62	0.59
app. Tb.N	0.74	0.71
fraktale Dimension	0.49	0.48
<b>Sagittale Bilder</b>		
app. BV/TV	0.67	0.67
app. Tb.Sp	0.67	0.66
app. Tb.Th	0.73	0.78
app. Tb.N	0.56	0.48
fraktale Dimension	0.54	0.58
<i>alle Strukturparameter</i>	0.81	0.87
<b>DXA proximaler Femur</b>		
Oberschenkelhals	0.68	0.64
Wardsches Dreieck	0.74	0.65
Trochanterregion	0.65	0.67
<b>QCT LWK2-LWK4</b>		
BMD lumbale Wirbelsäule	0.74	0.75
<b>Kombinierte ROC-Werte</b>		
alle Strukturparameter und BMD	0.85	0.94

Es werden bei diesem logistischen Regressionsanalysenmodell keine Untergruppen aus den Strukturparametern ausgewählt, sondern alle zusammen in einer Untersuchung beobachtet. Die Betrachtung der Ergebnisse als Odds-Quotienten (= Wahrscheinlichkeitsquote zugunsten eines Ereignisses, z.B. das Vorliegen einer Krankheit) über eine Standardabweichung mit dem Zusatz des Patientenalters, zeigt, dass app. BV/TV und app. Tb.Sp. in den axialen Bildern, app. Tb.Th. in den sagittalen Bildern und die Knochenmineraldichte der Wirbelsäule signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Frakturen darstellen (Tab. 9).

**Tab. 9:** Beziehung zwischen Wertemessungen und dem Frakturstatus errechnet mit Hilfe von logistischen Regressionsanalysen und dargestellt durch das Patientenalter sowie durch Knochenmineraldichte (QCT)-odds ratios für Frakturen pro 1 Kontrollgruppe Standardabweichungsabnahme. Die odds ratios werden zusammen mit einem Konfidenzintervall von 95 % für alle Patienten ( $n = 60$ ) vorgestellt.

MRI-Strukturparameter	Odds-Quotienten durch Standardabweichung			
	Mit dem Zusatz des Patientenalters		Mit dem Zusatz des Patientenalters und der Knochenmineraldichte (QCT)	
	Axiale Schichten	Sagittale Schichten	Axiale Schichten	Sagittale Schichten
app. BV/TV	2.82 (1.33-5.95)**	1.68 (1.03-2.74)*	2.58 (1.11-5.98)*	n.s.
app. Tb.Sp (in mm)	1.42 (1.12-1.81)**	n.s.	1.38 (1.06-1.80)*	n.s.
app. Tb.Th (in mm)	n.s.	2.65 (1.22-5.78)**	n.s.	2.43 (1.11-5.32)*
app. Tb.N (in mm <sup>-1</sup> )	1.52 (1.04-2.25)*	n.s.	n.s.	n.s.
Fraktale Dimension	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
QCT von L2-L4 Trabekuläre BMD (mg/cm <sup>3</sup> )		1.89 (1.07-3.34)*		

\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; n.s., nicht signifikant

Die Unterschiede der Strukturmessungen zwischen Frauen und Männern in der Gruppe der Kontrollpersonen und der nierentransplantierten Patienten sind nicht signifikant (Tab. 10).

**Tab. 10:** Mittelwerte der Kontrollpersonen, der terminal nierensuffizienten Patienten und der nierentransplantierten Patienten für morphologische Parameter, fraktale Dimension und Knochenmineraldichte (QCT und DXA) unterteilt in männliche und weibliche Patienten. Die Unterschiede zwischen Frauen und Männern sind in den jeweiligen Gruppen nicht signifikant.

Strukturparameter	männliche Kontrollpersonen (n = 12)		weibliche Kontrollpersonen (n = 8)		Männliche terminal nierensuffiziente Patienten (n = 11)		Nierentransplantierte Patienten	
	axial	sagittal	axial	sagittal	axial	sagittal	axial	sagittal
<b>app. BV/TV</b>	0.40	0.41	0.41	0.38	0.35	0.31	0.31	0.28
<b>app. Tb.Sp (mm)</b>	0.34	0.39	0.35	0.44	0.42	0.55	0.47	0.67
<b>app. Tb.Th (mm)</b>	0.24	0.26	0.23	0.28	0.20	0.25	0.20	0.26
<b>app. Tb.N (mm<sup>-1</sup>)</b>	1.70	1.51	1.73	1.38	1.63	1.24	1.50	1.11
<b>Fraktale Dimension</b>	1.767	1.747	1.764	1.761	1.751	1.760	1.761	1.743

#### MRI-Strukturparameter

axial	sagittal	axial	sagittal	axial	sagittal	axial	sagittal
-------	----------	-------	----------	-------	----------	-------	----------

0.28	0.28	0.30	0.30	0.28	0.28	0.28	0.28
------	------	------	------	------	------	------	------

0.67	0.60	0.60	0.60	0.51	0.51	0.51	0.67
------	------	------	------	------	------	------	------

0.26	0.25	0.25	0.25	0.20	0.20	0.20	0.26
------	------	------	------	------	------	------	------

1.11	1.17	1.17	1.17	1.46	1.46	1.46	1.11
------	------	------	------	------	------	------	------

1.743	1.745	1.745	1.745	1.761	1.761	1.761	1.743
-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

**Tab.11** Mittelwerte der Kontrollpersonen, der terminal niereninsuffizienten Patienten und der nierentransplantierten Patienten für die Knochenmineraldichte (QCT und DXA) unterteilt in männliche und weibliche Patienten. Die Unterschiede zwischen Frauen und Männern sind in den jeweiligen Gruppen nicht signifikant.

QCT L2-L4 (mg/cm <sup>3</sup> )			
Trabekuläre BMD	140	13	102
DXA proximaler Femur (mg/cm <sup>2</sup> )			
BMD proximaler Femurhals	(n = 8) 1.05	(n = 8) 0.90	(n = 16) 0.93
Wardsches Dreieck	0.88	0.77	0.73
Trochanter- region	0.89	0.90	0.79
			(n = 8) 0.82 0.69 0.66

Ebenfalls nicht signifikante Unterschiede bestehen zwischen männlichen und weiblichen Patienten mit und ohne Frakturen. Der Anteil der osteoporotischen Frakturen ist im Vergleich bei den Frauen diskret höher (7 von 19 = 37 %) als bei den Männern (9 von 29 = 31 %). Es gibt bei den Männern die Beobachtung, dass in allen drei Gruppen app. BV/TV und Tb.N diskret höher und app. Tb.Sp. diskret niedriger ausfällt.

Die Knochenmineraldichte des proximalen Femurs zeigt einen ähnlichen Trend, während die Knochenmineraldichte der Wirbelsäule bei Männern ohne Frakturen diskret niedriger ist und bei Männern mit Frakturen diskret höher.

Die Laborparameter Calcium, Phosphat, alkalische Phosphatase, Kreatinin, Harnstoff-N und Parathormon (PTH) zeigen bei den nierentransplantierten Patienten mit und ohne Frakturen keine signifikanten Unterschiede. Es zeigt sich ein Trend für höhere Parathormon- und Calciumkonzentrationen als auch für niedrigere Phosphat-, Kreatinin- und Harnstoffwerte bei Patienten ohne Frakturen. Die kumulative Kortikoiddosis ist zwischen Patienten mit und ohne Frakturen nicht signifikant.

Die kumulative Dosis von Cyclosporin A ist diskret höher bei den Patienten mit Frakturen ( $p < 0,05$ ). In beiden Gruppen sowohl bei den terminal niereninsuffizienten als auch bei den nierentransplantierten Patienten sind die Korrelationen zwischen Parathormon und der Knochenmineraldichte und den Strukturparametern nicht signifikant.

## 5 Diskussion

In der Osteoporosediagnostik stehen vor allem zwei Gesichtspunkte im Vordergrund: auf der einen Seite der Verlust der Knochenmasse und auf der anderen Seite der Umbau der trabekulären Mikroarchitektur des Knochens [52, 84]. Beide Vorgänge führen zur einer verstärkten Frakturneigung. Durch weite Verbreitung und einfache Bedienbarkeit der osteodensitometrischen Verfahren in der letzten Zeit fokussiert sich die Diagnostik der Osteoporose auf die Knochenmasse. Um die unterschiedliche biomechanische Kompetenz des trabekulären Knochens zu erfassen, ist aber nicht allein die Knochenmasse ausreichend, sondern es bedarf der Miteinbeziehung der Knochenstruktur [92, 93].

Bis vor kurzem beschränkte sich die exakte Analyse der trabekulären Knochenstruktur noch auf invasive Verfahren wie die Knochenbiopsie aus dem Beckenkamm und auf eine anschließende histomorphometrische Aufarbeitung. Dieses Verfahren hat aber durch die Invasivität entscheidende Nachteile und darf bei Osteoporosepatienten nicht ohne Vorbehalte durchgeführt werden. Im übrigen ist es aufgrund der Heterogenität der trabekulären Knochenstruktur aus dem Beckenkamm nur schwer möglich, exakte Aussagen über Knochenstrukturen an anderen Körperlokalisationen zu machen [2].

Weitere Aspekte sind neben der Beurteilung der biomechanischen Kompetenz des Knochens das pathophysiologische Verständnis der unterschiedlichen mit Osteoporose assoziierten Erkrankungen sowie auch die Bedeutung der neuen in der Osteoporosetherapie eingesetzten Medikamente [5, 20, 82, 101, 102, 106]. Um diese annähernd mikroskopische, gleichzeitig aber nicht-invasive Darstellung der trabekulären Knochenstruktur zu erreichen, werden in den letzten Jahren durch technische Fortschritte vor allem im Bereich der tomographischen Verfahren wie der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie neue Wege geschaffen.

In der vorliegenden Arbeit werden drei verschiedene Verfahren angewandt: die hochauflösende Magnetresonanztomographie zur Darstellung der trabekulären

Mikroarchitektur des Knochens sowie im Vergleich dazu die etablierten osteodensitometrischen Verfahren QCT und die DXA.

## **5.1 Bildgebende Verfahren zur Knochenstrukturanalyse der trabekulären Mikroarchitektur**

### **5.1.1 Konventionelles Röntgen**

Aufgrund der deutlichen Überlagerung der Wirbelsäule durch Weichteilgewebe und Darmluft sowie unterschiedlicher Film-Foliensysteme ist die Texturanalyse mit Hilfe konventioneller Röntgenaufnahmen erschwert und derartige Studien mit Vorbehalt zu bewerten [8, 10].

Caligiuri et al. [10] analysierten in einer Studie seitliche Röntgenaufnahmen der lumbalen Wirbelsäule von 43 Patienten (weiblich n = 37; männlich n = 6). Als Ergebnis dieser Studie wurden alle Patienten als osteoporotisch eingestuft, jedoch lagen bei den einzelnen Patienten unterschiedliche Ursachen der Osteoporose von postmenopausaler bis steroidinduzierter Osteoporose vor. Bei 15 der 43 Patienten wurden Wirbelkörperfrakturen festgestellt; analysiert wurden Lendenwirbelkörper 2-4. Mit Hilfe des konventionellen Röntgens fällt es schwer, die von Caligiuri et al. erreichten besseren Ergebnisse der Texturanalyse im Vergleich zur Knochendichte in bezug auf Patienten mit oder ohne Fraktur zu verstehen.

In der vorliegenden Arbeit haben 25 % der terminal niereninsuffizienten und 33 % der nierentransplantierten Patienten osteoporotische Frakturen, die konventionell radiologisch gefunden werden.

Die konventionelle Röntgendiagnostik behält eine grosse Bedeutung in der Differentialdiagnostik der Osteopenien und in der Beurteilung osteoporotischer Frakturen [48], s.1.4.1.

Es gibt ein weiteres projektionsradiographisches Verfahren, DIMA = direktradiographische Vergrößerungsaufnahmen, das in dieser Studie jedoch nicht angewendet wird.

### **5.1.2 Direktradiographische Vergrößerungsaufnahmen**

Direktradiographische Vergrößerungsaufnahmen sind mit einer Ortsauflösung von 22 Linienpaaren/mm in der Lage, einzelne Trabekel darzustellen. Jedoch als projektionsradiographisches Verfahren haben DIMA-Aufnahmen die Einschränkung, dass die dargestellte Struktur ein Summationsbild ist. Buckland-Wright et al. [8] setzten direktradiographische Vergrößerungsaufnahmen (DIMA) zur Osteoporosedagnostik ein.

## 5.2 *Hochauflösende tomographische Verfahren*

Die Projektionsradiographie (konventionelles Röntgen und DIMA) nimmt in bezug auf die Beurteilung der Mikrostruktur des trabekulären Knochens nur eine untergeordnete Rolle ein. Trotz hoher Ortsauflösung stellen Summationseffekte einen grossen Nachteil der Methode dar. Um die dreidimensionale Struktur der Trabekel zu analysieren, sind tomographische Verfahren notwendig. Diese besitzen eine geringere Ortsauflösung.

### 5.2.1 HRCT

Müller et al. [86] untersuchten in einer Studie das periphere Extremitätenskelett mit Hilfe einer hochauflösenden CT-Technik und erreichten eine Schichtdicke von 0.48 mm. Mit einer Ortsauflösung von 170  $\mu\text{m}$  in der axialen Ebene ist jedoch auch eine exakte Darstellung, der in der Regel 100-150  $\mu\text{m}$  grossen trabekulären Strukturen nur eingeschränkt möglich. An einem humanen Radiuspräparat konnten die Autoren jedoch nachweisen, dass einige mit gleicher Methodik erarbeitete histomorphometrische Parameter (BV/TV, Tb.Th. und Tb.Sp.) in histologischen und computertomographischen Schnitten gleicher Lokalisation gute Übereinstimmung zeigten. Auch in klinischen Studien wurde die HR-CT eingesetzt.

Chevalier et al. [11] führten eine Studie durch, in der sie den LWK 3 von 165 Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren analysierten. Sie bildeten mit diesen Patienten 3 Gruppen: eine Kontrollgruppe, eine Gruppe mit erniedrigter Knochendichte und eine Gruppe mit erniedrigter Knochendichte und zusätzlich osteoporotischen Sinterungsfrakturen der Wirbelsäule. Die Autoren bestimmten Parameter aus dem digitalen Datensatz hochauflösender Wirbelkörperaufnahmen und erhielten für die Mittelwerte signifikante Unterschiede für die drei Gruppen.

In einer zusätzlich eingesetzten ROC-Analyse wurden jedoch mit der Knochendichte bessere Resultate im Vergleich zur Texturanalyse errechnet. Auch Mundinger et al. [87] analysierten ein Patientenkollektiv mit prä- (n=7) und postmenopausalen (n= 64) Frauen mit Hilfe der HR-CT (3 Lenden-wirbelkörper)

und ermittelten histomorphometrieähnliche Parameter. Die Einteilung in drei Kollektive erfolgte wie bei Chevalier und auch in dieser Arbeit wurden signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen erzielt. Aufgrund einer Kombination mehrerer Texturparameter und der BMD mit Hilfe einer multiplen Regressionsanalyse erreichten die Autoren eine bessere Identifizierung der Patienten mit Frakturen als nur mit der Knochendichte. Mundinger et al. kamen zu dem Schluss, dass die Osteoporosedagnostik durch die Kombination von Texturanalyse und Knochendichtemessungen entscheidend zu verbessern wäre.

Ito et al. [46] untersuchten in einer Studie den 3. Lendenwirbelkörper in 2 mm-Schichten von einem weiblichen Patientenkollektiv (n = 209; im Alter von 18-86 Jahren). Die Autoren bewerteten 2 Parameter I-Textur und T-Textur, die den histomorphometrischen Parametern intertrabekuläre Weite (Tb.Sp.) und trabekuläre Dicke (Tb.Th.) in unserer Studie ähneln. In dieser Studie stellte sich die Knochendichte bei Patientinnen mit osteoporotischen Frakturen und einer Kontrollgruppe (Alter 60-69 Jahre; n= 49) am sensitivsten für Osteoporose dar, dem gegenüber war die I-Textur (intertrabekuläre Weite) jedoch spezifischer.

In der Altersgruppe von 70-79 Jahren (n= 21) zeigte sich die I-Textur sensitiver und spezifischer, sie korrelierte aber nur schlecht zum Alter. Ito et al. kamen zu dem Schluss, dass die Textur bei Patientinnen in höherem Alter einen besseren Parameter zur Diagnose der Osteoporose darstelle als die Knochendichte. Dabei sollte bedacht werden, dass die Patientenzahl der über 70-Jährigen niedrig war und eine Schichtdicke von 2 mm nicht perfekt ist. Dennoch kann man festhalten, dass die Textur der im CT untersuchten Lendenwirbelkörper zusätzliche Erkenntnisse zur Knochendichte bringt.

Die erste Studie zur nicht-invasiven Beurteilung der trabekulären Knochenarchitektur bei nierentransplantierten Patienten wurde von Grotz et al. [40] durchgeführt. Mit Hilfe von HR-CT-Bildern wurden die trabekuläre Fläche (vergleichbar mit app. BV/TV), die Anzahl der Trabekel (vergleichbar mit app. Tb.N) und der trabekuläre Durchmesser (vergleichbar mit app. Tb. Th) der Lendenwirbelsäule bei 33 Patientinnen nach Nierentransplantation und 74 weiblichen Kontrollpersonen bestimmt. Trotz vergleichbarer

Knochenmineraldichten konnten Unterschiede in bezug auf die Knochenarchitektur zwischen nierentransplantierten Patientinnen und den weiblichen osteoporotischen Kontrollpersonen festgestellt werden. Veränderungen der Knochenarchitektur bei den nierentransplantierten Patientinnen waren mit einer progressiven vertebralen Höhenminderung assoziiert.

Die klinische CT zeichnet sich in bezug auf die Texturanalyse durch ihre gute Verfügbarkeit und Untersuchbarkeit der Wirbelsäule aus, die mit dem proximalen Femur die Hauptlokalisationen der Osteoporose darstellen. Eine wichtige Einschränkung der CT stellt jedoch die niedrige Ortsauflösung dar, wodurch eine Differenzierung der einzelnen Trabekel nicht möglich ist.

### **5.2.2 Magnetresonanztomographie**

Zur Zeit stellt die MRT das neueste Verfahren in der Osteoporosediagnostik dar [75, 76]. Es gibt 2 Vorgehensweisen, um die Knochenstruktur und- dichte zu untersuchen. Zum einen kann man die T2\*-Relaxationszeit des Knochenmarks ermitteln, da die T2\*-Relaxationszeit von der Knochendichte und der Mikroarchitektur des trabekulären Knochens abhängt [66, 115].

Die andere Möglichkeit besteht darin, mit Hilfe der MRT-Hard- und Software hohe Auflösungen in der Filmebene von bis zu 78  $\mu\text{m}$  und Schichtdicken von bis zu 300  $\mu\text{m}$  zu erreichen [68]. Momentan stellt die MRT in der klinischen Anwendung das tomographische Verfahren mit der höchsten Auflösung dar. Nur Mikro-CT-Systeme sind, bei jedoch erheblich grösserer Schichtdicke (480  $\mu\text{m}$ ), in der Lage ähnlich hohe Auflösungen (170  $\mu\text{m}$ ) zu erzielen [24, 86] (s. 4.6).

Die HR-MRT-Bildgebung hat jedoch die negativen Effekte, dass sie bisher nur am peripheren Skelett eingesetzt werden kann und dass lange Untersuchungszeiten von 10-20 Minuten eingeplant werden müssen. Technisch müssen zudem einige Faktoren beachtet werden:

Potentielle Begrenzungen der Studie schließen den Gebrauch von Bildsequenzen mit einer limitierten räumlichen Auflösung ein. Die Benutzung eines klinischen 1.5 Tesla- Scanners mit Routineausstattung läuft auf einen

Kompromiss zwischen einer überschaubaren Bildzeit (imaging time) und einem zufriedenstellendem Signal-zu-Rausch-Verhältnis hinaus. Um höhere Auflösungen und eine dünnere Schichtdicke zu erhalten, muß man die Sequenzprotokolle und das Spulendesign verbessern.

Es ist noch nicht ganz klar, ob sich Gradienten-Echo-Sequenzen (GE) oder Spin-Echo-Sequenzen (SE) besser zur Darstellung der trabekulären Knochenstruktur und zur Vorhersage des Frakturrisikos eignen. Gradienten-Echo-Sequenzen weisen ein höheres Signal-zu Rausch-Verhältnis auf, stellen die Trabekel breiter dar als die Spin-Echo-Sequenzen und sind artefaktanfälliger.

Spin-Echo-Sequenzen zeichnen sich auf der einen Seite durch ein schlechteres Signal-zu Rausch-Verhältnis aus, sorgen aber auf der anderen Seite für eine bessere Darstellung der trabekulären Struktur. Die Echozeit (TE) spielt auch noch eine entscheidende Rolle in bezug auf die Darstellung der Dicke der Trabekel, des intrabekulären Raumes und der Knochenfraktion. Da mit ansteigender Echozeit die einzelnen Trabekel breiter zur Darstellung kommen und der intertrabekuläre Raum kleiner wird, sollte eine möglichst kurze Echozeit ( $TE < 10$  ms) angestrebt werden [77].

In letzter Zeit fokussieren sich die Studien auf eine hochauflösende MRT-Bildgebung vom distalen Radius [33, 78, 81, 116], vom Calcaneus [55, 66, 68, 70, 71, 72, 91, 112] und vom proximalen Femur [73], welche im Vergleich zur klinischen CT eine höhere räumliche Auflösung vorweist. Die HR-MRT stellt als nicht strahlenbelastendes texturanalytisches Verfahren eine Alternative zu osteodensitometrischen Verfahren wie QCT und DXA dar.

Link et al. [70] untersuchten in einer Studie die Veränderungen der trabekulären Knochenstruktur am Calcaneus nach Herztransplantation in bezug auf den therapieinduzierten Knochenverlust mit Hilfe einer HR-MRT-Technik. Sie verglichen diese mit dem Knochendichtemessverfahren QCT und erhoben den Status an Wirbelkörperfrakturen. Insgesamt wurden die Calcanei von 61 Patienten mit Hilfe der Kernspintomographie mit einer T1-gewichteten 2D-Spin-Echo-Sequenz und einer Voxelgröße von  $0.195 \times 0.195 \times 1.000$  mm untersucht. Zusätzlich wurde bei den Patienten vor und nach

Herztransplantation die Knochenmineraldichte an der lumbalen Wirbelsäule mit Hilfe der QCT bestimmt sowie Strukturmessungen analog zu histomorphometrischen Parametern berechnet. Als Ergebnisse wurden herausgefunden, dass signifikante Unterschiede in bezug auf Strukturmessungen und Knochendichtemessungen zwischen Patienten vor und nach Herztransplantation bestehen ( $p < 0.05$ ) und dass 17 von 40 (= 42 %) herztransplantierten Patienten Wirbelkörperfrakturen hatten. Obwohl Strukturmessungen zwischen Patienten mit und ohne Frakturen signifikant unterschiedlich waren ( $p < 0.05$ ), bestanden bei den Knochendichtemessungen keine signifikanten Unterschiede. Zusammenfassend kann man festhalten, dass Strukturmessungen mit Hilfe einer HR-MRT-Technik am Calcaneus sich für ein Monitoring an Knochenveränderungen nach Herztransplantation eignen und dass sich der Wirbelkörperfrakturstatus bestimmen lässt.

Vieth et al. [112] verglichen in ihrer Studie trabekuläre Knochenstrukturparameter, bestimmt mit Hilfe einer HR-MRT-Technik mit humanen makropathologischen Präparaten. Es wurden MRT-Bilder von 30 humanen Calcaneuspräparaten mit einer T1-gewichteten 3D-Spin-Echo-Sequenz (räumliche Auflösung 0.195 mm, Schichtdicke 0.3 und 0.9 mm) untersucht. Von den Calcaneuspräparaten wurden 38 Gewebeschnitte genommen und mit Hilfe von direktradiographischen Vergrößerungsaufnahmen (DIMA) untersucht. In diesen Gewebeschnitten wurden Strukturparameter analog zu histomorphometrischen Parametern berechnet.

Es ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen den MRT-Strukturparametern und den makropathologischen Schnitten (Korrelationskoeffizient  $r = 0.75$  ( $p < 0.01$ )). Die höchsten Korrelationen wurden für app. BV/TV und die trabekuläre Dicke (Tb.Th.) gefunden. Bildgebende Schwellenwerttechniken zeigten eine hohe Signifikanz ( $p < 0.01$ ). Die dünneren MR-Schnitte waren durch die verschiedenen Schwellenwertalgorithmen weniger beeinflussbar.

Vieth et al. [112] konnten zeigen, dass die trabekuläre Knochenstruktur, untersucht mit Hilfe einer HR-MRT-Technik, signifikant mit der Struktur in makropathologischen Präparaten korreliert.

In einer weiteren Studie erzielten Link et al. [72] ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen Knochenmineraldichtewerten und MRT-Strukturparametern ( $p < 0.05$ ). Das Ziel dieser Studie war der Vergleich von HR-MRT-Strukturmessungen am Calcaneus und am distalen Radius mit der Knochenmineraldichte der Wirbelsäule und der Hüfte in bezug auf den osteoporotischen Wirbelkörperfrakturstatus. Dazu wurden 24 postmenopausale Frauen mit Wirbelkörperfrakturen und 22 Kontrollpersonen vergleichbaren Alters mit Hilfe einer HR-MRT-Technik am Calcaneus und am distalen Radius untersucht. Die Bildgebung wurde an einem 1.5 T-Scanner mit einer T1-gewichteten 2D-Spin-Echo-Sequenz und einer Voxelgröße von  $0.195 \times 0.195 \times 1.000$  mm durchgeführt. Die Strukturanalyse basierte auf Parametern analog zur Standardhistomorphometrie. Die Knochenmineraldichte an der lumbalen Wirbelsäule wurde mit Hilfe der QCT, die Knochenmineraldichte an der Hüfte mit Hilfe der DXA bestimmt. Die Ergebnisse dieser Studie brachten vor allem die Erkenntnis, dass die Knochenmineraldichte der Wirbelsäule und MRT-Strukturmessungen am Radius zusammen am besten geeignet sind, osteoporotische Frakturen der Wirbelsäule vorherzusagen.

Es wurden bisher noch keine Strukturmessungen mit Hilfe von HR-MRT-Bildern gemacht, um den trabekulären Knochen bei nierentransplantierten Patienten bzw. bei Patienten, die immunsuppressive Therapien erhalten, zu beurteilen. In einer vorangegangenen Studie [70] wurde mit Hilfe von HR-MRT-Bildern der Calcaneus untersucht, um bei Patienten vor und nach Herztransplantation die Knochenstruktur zu beurteilen. Im Gegensatz zu dieser Studie wurden signifikante Unterschiede zwischen Patienten vor und nach Herztransplantation gefunden. Die Unterschiede zwischen Patienten nach Herztransplantation mit und ohne Wirbelkörperfrakturen waren im Vergleich signifikanter.

Aufgrund einer aggressiven immunsuppressiven Therapie sind die Werte für die morphologischen Parameter und die Knochenmineraldichte bei den herztransplantierten Patienten niedriger als bei den nierentransplantierten Patienten. Überdies war die Frakturnrate, vor allem die Rate der Wirbelkörperfrakturen bei den herztransplantierten Patienten höher. Dies wurde auch bereits in vorherigen Studien gezeigt [58,110]. Strukturanalysen mit Hilfe

von HR-MRT-Bildern vom distalen Radius und vom Calcaneus wurden auch gemacht, um postmenopausale Patientinnen mit und ohne osteoporotischen Frakturen zu unterscheiden. Dabei wurden vielversprechende Ergebnisse gefunden [66].

Bei den herztransplantierten Patienten wurden signifikante Korrelationen zwischen den Monaten nach Transplantation und einigen morphologischen Parametern gefunden, während die Knochenmineraldichte (BMD) keine signifikanten Korrelationen zeigte [70].

Die Ergebnisse dieser Studie [71] zeigen, dass Messungen der trabekulären Knochenstruktur mit Hilfe von HR-MRT-Bildern am Calcaneus und Knochendichtemessungen an der Wirbelsäule bei nierentransplantierten Patienten mit und ohne osteoporotischen Frakturen signifikant unterschiedlich sind. Die morphologischen Parameter  $app. BV/TV$  und  $app. Tb.Sp.$  sind am besten in den axialen Bildern dargestellt. Diese Parameter wurden auch bereits in anderen Studien [66, 68, 81] als zuverlässigste Parameter bezeichnet.  $App. Tb.Th$  ist am besten auf den sagittalen Bildern dargestellt. Da Partialvolumeneffekte die räumliche Auflösung beeinflussen, erscheint dieser morphologische Parameter nicht so ideal und die Ergebnisse sind schwerer zu interpretieren.

Die besten Ergebnisse in bezug auf die Unterschiede zwischen Patienten mit Frakturen und ohne Frakturen erhält man, wenn man die morphologischen Parameter mit der Knochenmineraldichte kombiniert. Zusätzlich zeigt diese Studie, dass die morphologischen Parameter bei den Patienten vor und nach Nierentransplantation signifikant niedriger als bei den Kontrollpersonen sind. Die nicht signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten vor und nach Nierentransplantation sind nicht unerwartet und können sowohl durch die renale Osteopathie bei terminal niereninsuffizienten Patienten als auch durch die Modalität der Querschnittsstudie erklärt werden.

Dies ist die erste Studie, die mit Hilfe der HR-MRT-Bildgebung die trabekuläre Knochenstruktur bei nierentransplantierten Patienten analysiert.

In dieser Studie werden Frauen und Männer untersucht, jedoch werden keine signifikanten Unterschiede in bezug auf das Patientenalter, die Zeit nach der

Transplantation, die Knochenstrukturmessungen und die Knochenmineraldichte gefunden. Die Frauen haben eine etwas höhere Anzahl an Frakturen, die aber statistisch nicht signifikant sind.

Außerdem werden Patienten mit Frakturen des zentralen und des peripheren Skeletts untersucht, welche die Interpretation dieser Ergebnisse erschweren. Eine höhere Rate an peripheren Frakturen ist jedoch typisch für nierentransplantierte Patienten. In dieser Studienpopulation macht die hohe Anzahl an Wirbelkörperfrakturen diese Gruppe homogener.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass sich HR-MRT-Strukturmessungen des Calcaneus und Knochendichtemessungen an der Wirbelsäule dazu eignen, um die Frakturinzidenz bei nierentransplantierten Patienten vorherzusagen.

### **5.3 Bildgebende Verfahren zur Knochendichtemessung**

#### **5.3.1 Zwei-Spektren-Absorptiometrie (DXA)**

Die DXA stellt das zur Zeit am weitesten verbreitete osteodensitometrische Verfahren dar, das die Knochendichtebestimmung an der Lendenwirbelsäule und am proximalen Femur, d.h. an den primären Lokalisationen osteoporosebedingter Frakturen, ermöglicht [32, 121].

Die DXA-Methode an der Wirbelsäule kann bei Vorhandensein von degenerativen Veränderungen oder einer Aortenverkalkung zu falsch hohen Werten führen. Die Messung am Schenkelhals ergibt durch einen höheren Fettanteil eine geringere Präzision [120]. Weitere Nachteile sind die hohen Anschaffungskosten der Geräte und die Planarität des Messverfahrens, da ein Integralwert zwischen kortikalem und spongiösem Knochen und keine physikalische Dichte gemessen wird. Vorteile der DXA sind die internationale Standardisierung, das Vorhandensein von Phantomen zur Kalibrierung von Geräten unterschiedlicher Hersteller Erfahrung in Therapiestudien, geringe Strahlenbelastung, kurze Messdauer, schmerzlose Messung sowie eine weite Verbreitung von Geräten.

Die Projektionsradiographie und die DXA haben zur Beurteilung der Mikrostruktur des trabekulären Knochens eine geringe Bedeutung. Obwohl das konventionelle Röntgen eine hohe Ortsauflösung besitzt, stellen Summationseffekte bei beiden Methoden einen wesentlichen Nachteil gegenüber tomographischen Verfahren dar.

Um die trabekuläre Mikroarchitektur des Knochens zu beurteilen, sind tomographische Verfahren notwendig, die aber eine geringere Ortsauflösung aufweisen.

Ein weiteres Ergebnis der Studie ist die Tatsache, dass alle morphologischen Strukturparameter und die Knochenmineraldichte keine signifikante Korrelation in bezug auf die Anzahl der Monate nach Nierentransplantation zeigen. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Parker et al. [98] überein, der keine signifikanten Korrelationen zwischen den Jahren nach Nierentransplantation

und der Knochenmineraldichte der Wirbelsäule, des Oberschenkelhalses und des distalen Radius mittels DXA fand [98].

### **5.3.2 Quantitative Computertomographie (QCT)**

Die QCT stellt neben der DXA ein etabliertes, tomographisches Verfahren zur Messung der volumetrischen Knochendichte am trabekulären und kortikalen Knochen an der Wirbelsäule dar [3, 31, 32, 35, 36, 56, 63, 104, 120, 121]. Die Vorteile der QCT sind u.a. die zunehmende Standardisierung der Untersuchungsmodalität und der digitale Datensatz. Als Nachteil weist die QCT eine höhere Strahlenbelastung als die DXA auf.

Die Studie zeigt signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit Frakturen und ohne Frakturen in bezug auf die lumbale Knochenmineraldichte (QCT), während die Knochendichtemessungen am proximalen Femur (DXA) keine signifikanten Unterschiede aufweisen.

#### **5.4 Bildnachbearbeitung und Texturanalyseverfahren**

Um die Texturanalyse der trabekulären Struktur zu optimieren, schließt sich an die Bildgebung eine Bildnachbearbeitung an. Die produzierten Bilder können in einer Grauwertabstufung zusammengefasst werden. Die Bildnachbearbeitung sieht durch verschiedene Schwellenwerttechniken (Thresholding) eine Binärisierung (Reduzierung der Information auf weiße und schwarze Pixel) der Aufnahmen vor.

In dieser Arbeit wird die von Majumdar et al. [78] für die Analyse von MRT-Aufnahmen entwickelte dual-threshold-Methode verwendet (s. 1.4.5).

Die Schwellenwertbestimmung sollte eine hohe Reproduzierbarkeit und Genauigkeit beinhalten, um eine Standardisierung gewährleisten zu können. Zur Verbesserung dieser Forderungen würden sich Kalibrierungsphantome ähnlich wie bei der QCT anbieten. Da jedoch mit der MRT-Technik Signalintensitäten anstelle von Dichtewerten gemessen werden, können die Kalibrierungsphantome aus der Computertomographie nicht direkt auf die Magnetresonanztomographie übertragen werden. Neue Verfahren sind in Entwicklung.

### **5.5 Vergleich der Methoden in der Osteoporosediagnostik**

Die Identifizierung der nierentransplantierten Patienten, welche ein höheres Risiko für osteoporotische Frakturen haben und das Monitoring der Medikamenten-induzierten Veränderungen der Knochenstruktur sind wichtig, um osteoporotischen Frakturen vorzubeugen und eine adäquate Behandlung zu ermöglichen [105]. Grotz et al. [42, 43] zeigten in einer Studie, dass Bisphosphonate die Frakturraten erniedrigen können und so die Morbidität der Patienten nach Nierentransplantation reduzieren. Es gibt eine Reihe von Nebenwirkungen einschließlich der Verschlimmerung des Hyperparathyreoidismus. Renal auszuscheidende Bisphosphonate sollten bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht eingesetzt werden. Um die Therapie zu optimieren, ist es daher sinnvoll, vor allem Patienten mit einem höheren Frakturrisiko zu behandeln.

Bisher ist es noch nicht möglich, anhand von individuellen Knochenmineraldichtemessungen bei Patienten mit und ohne Frakturen, zuverlässig deren Frakturrisiko vorherzusagen [37, 98]. In den oben genannten Studien wurden zusätzlich biochemische Parameter des Knochenmetabolismus analysiert. Es wurden hierbei keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen Patienten mit Frakturen und Patienten ohne Frakturen gefunden.

Folglich scheint die Entwicklung neuer Techniken zur Abschätzung des Frakturrisikos und zur Beurteilung des Knochenmasseverlustes bedeutsam; eine dieser Techniken stellt die nicht-invasive Analyse der trabekulären Knochenstruktur dar.

Gegenwärtig sind nicht-invasive Techniken zur Beurteilung der trabekulären Knochenstruktur weniger entwickelt als Techniken zur Messung der Knochenmineraldichte, welche momentan den Goldstandard in der Osteoporosediagnostik darstellen.

## 5.6 *Klinische Wertigkeit, neue Entwicklungen*

Im Bereich der Computertomographie werden Schritte in Richtung Entwicklung von hochauflösenden Mikro-CT-Geräten gemacht, die sich auf die Untersuchung des peripheren Extremitätenskeletts beschränken [22, 86]. Da die Kosten für solche Anlagen sehr hoch ausfallen, sind Mikro-CT-Geräte im klinischen Alltag nicht rentabel und deshalb momentan nur zu Forschungszwecken im Einsatz.

Das Ziel zukünftiger Forschung sollte die Verbesserung der räumlichen Auflösung und folglich die Darstellung der trabekulären Knochenstruktur sein. Dies könnte durch Verbesserung der Bildparameter und des Spulendesigns erreicht werden.

Fortschrittliche Arbeit beinhaltet auch den Einsatz von 3D-Strukturanalysetechniken an Stelle von 2D-Techniken, welche die Beurteilung von Knochenstärke und Frakturstatus verbessern sollen. Osteoporotische Frakturen stellen einen der Hauptfaktoren von Arbeitsunfähigkeit und somit auch gesundheitsökonomische Kosten in vielen Regionen der Welt dar [13]. Volkswirtschaftlich günstiger ist es daher, Präventionsstrategien zu entwerfen, um manifeste Osteoporosen zu verhindern und früher diagnostisch zu erkennen [13]. Diese Studie versteht sich als kleiner Baustein auf einem langen Weg zur Etablierung der Magnetresonanztomographie als strahlungsfreies Verfahren in die Osteoporosediagnostik. Eine Vielzahl an Studien zeigt den Einfluss der trabekulären Knochenstruktur als weiteres Kriterium neben der Knochenmasse in der Osteoporosediagnostik [54, 55, 66, 68, 70, 71, 72, 73, 78, 81, 112, 115]. Mit Hilfe von Schnittbildverfahren wie der MRT oder der CT kann die dreidimensionale Knochenarchitektur bestimmt und Texturparameter analysiert werden. Einschränkungen bei der MRT sind unter anderem die Untersuchung nur am peripheren Skelett (Calcaneus, Radius und Femur) unter Ausschluss der Wirbelsäule und die hohen Kosten in der klinischen Routine. Es ist jedoch anzumerken, dass mit der MRT erstmals ein Untersuchungsverfahren vorhanden ist, dass eine histomorphometrische Analyse des Knochens *in vivo* zulässt. Damit besteht die Möglichkeit den Einfluss neuer Medikamente in der Osteoporosetherapie in bezug auf die Knochenstruktur zu untersuchen.

Momentan dominiert das Knochendichtemessungsverfahren auf dem Gebiet der Patientenstudien.

Die medikamentöse Veränderung der trabekulären Knochenstruktur kann mit Hilfe der Knochendichtemessung nicht vollständig nachgewiesen werden, dennoch ist die Analyse dieser Vorgänge für das Verständnis der Pathophysiologie der Osteoporose wichtig.

Ziel der vorgelegten Arbeit ist, mit einer hochauflösenden MRT-Bildgebung die trabekuläre Knochenstruktur des Calcaneus bei Patienten vor und nach Nierentransplantation zu analysieren und die Knochendichte der Patienten zu messen, um den osteoporotischen Frakturstatus vorhersagen zu können.

Aus dieser Arbeit ergeben sich folgende Schlussfolgerungen: Aufgrund der eigenen Ergebnisse und der Befunde aus der Literatur ist für die Diagnostik der Osteoporose sowohl die Knochendichtemessung als auch die Analyse der trabekulären Knochenstruktur z.B. des Calcaneus mit Hilfe von HR-MRT-Bildern unbedingt erforderlich. Dies gilt auch für die Vorhersage von Frakturen bei Patienten vor und nach Nierentransplantation. Der bisherige „Goldstandard“ Knochendichtemessung ist für die Osteoporosedagnostik nicht ausreichend.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] Adams JE (1997) Single and dual energy x-ray absorptiometry. Eur. Radiol. 7 (Suppl.2), S 20-S.31
- [2] Amling M, Herden S, Pösl M, Hahn M, Ritzel H, Delling G (1996) Heterogeneity of the skeleton: Comparison of the Trabecular Microarchitecture of the spine, the iliac crest, the femur, and the Calcaneus. J Bone Miner Res 11:36-44
- [3] Augat P, Genant HK (1998) Quantitative Bone mineral assessment at the forearm: a review. Osteoporos Int 8:299-310
- [4] Beuf O, Newitt DC, Moskilde L, Majumdar S (2001) Trabecular structure assessment in lumbar vertebrae specimens using quantitative magnetic resonance imaging and relationship with mechanical competence. J Bone Miner Res 16(8):1511-9
- [5] Bolten W (2001) Behandlung postmenopausaler Osteoporosen. Der Bay. Int. 21 (7): 418-424
- [6] Bröll H, Peichl P (2001) Osteoporose des Mannes. Der Bay Int 21 (7):402-407
- [7] Buchholz J, Meisinger E (1998) Renale Osteopathie: Diagnostik und Therapie. Dialyse aktuell 4:18-21
- [8] Buckland-Wright J, Lynch J, Rymer J, Fogelman I (1994) Fractal signature analysis of macroradiographs measures trabecular organization in lumbar vertebrae of postmenopausal women. Calcif Tissue Int 54:106-112

- 
- [9] Buitrago-Téllez C H, Bonnaire F, Schulze C, Gufler H, Hönniger A, Kuner E, Langer M (1997) Quantitative CT des proximalen Femurs. Fortschr. Röntgenstr.167, 6:627-632
- [10] Caligiuri P, Giger M, Favus M, Jia H, Doi K, Dixon L (1993) Computerized radiographic analysis of osteoporosis: preliminary evaluation. Radiology 186:471-474
- [11] Chevalier F, Laval-Jeantet A, Laval-Jeantet M, Bergot C (1992) CT image analysis of the vertebral trabecular network in vivo. Calcif Tissue Int 51:8-13
- [12] Coen G, Mazzaferro S (1994) Bone metabolism and its assessment in renal failure. Nephron 67:383-401
- [13] Cummings SR, Melton LJ (2002) Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet 359:1761-67
- [14] Dalstra M, Huiskes A, Odgaard E (1993) Mechanical and textural properties of pelvic trabecular bone. J Biomech 27:375-389
- [15] Darby AJ, Meunier PJ (1981) Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in idiopathic osteoporosis. Calcif Tissue Int 33:199-204
- [16] Dellling G (1989) Neuere Vorstellungen zu Bau und Struktur der menschlichen Spongiosa – Ergebnisse einer kombinierten zwei- und dreidimensionalen Analyse. Z Ges Inn Med 44: 536-540
- [17] Dellling G, Hahn M, Vogel M (1993) Pathophysiologie der Osteoporose. Radiologe 33:433-438

- 
- [18] Delmas PD (2001) Osteoporosis in patients with organ transplants: a neglected problem. *The Lancet* 357(2):325-326
- [19] DeLong E, DeLong D, Clarke-Pearson D (1988) Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristics curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 44:837-845
- [20] Dören, M (2001) Hormonersatztherapie und SERMs. *Der Internist* (9):15-17
- [21] Eidner T, Oelzner P, Hein G, Lehmann G (2001) Glukokortikoidinduzierte Osteoporose. *Der Bay.Int.* 21(7):390-401
- [22] Engelke K, Graeff W, Meiss L, Hahn M, Delling G (1993) High spatial resolution imaging of bone mineral using computed microtomography. *Invest Radiol* 28 (4):341-349
- [23] Engelke K, Klifa C, Glüer C-C, Genant HK (1994) Strukturanalyse von trabekulärem Knochengeflecht. *Zentralblatt Radiologie* 150:317-318
- [24] Engelke K, Karolczak M, Seibert U, Schaller S, Kalendar W (1999) Mikro-CT. *Radiologie* 39:203-212
- [25] Felsenberg D, Gowin W (1999) Knochendichtemessung mit Zwei-Spektren-Methoden. *Radiologie* 39:186-193
- [26] Felsenberg D (2001) Überlegungen zur Epidemiologie der Osteoporose. *Internist* (9):4-5
- [27] Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC (1993) Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* (8):1137-1148

- 
- [28] Genant HK, Majumdar S (1997) High-resolution magnetic resonance imaging of trabecular bone structure. *Osteoporosis International* 7 (Suppl. 3):135-139
- [29] Glüer CC, Wu CY, Jergas M, Goldstein SA, Genant HK (1994) Three Quantitative ultrasound parameters reflect bone structure. *Calcif Tissue Int* 55:46-52
- [30] Glüer CC, Barkmann R, Heller M (1999) Quantitativer Ultraschall. *Radiologe* 39:213-221
- [31] Glüer CC (2000) The use of bone densitometry in clinical practice. *Baillière's clinical endocrinology and metabolism* 14(2):195-211
- [32] Glüer CC, Barkmann R (2001) Aktuelle Kontroversen in der Osteoporosediagnostik. *Internist* (9):6-10
- [33] Grampp S, Majumdar S, Jergas M, Newitt D, Lang P, Genant HK (1996) Distal Radius: In Vivo Assessment with Quantative MR Imaging, Peripheral Quantative CT, and Dual X-ray Absorptiometry. *Radiology* 198: 213-218
- [34] Grampp S, Steiner E, Imhof H (1997) Radiological diagnosis of osteoporosis. *Eur. Radiol.* 7 (Suppl.2):11-19
- [35] Grampp S, Henk CB, Imhof H (1999) Die klinische Anwendung der Densitometrie. *Radiologe* 39 : 222-227

- 
- [36] Groll O, Lochmüller EM, Bachmeier M, Willnecker J, Echstein F (1999) Precision and intersite correlation of bone densitometry at the radius, tibia and femur with peripheral quantitative CT. *Skeletal Radiol* 28: 696-702
- [37] Grotz W, Mundinger F, Gugel B, Exner V, Kirste G, Schollmeyer P (1994) Bone fracture and osteodensitometry with dual energy x-ray absorptiometry in kidney transplant patients. *Transplantation* 58:912-915
- [38] Grotz W, Mundinger A, Gugel B, Exner V, Reichelt A, Schollmeyer P (1994) Missing Impact of Cyclosporine on Osteoporosis in Renal Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings* 26 (5):2652-2653
- [39] Grotz W, Mundinger A, Gugel B, Exner V, Kirste G, Schollmeyer P (1995) Bone Mineral Density after Kidney Transplantation. *Transplantation* 59: 982-985
- [40] Grotz W, Mundinger F, Rasenack J, Speidel L, Olschewski M, Exner V, Schollmeyer P (1995) Bone loss after kidney transplantation: a longitudinal study in 115 graft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 10: 2096-2100
- [41] Grotz W, Mundinger F, Müller C, Rasenack J, Schulte-Monting J, Langer M, Schollmeyer P (1997) Trabecular Bone architecture in female allograft recipients – assessed by computed tomography. *Nephrol Dial Transplant* 12:564-569
- [42] Grotz W, Rump L, Niessen A, Schmidt-Gayr H, Reichelt A, Kirste G, Olschewski M, Schollmeyer P (1998) Treatment of osteopenia and osteoporosis after kidney transplantation. *Transplantation* 66:1004-1008

- [43] Grotz W, Rump L, Niessen A, Schmidt-Gayr H, Schollmeyer P (1998) Treatment of bone pain after kidney transplantation. *Transplantation Proceedings* 30:2114-2116
- [44] Hahn M, Vogel M, Amling M, Grote HJ, Pösl M, Werner M, Delling G (1994) Mikrokallusformationen der Spongiosa. *Pathologie* 15: 297-302
- [45] Hipp JA, Jansujwicz A, Simmons CA, Snyder BD (1996) Trabecular Bone Morphology from Micro-Magnetic Resonance Imaging. *J Bone Miner Res.* 11:286-292
- [46] Ito M, Ohki M, Hayashi K, Yamada M, Uetani M, Nakamura T(1995) Trabecular texture analysis of ct images in the relationship with spinal fracture. *Radiology* 194, 55-59
- [47] Jergas M, Genant HK (1993) Current methods and recent advances in the diagnosis of osteoporosis. *Arthritis Rheum* 36:1649-1662
- [48] Jergas M, Schmid G (1999) Konventionelle Radiologie der Osteoporose und Absorptiometrie. *Der Radiologe* 39:174-185
- [49] Jiang C, Giger ML, Chinander MR, Martell JM, Kwak S, Favus MJ (1999) Characterization of bone quality using computer-extracted radiographic features. *Medical Phys* 26:872-878
- [50] Julian B, Laskow D, Dubovsky E, Curtis j, Quarles L (1991) Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 325:544-550

- [51] Kalendar W, Felsenberg D, Louis O, Lopez P, Klotz E, Osteaux M, Fraga J (1989) Reference values for trabecular and cortical vertebral bone density in single and dual-energy quantitative computed tomography. *Eur J Radiol* 9:75-80
- [52] Kleerekoper J, Villanueva A, Stanciu J (1985) The role of three-dimensional trabecular microstructure in the pathogenesis of vertebral compression fractures. *Calcif Tissue Int* 37:594-597
- [53] Kosch M, Hausberg M, Link T, Kemkes M, Barenbrock M, Dietl KH, Matzkies F, Rahn KH, Kisters K (2000) Measurement of skeletal status after renal transplantation by quantitative ultrasound. *Clinical Nephrology* 54:15-21
- [54] Kühn B, Stampa B, Heller M, Glüer CC (1997) Hochauflösende Darstellung und Quantifizierung der trabekulären Knochenstruktur der Fingerphalangen mit der Magnetresonanztomographie. *Z Med Phys* 7:162-168
- [55] Laib A, Newitt DC, Lu Y, Majumdar S (2002) New model-independent measures of trabecular bone structure applied to in vivo high-resolution MR images. *Osteoporos Int* 13:130-136
- [56] Lang F, Augat P, Lane N, Genant HK (1998) Trochanteric hip fracture: strong association with spinal trabecular bone mineral density measured with quantitative ct. *Radiology* 209:525-530
- [57] Laugier P, Giat P, Berger G (1994) Broadband ultrasonic attenuation imaging: a new imaging technique of the os calcis. *Calcif Tissue Int* 54:83-86

- [58] Lee AH, Mull RL, Keenan GF, Callegari PE, Dalinka MK, Eisen HJ, Mancini DM, DiSesa VJ, Attie MF (1994) Osteoporosis and bone morbidity in cardiac transplant patients. *Am J Med* 96:35-41
- [59] Lehmann R, Allolio B (1998) Osteoporose-Therapie. *Der Internist* 39:1253-1263
- [60] Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P, Ritschel D, Conradt C, Klose C, Otto G, Lange R, Theilmann L, Zimmermann R, Pritsch M, Ziegler R (2001) Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. *Lancet* 357:342-347
- [61] Lespessailles E, Jullien A, Eynard E, Harba R, Jacquet G, Ildefonse JP, Ohley W, Benhamou CL (1998) Biomechanical properties of human calcanei: relationships with bone density and fractal evaluation of bone microarchitecture. *J Biomechanics* 31:817-824
- [62] Lin JC, Amling M, Newitt DC, Selby K, Srivastav SK, Delling G, Genant HK, Majumdar S (1998) Heterogeneity of trabecular bone structure in the calcaneus using magnetic resonance imaging. *Osteoporos Int* 8:16-24
- [63] Lin JC, Grampp S, Link T, Kothari M, Newitt DC, Felsenberg D, Majumdar S (1999) Fractal analysis of proximal femur radiographs: correlation with biomechanical properties and bone mineral density. *Osteoporos Int* 9:516-524
- [64] Link TM, Lin JC, Meier N, Waldt S, Majumdar S (1998) Computergestützte Strukturanalyse des trabekulären Knochens in der Osteoporosedagnostik. *Der Radiologe* 38: 853-859

- [65] Link TM, Majumdar S, Augat P, Lin JC, Newitt D, Lane NE, Genant HK (1998) Proximal Femur: Assessment for Osteoporosis with T2\* Decay Characteristics At MR Imaging. *Radiology* 209:531-536
- [66] Link TM, Majumdar S, Augat P, Lin JC, Newitt D, Lu Y, Lane NE, Genant HK (1998) In vivo high resolution mri of the calcaneus in trabecular structure in osteoporosis patients. *J Bone Miner Res* 13:1175-1182
- [67] Link TM, Majumdar S, Lin JC, Augat P, Gould RG, Newitt D, Ouyang X, Lang TF, Mathur A, Genant HK (1998) Assessment of trabecular structure using high resolution CT Images and textures analysis. *J Comput Assist Tomogr* 22:15-24
- [68] Link TM, Majumdar S, Lin JC, Newitt D, Augat P, Ouyang X, Mathur A, Genant HK (1998) A comparative study of trabecular bone properties in the spine and femur using high resolution MRI and CT. *J Bone Miner Res* 13:122-132
- [69] Link TM, Majumdar S, Grampp S, Guglielmi G, van Kuijk C, Imhof H, Glüer CC, Adams JE (1999) Imaging of trabecular bone structure in osteoporosis. *Eur Radiol* 9:1781-1788
- [70] Link TM, Lotter A, Beyer F, Christiansen S, Newitt D, Lu Y, Schmid C, Majumdar S (2000) Changes in calcaneal trabecular bone structure after heart transplantation: a magnetic resonance imaging study. *Radiology* 217:855-862
- [71] Link TM, Saborowski O, Kisters K, Kempkes M, Kosch M, Newitt D, Lu Y, Waldt S und Majumdar S (2002) Changes in calcaneal trabecular bone structure assessed with high-resolution MR imaging in patients with kidney transplantation. *Osteoporos Int* 13:119-129

- [72] Link TM, Vieth V, Matheis J, Newitt D, Rummeny EJ, Majumdar S (2002) Bone structure of the distal radius and the calcaneus vs BMD of the spine and proximal femur in the prediction of osteoporotic spine fractures. *Eur Radiol* 12:401-408
- [73] Link TM, Vieth V, Langenberg R, Meier N, Lotter A, Newitt D, Majumdar S (2002) Structure analysis of high resolution magnetic resonance imaging of the proximal femur: in vitro correlation with biomechanical strength and BMD. *Calcif Tissue Int* 10
- [74] Machann J, Schnatterbeck P, Raible A, Lutz O, Claussen CD, Schick F (2000) Magnetic resonance osteodensitometry in human heel bones: Correlation with quantitative computed tomography using different measuring Parameters. *Invest Radiol* 35:393-400
- [75] Majumdar S, Genant HK (1995) A review of the recent advances in magnetic resonance imaging in the assessment of osteoporosis. *Osteoporos Int*
- [76] Majumdar S, Genant HK (1995) Magnetic resonance imaging in osteoporosis. *Eur J Radiol* 20:193-197
- [77] Majumdar S, Newitt D, Jergas M, Gies A, Chiu E, Osman D, Keltner J, Keyak J, Genant HK (1995) Evaluation of technical factors affecting the quantification of trabecular bone structure using magnetic resonance imaging. *Bone* 17:417-430

- [78] Majumdar S, Genant HK, Grampp S, Newitt DC, Truong VH, Lin JC, Mathur A (1997) Correlation of trabecular bone structure with age, bone mineral density, and osteoporotic status: in vivo studies in the distal radius using high resolution magnetic resonance imaging. *J Bone Miner Res* 12:111-118
- [79] Majumdar S (1998) A review of magnetic resonance (MR) imaging of trabecular bone micro-architecture: contribution to the prediction of biomechanical properties and fracture prevalence. *Technol and Health Care* 6:321-327
- [80] Majumdar S, Kothari M, Augat P, Newitt DC, Link TM, Lin JC, Lang T, Lu Y, Genant HK (1998) High-resolution magnetic resonance imaging: three-dimensional trabecular bone architecture and biomechanical properties. *Bone* 22:445-454
- [81] Majumdar S, Link TM, Augat P, Lin JC, Newitt D, Lane NE, Genant HK (1999) Trabecular bone architecture in the distal radius using MR imaging in subjects with fractures of the proximal femur. *Osteoporos Int* 10:231-239
- [82] Mehl B, Dellling G, Schlindwein I, Heilmann P, Voia C, Ziegler R, Nawroth P, Kasperk C (2002) Korrelieren biochemische Knochenstoffwechselfmarker mit einer histologisch gesicherten High- bzw. Low-Turnover-Osteoporose ? *Med Klin* 97:588-594
- [83] Metz C (1978) Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med* 8:283-298
- [84] Moskilde L (1993) Vertebral fracture and strength in vivo and in vitro. *Calcif Tissue Int* 53:121-126

- [85] Moskilde L (1998) The effect of modelling and remodelling on human vertebral body architecture. *Technol Health Care* 6:287-297
- [86] Müller R, Hahn M, Vogel M, Delling G, Rügsegger P (1996) Morphometric analysis of noninvasively assessed bone biopsies: comparison of high-resolution computed tomography and histologic sections. *Bone* 18:215-220
- [87] Mundiger A, Wiesmeier B, Dinkel E, Helwig A, Beck A, Schulte Moenting J (1993) Quantitative image analysis of vertebral body architecture – improved Diagnosis in osteoporosis based on high-resolution computed tomography. *Br J Radiol* 66: 209-13
- [88] Nelson D.A., Molloy R., Kleerekoper M (1998) Prevalence of Osteoporosis in woman referred for bone density testing. *J Clin Densitometry* 1:5-11
- [89] Odgaard A, Kabel J, van Rietbergen B, Dalstra M, Huiskes R (1997) Fabric and elastic principal directions of cancellous bone are closely related. *J Biomechanics* 30:487-495
- [90] Oestmann JW, Galanski M (1989) ROC: Methodik zum Vergleich der diagnostischen Leistung bilgebender Verfahren. *Fortschr. Röntgenstr.* 151,6:627-632
- [91] Ouyang X, Selby K, Lang P, Majumdar S, Genant HK (1997) High resolution MR imaging of the calcaneus: age-related changes in trabecular structure and comparison with dual x-ray absorptiometry measurements. *Calcif Tissue Int* 60:139-147

- 
- [92] Parfitt AM, Matthews CHE, Villanueva AR, Kleerekoper M (1983) Relationships between surface, volume, thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis. *J Clin Invest* 72 1396-1409
- [93] Parfitt A (1984) Age-related structural changes in trabecular and cortical bone: cellular mechanism and biomechanical consequences. *Calcif Tissue Int* 36:123-128
- [94] Parfitt AM (1987) Trabecular bone architecture in the pathogenesis and prevention of fracture. *Am J Med* 82:68-72
- [95] Parfitt M, Drezner M, Glorieux F, Kanis J, Malluche H, Meunier P, Ott S, Recker R (1987) Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols and units. Report of the ASBMR histomorphometry nomenclature committee. *J Bone Miner Res* 2:595-610
- [96] Parfitt AM (1988) Bone histomorphometry: proposed system for standardization of nomenclature, symbols, and units. *Calcif Tissue Int* 42:284-286
- [97] Parfitt A (1998) A structural approach to renal bone disease. *J Bone Miner Res* 13:1213-1218
- [98] Parker C, Freemont A, Blackwell P, Grainge M, Hosking D (1999) Cross-sectional analysis of renal transplantation osteoporosis. *J Bone Miner Res* 14:1943-1951

- 
- [99] Peretz A, de Maertelaer V, Moris M, Wouters M, Bergmann P (1999) Evaluation of quantitative ultrasound and dual x-ray absorptiometry measurements in women with and without fractures. *J Clin Densitometry* 2:127-133
- [100] Peyrin F, Salome M, Cloetens P, Laval-Jeantet AM, Ritman E, Rügsegger P (1998) Micro-CT examinations of trabecular bone samples at different resolutions:14, 7 and 2 micron level. *Technol and Health Care* 6:391-401
- [101] Pfeifer M, Pollähne W, Begerow B, Minne HW (2001) Prävention durch Ernährung und Mobilisierung. *Internist* 9:18-19
- [102] Pietschmann P, Peterlik M (1999) Pathophysiologie und Therapie der Osteoporose. *Radiologe* 39:228 –234
- [103] Piraino B, Chen T, Cooperstein L, Segre G, Puschett J (1988) Fractures and vertebral bone mineral density in patients with renal osteodystrophy. *Clinical Nephrology* 30:57-63
- [104] Prevrhal S, Genant HK (1999) Quantitative Computertomographie. *Radiologe* 39:194-202
- [105] Rodino M, Shane E (1998) Osteoporosis after organ transplantation. *Am J Med* 104:459-469
- [106] Schulte HM (1997) Osteoporose: Diagnose, Therapie und Prophylaxe. *Gynäkologe* 30:352-356
- [107] Schulz W (1999) Renale Osteopathie. *Der Internist* 40:70-82

- 
- [108] Seibel MJ (2001) Evaluation des osteoporotischen Frakturrisikos. Deutsches Ärzteblatt Jg.98, Heft 25:11-19
- [109] Seibel MJ (2001) Laborchemische Diagnostik und Differentialdiagnostik der Osteoporose. Der Internist 9:11-14
- [110] Shane E, Rivas M, Staron R, Silverberg S, Seibel M, Kuiper J, Mancini D, Adesso V, Michler R, Factor-Litvak P (1996) Fracture after cardiac transplantation: a prospective longitudinal study. J Clinical endocrinology and metabolism 81:1740-1746
- [111] Talalaj M, Gradowska L, Marcinowska-Suchowierska E, Durlík M, Gaciong Z, Lao M (1996) Efficiency of preventive treatment of glucocorticoid induced osteoporosis with 25-hydroxyvitamin D3 and calcium in kidney transplant patients. Transplantation Proceedings 28:3485-3487
- [112] Vieth V, Link TM, Lotter A, Persigehl T, Newitt D, Heindel W, Majumdar S (2001) Does the trabecular bone structure depicted by high-resolution MRI of the calcaneus reflect the true bone structure ? Invest Radiol 36:210-217
- [113] Wachter N J, Augat P, Mentzel M, Sarkar M R , Krischak G D, Kinzl L, Claes L E (2001) Predictive Value of Bone Mineral Density and Morphology determined by peripheral quantitative computed tomography for cancellous bone strength of the proximal femur. Bone 28:133-139

- [114] Waldt S, Meier N, Lenzen H, Fiebich M, Rummeny E J, Link TM (1999) Strukturanalyse hochauflösender Computertomogramme als ergänzendes Verfahren in der Osteoporosediagnostik: *In-vitro*-Untersuchungen an Wirbelsäulensegmenten. Fortschr. Röntgenstr. 171:136-142
- [115] Wehrli F, Ford J, Haddad J (1995) Osteoporosis: clinical assessment with quantitative MR imaging in diagnosis. Radiology 196:631-641
- [116] Wehrli FW, Hwang SN, Ma J, Song HK, Ford JC, Haddad JG (1998) Cancellous bone volume and structure in the forearm: noninvasive assessment with MR microimaging and image processing. Radiology 206:347-357
- [117] Wehrli FW, Hopkins JA, Hwang SN, Song HK, Snyder PJ, Haddad JG (2000) Cross-sectional study of osteopenia with quantitative MR imaging and bone densitometry. Radiology 217:527-538
- [118] Wendt B, Cornelius A, Otto R (1996) Osteoporosediagnostik mit Ultraschalldensitometrie am Kalkaneus. Der Radiologe 36: 58-63
- [119] WHO. (1994) Technical report: assessment of fracture risk and its applikation to screening for postmenopausal osteoporosis: a report of a WHO study group. Wealth Health Organisation: Series 843
- [120] Wüster C, Engels K (1998) Meßwertinterpretation in der Osteodensitometrie. Deutsches Ärzteblatt 95: C-1817-1821 {Heft 41}
- [121] Wüster C, Pourfard J, Lüttje D, Kneer W, Hadji P (2001) Osteodensitometrie: der Schlüssel zum Erfolg gegen Osteoporose ? Der Bay. Int. 21:408-417

- [122] Wüster C (2002) Osteopathien bei anderen Erkrankungen. In: Berger M, Domschke W, Hohenberger W, Meinertz T, Possinger K, Reinhardt D (Hrsg) Therapie-Handbuch. München Jena Urban & Fischer
- [123] Ziegler R, Kasperk C (1998) Glucocorticoid-induced osteoporosis: prevention and treatment. *Steroids* 63:344-348

## 7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BMD	Knochenmineraldichte
BV/TV	Bone Volume / Tissue Volume
CT	Computertomographie
DEQCT	Dual Energy Quantitative Computertomography
DIMA	Direktradiographische Vergrößerungsaufnahmen
DXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry
FOV	Field Of View
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HR-CT	Hochauflösende Computertomographie
HR-MRT	Hochauflösende Magnetresonanztomographie
LWK	Lendenwirbelkörper
MRT	Magnetresonanztomographie
QCT	Quantitative Computertomographie
QUS	Quantitativer Ultraschall
ROC	Receiver Operating Characteristics
ROI	Region Of Interest
SEQCT	Single Energy Quantitative Computertomography
SXA	Single Energy X-Ray Absorptiometry
Tab.	Tabelle

**Patientenfragebogen**

Name:

Alter:

**Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!**

Da unser Wissen über die Entstehung der Osteoporose – Knochenentkalkung – immer noch lückenhaft ist, bitten wir Sie um die Beantwortung der folgenden Fragen.

**1) Ist einer Ihrer Familienangehörigen an einer Knochenentkalkung – Osteoporose - erkrankt ?**

*ja* ( ) *nein* ( )

An welchen Körperregionen traten bei Ihren Verwandten nicht-unfallbedingte Knochenbrüche nach dem 50. Lebensjahr auf ?

Wirbelsäule

( )

Unterarm

( )

Hüfte

( )

Andere Körperregion:

.....

**2) Ist bei Ihnen die Diagnose Osteoporose gestellt worden ?**

*ja* ( ) *nein* ( )

**3) An welchen Körperregionen traten bei Ihnen nicht-unfallbedingte Knochenbrüche nach dem 50. Lebensjahr auf und wann traten diese auf ?**

Wirbelsäule

( ) Datum .....

Unterarm

( ) Datum .....

Hüfte

( ) Datum .....

Andere Körperregion:

.....

Traten unfallbedingte Knochenbrüche auf?

*ja* ( ) *nein* ( )

In welchem Jahr ?

.....

Waren Sie beteiligt als Autofahrer/Beifahrer

( )

Radfahrer

( )

Fussgänger

( )

häuslicher Unfall

( )

Arbeitsunfall

( )

Sportunfall

( )

**Fragen 4-6 nur für Patientinnen**

**4) Wie alt waren Sie zum Zeitpunkt Ihrer ersten Regelblutung ?**

.....

Wie viele Kinder haben Sie geboren ?

.....

Haben Sie gestillt ?

*ja* ( ) *nein* ( )

Haben Sie Antibabypillen eingenommen?

*ja* ( ) *nein* ( )

Wieviele Jahre ungefähr?

Ist ihre Regelblutung jemals länger als ein Jahr ausgeblieben (Schwangerschaften ausgenommen) ?.....

*ja* ( ) *nein* ( )

Wie lange ?

.....

Wie alt waren Sie zum Zeitpunkt Ihrer letzten Regelblutung ?

.....

Falls Ihre Gebärmutter entfernt wurde; wie alt waren Sie zu dieser Zeit ? .....

**5) Nehmen Sie Östrogenpräparate (Eierstockhormone in Tabletten-, Pflaster-, Zäpfchen- oder Spritzenform) ein ?**

ja ( )      nein ( )

**Wieviele Jahre insgesamt ?** .....

**Können Sie die Namen der einzelnen Präparate angeben ?**

Zur Hilfestellung eine Auswahl (meistens Tabletten):

Cyclo-Menorette	( )	Cyclo-Östrogynal	( )
Cyclo-Progynova	( )	Estraderm TTS (Pflaster)	( )
Estrifam	( )	Gynodian-Depot (Spritze)	( )
Klimonorm	( )	Kliogest	( )
Oestrofeminal	( )	Ovestin (Tabletten/Dragees)	( )
Progynova (mite)	( )	Presomen (comp.)	( )
Trisequens	( )	andere:.....	

**6) Nehmen Sie eventuell ein Östrogen in Kombination mit einem Gelbkörperhormon (Gestagen) ein ?**

Auch hier zur Erleichterung einige häufig verschriebene Arzneimittel:

Androcur	( )	Nicht-hormonale Präparate:
Clinofem	( )	Remifenin (Dragees/Tropfen)
Duphaston	( )	Solcosplen (Dragees/Spritzen)
Gestafortin	( )	sonstige:.....
G-Farlutal	( )	
Orgametril	( )	
Primolut-Nor	( )	
Prothil	( )	
Sovel	( )	
sonstige:.....		

**7) Haben Sie am Knochengestütz wirksame Medikamente eingenommen ?**

Kalzium (Brausetabletten, Trinkampullen oder Spritzen ?)

( ) .....

Flouridtabletten ( z. B. Tridin, Ossiplex ?)

( ) .....

Kalzitinin (z.B. Calci, Calcimonta, Calsynar, Casalm, Cibacalcin, Karil, Ostostabil ?)

( ) .....

Bisphosphate, z.B. Fosamax (Alendronat)

( ) .....

Sonstiges

( ) .....

**8) Rauchen Sie?**

( )

seit wann?

.....

Ex-Raucherin ?

( )

Sind Sie Nicht-Raucherin ?

( )

**9) Betreiben Sie eine/mehrere Sportarten ?**

- Keine überwiegend regelmäßige sportliche Betätigung ( )
- Gelegenheitssport (z.B. Radfahren, Schwimmen, Wandern, Turnverein, Gymnastikgruppe) ( )
- Leistungssport (Wettkampfteilnahme) ( )

**10) Wurde bei Ihnen bereits eine Knochendichtemessung durchgeführt?.....**

*ja* ( )      *nein* ( )

Wann wurde diese durchgeführt?.....

\_\_\_\_\_

Wo wurde diese durchgeführt?.....

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Wie wurde sie durchgeführt?

- mit der Computertomographie?..... ( )  
(lagen Sie in einer Röhre wie bei uns)
- als Knochendichteuntersuchung mit der DEXA?... ( )  
(Arm einer Röntgenröhre fuhr über Sie?)
- als Knochendichteuntersuchung mit der DPA?.... ( )  
(radioaktive Quelle mit Isotop, Durchführung der Untersuchung in der Nuklearmedizin)

**Was war das Ergebnis dieser Untersuchung?**

.....

**11) Haben Sie in den letzten Jahren an Größe abgenommen?.....**

*ja* ( )      *nein* ( )

Wenn ja in welchem Zeitraum?.....

\_\_\_\_\_

**12) Haben Ihre Knochenbeschwerden im Laufe der Jahre eher**

- zugenommen? .....
- abgenommen? .....
- konstant? .....

**13) Hatten Sie Knochenschmerzen, Knochenbeschwerden vor Ihrer ersten Knochendichtemessung?**

.....

**Vielen Dank für Ihre Kooperation !**

Institut für Klinische Radiologie  
(Direktor: Univ.-Prof. W. Heindel)

Priv.-Doz. Dr. med. T.M. Link

Dr. med. Simone Waldt



## 9 Danksagung

Unter der Leitung von Prof. Dr. med. Link ist die Idee dieser Arbeit entstanden. Er hat mich bei der Durchführung der Arbeit stets unterstützt und motiviert. Dr. Link war der Initiator dieser Studie und hat mich immer zuverlässig bei meiner Arbeit unterstützt. Durch seine konstruktiven Hilfen und seine ständige Kooperationsbereitschaft ist das Zustandekommen dieser Arbeit erst möglich geworden.

Danken möchte ich auch Herrn Dipl. Physiker Albrecht Lotter, der mich mit Einsatz und Fachkenntnis aus der Abteilung für medizinische Physik sehr unterstützt hat.

Herrn Prof. Dr. med. Schäfer und Herrn Dr. med. Frye möchte ich für die Unterstützung durch Ihre Kooperation danken, ohne die diese Forschung nicht möglich gewesen wäre.

Herrn Prof. Dr. med. Heindel möchte ich für die Möglichkeit danken, diese Forschungsarbeit an seinem Institut für Klinische Radiologie durchgeführt zu haben.

Ich widme diese Arbeit meinen Eltern und Geschwistern.