

Aus der Arbeitsgruppe Medizinische Physik der Klinik für diagnostische Radiologie
(Direktor: Prof. Dr. med. M. Heller)
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Computertomographische Messung der Veränderungen von
Knochendichte, Knochenstruktur und Knochenstärke am
Schenkelhals unter 2 jähriger Teriparatid (PTH-1,34) Therapie**

Ergebnisse der EUROFORS Studie

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität Kiel

vorgelegt von
Jan Borggreffe
aus Limburg an der Lahn

Kiel (2009)

1. Berichtersteller: Prof. Dr. M. Heller _____

2. Berichtersteller: PD Dr. H. Bolte _____

Tag der mündlichen Prüfung: 14.09.2010 _____

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 14.09.2010 _____

Inhalt

Inhalt.....	1
Glossarium	2
1.) Einleitung.....	- 1 -
2.) Methoden	- 4 -
2.1) Studie und Patientenkollektiv	- 4 -
2.2) QCT Untersuchung	- 10 -
2.2.1) CT – Messungen	- 10 -
2.2.2) Datenverarbeitung.....	- 13 -
2.2.3) Konstanzprüfungen zur Etablierung eines Untersuchungskonzeptes ..	- 18 -
2.2.4) Durchführung der QCT BIT Analyse.....	- 22 -
2.3) Parameter zur Darstellung der Struktur- und Dichteveränderungen	- 24 -
2.5) Statistische Auswertung.....	- 28 -
3.) Ergebnisse	- 29 -
3.1) Prozessoptimierung für die QCTpro BIT Analyse	- 29 -
3.2) Ausgangsdaten bei Basisvisite	- 32 -
3.3) Therapieeffekte.....	- 33 -
3.4) Vergleich der Vorbehandlungs-Subgruppen.....	- 37 -
3.5) Einfluss der Ausgangswerte auf die Größendaten des Therapieeffektes ..	- 39 -
4.) Diskussion	- 43 -
4.1) Diskussion der Methoden	- 43 -
4.2) Diskussion der Therapieeffekte	- 45 -
4.3) Zusammenfassung	- 52 -
5.) Literaturverzeichnis	- 54 -
6.) Danksagung	- 60 -
7.) Lebenslauf.....	- 61 -

Glossarium

aBMD	Flächenbezogener DXA Knochenmineraldichte-Wert (areal BMD)
BMC	Volumen-bezogener Knochenmineralgehalt (Bone Mineral Content)
BMC gesamt	BMC des gesamten Schenkelhalsquerschnittes
BMC kort.	BMC des kortikalen Knochenkompartimentes des Schenkelhalses
BMC trab.	BMC des trabekulären Knochenkompartimentes des Schenkelhalses
BMD	Knochenmineraldichte (engl. Bone Mineral Density)
BR	Knickkoeffizient (engl. Buckling Ratio)
CSA kort.	Querschnittsfläche (engl. Cross Sectional Area) der Kortikalis
CSA gesamt	gesamte Querschnittsfläche
CD	Compact Disc
CT	Computertomographie
DICOM	Format zur Speicherung von Bilddaten (Digital Imaging and Communications in Medicine)
DXA	Zwei-Spektren-Röntgen-Absorptiometrie (Dual Energy X-ray-Absorptiometry)
FSH	Follikel Stimulierendes Hormon
HSA	DXA Hip Strength Analysis, Programm zur geometrischen Vermessung von DXA-Daten
I	Flächenträgheitsmoment (Cross Sectional Moment of Inertia)
inad. pre TX	Mit antiresorptiven Osteoporosemedikamenten vorbehandelte Patienten mit dokumentiertem unzureichendem klinischem Outcome
kV	Kilovolt
LWK	Lendenwirbelkörper
mAs	Milliampere-Sekunde

pre-TX	Mit antiresorptiven Osteoporosemedikamenten vorbehandelte Patienten
pmol	pico-Mol
pQCT	periphere quantitative Computertomographie
PTH	Parathormon
QCT	Quantitative Computertomographie
QS	Qualitätssicherung
ROI	Region Of Interest
SEM	Standardfehler des Mittelwerts
T-Score	Standardabweichung zum Referenzwert einer jungen gesunden Vergleichspopulation
TPTD	Teriparatid, PTH 1-34 (Forsteo®)
Tx-naïve	Patienten ohne vorausgegangene Osteoporosetherapie
vBMD	Volumen-bezogene Knochenmineraldichte (volumetric BMD)
vBMD gesamt	vBMD des gesamten Schenkelhalsquerschnittes
vBMD kort.	vBMD des kortikalen Knochenkompartimentes des Schenkelhalses
vBMD trab.	vBMD des trabekulären Knochenkompartimentes des Schenkelhalses
Vit.D	Vitamin D
VOI	Volume Of Interest
Z_{\max}	maximales Widerstandsmoment
Z_{\min}	minimales Widerstandsmoment, orthogonal zur Achse des maximalen Widerstandsmomentes

1.) Einleitung

Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, welche durch eine niedrige Knochenmasse und eine Störung der Mikroarchitektur des Knochengewebes zu konsekutiv erhöhter Knochenbrüchigkeit und erhöhtem Frakturrisiko führt (1,2). Sie betrifft 30-35% der kaukasischen Frauen über dem 50. Lebensjahr (LJ) und 19% altersentsprechender kaukasischer Männer (3,4). Osteoporose führt bei Frauen zu einem exponentiellen Anstieg der jährlichen Frakturinzidenz von ca. 0,5% im 50. LJ auf ca. 4,5% ab dem 85. LJ (bei Männern: 0,5%/50. LJ; 3%/85. LJ) (5), und darüber zu einer statistischen Reduktion der Lebenserwartung, vor allem in Folge perioperativer Komplikationen oder resultierender Immobilität (6). Die Schenkelhalsfraktur ist neben Frakturen der Wirbelkörper die folgenschwerste Komplikation mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 50% (7). Sie führt bei ca. 25% der Patienten zu weitergehender Pflegebedürftigkeit, sowie deutlicher Einschränkung der Unabhängigkeit und Lebensqualität (8,9). Darüberhinaus haben proximale Femurfrakturen eine sozioökonomischen Bedeutung, durch Folgekosten die in Deutschland jährlich aktuell 2,77 Milliarden Euro betragen (10). Aus diesem Grund sind eine frühzeitige Diagnostik zur Ermittlung von Patienten mit hohem Frakturrisiko und eine adäquate sekundär- und tertiärpräventive Therapie der Osteoporose von großer Bedeutung.

Die Osteoporose-Diagnostik basiert auf der WHO Definition der Osteoporose, die neben Patienten mit klinisch erfassten Osteoporose-bedingten Frakturen, Patienten mit stark reduziertem Knochendichte-Wert (BMD) an Hüfte, Wirbelsäule und/oder Radius dem Krankheitsbild zuordnet. Dabei wird eine, im Vergleich zur mittleren BMD im jungen Erwachsenenalter, um mehr als 2,5 Standardabweichungen reduzierte BMD (T-Score<2,5) als Osteoporose definiert (3). Die Diagnosekriterien der WHO beziehen sich damit auf den in einer Metaanalyse erbrachten Nachweis, dass niedrige altersadjustierte BMD-Werte eine erhöhte Frakturwahrscheinlichkeit ableiten lassen (11) Die genannte Metaanalyse zeigte jedoch zugleich, dass die Bestimmung der Knochendichte geringen prädiktiven Wert zur Bestimmung des individuellen Frakturrisikos besitzt (11). Eine Analyse an über 149000 Patienten ergab, dass lediglich 26% der als „Osteoporose-bedingt“ klassifizierten Hüftfrakturen an Patienten auftrat die nach WHO Definition eine Osteoporose hatten (12).

Aufgrund ihrer guten Validierung, geringen Strahlenbelastung und einfachen Handhabung ist die Zwei-Spektren-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) derzeit das am häufigsten eingesetzte Verfahren zur Erfassung der BMD (aBMD) (11,13,14). Der prädiktive Wert dieser projektionsradiographischen Methode für das Frakturrisiko der Patienten ist begrenzt durch den zwei-dimensionalen Charakter, die niedrige Ortsauflösung und die Limitierung auf die Berechnung von Knochendichtewerten als Parameter für die komplexen biomechanischen Zusammenhänge des Knochens. Mit der *DXA Hip Structural Analysis* (HSA) wurde daher eine weitergehende Methode entwickelt (15), mit der sich an der Hüfte, zusätzlich zur Dichte des Knochens, strukturelle Informationen aus den DXA-Datensätzen errechnen lassen. Jedoch zeigen die errechneten Strukturparameter eine hohe Korrelation zu den aBMD Werten (16). Aus diesem Grund wird diskutiert, wie knochendichteunabhängige und festigkeitsrelevante Strukturmaße ermittelt werden können, und welche biomechanischen Eigenschaften des Knochens durch die aBMD Messungen letztendlich erfasst werden (17,18). Zudem stellt sich die Frage, ob mit DXA gemessene Strukturvariablen lediglich durch Einschränkungen der Messmethode mit Dichtewerten korrelieren und wie die aBMD in Ihrer Aussage durch komplexere Methoden und Messwerte sinnvoll ergänzt werden könnte (17,18).

Die Quantitative Computertomographie (QCT) der Hüfte bietet, bei höherer Strahlenbelastung für den Patienten, gegenüber der DXA zusätzliche Möglichkeiten. Mit hoher Ortsauflösung, separater Betrachtung der trabekulären und kortikalen Knochenkompartimente, drei-dimensionaler Berechnung von Knochendichtewerten (vBMD) und der Berechnung von Strukturparametern für Biege-, Knick- und Torsionsversagen (18,19), birgt die QCT das Potential, nicht invasiv die Knochenbruchfestigkeit genauer und umfassender zu berechnen.

Für die Messung von geringfügigen aber komplexen Veränderungen der Geometrie und Dichte des Schenkelhalses, wie es in dieser Doktorarbeit im Rahmen einer Studie zu einer osteo-anabolen Therapie bei Osteoporose-Patienten untersucht wird, wurde aus diesem Grund die QCT eingesetzt. Mit der Methode sollen hier Fragestellungen an den zeitlichen Verlauf von therapieinduzierten Knochendichte-

und Strukturveränderungen adressiert und die Wirkung dieser Veränderungen auf biomechanische Indizes dargestellt werden.

Anlass für diese Arbeit war die von der Firma *Eli Lilly and Company* durchgeführte *EUROFORS Studie*. Im Rahmen einer CT-Substudie dieser prospektiv randomisierten Multizentrumsstudie sollte die Wirkung des Parathormon-Analogons *Teriparatid* (TPTD) (Forsteo®, PTH 1-34) auf die Biomechanik des Schenkelhalses und der Wirbelsäule untersucht werden, insbesondere in Bezug auf eine Stratifikation nach Vorbehandlung der Patienten. Die Substudie wurde in Kooperation der Medizinischen Physik der Klinik für Diagnostische Radiologie des UKSH-Campus Kiel mit der Firma *Eli Lilly and Company* durchgeführt.

TPTD wurde im Jahr 2002 als die erste knochenanabole Medikation zur Behandlung der Osteoporose zugelassen und ergänzt als Second-Line Behandlungsoption die antiresorptive Therapie mit Bisphosphonaten (z.B. Alendronat, Risedronat) und mit selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (z.B. Raloxifen). In verschiedenen Studien wurden bereits mit der DXA Veränderungen der Knochendichte unter TPTD Therapie am Menschen dargestellt, auch hier in Wechselwirkung mit den vorausgehenden Therapie-Optionen (18,20,21). In diesen Studien konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass 18-20 Monate TPTD Therapie an lumbalen Wirbelkörpern 9,7% Zunahme der aBMD induzierte während am Schenkelhals lediglich 2,8% Anstieg der aBMD zu verzeichnen waren (21). Zudem wurde unter antiresorptiver Vorbehandlung nach 6 Monaten eine signifikante aBMD Reduktion gemessen (-1,8%) (20). Aus diesen Resultaten ergaben sich für die QCT-Daten der EUROFORS Studie verschiedene Fragestellungen. - Schwächt TPTD den Schenkelhals transient? Und für welche Modi des strukturellen Knochenversagens sind die gemessenen BMD-Anstiege nach 24 Monaten TPTD Therapie relevant? - Durch die separate Betrachtung der Behandlungseffekte im trabekulären und kortikalen Knochenkompartimenten, sowie die Berechnung biomechanisch relevanter Eigenschaften sollte daher eine detaillierte Untersuchung der TPTD induzierten Veränderungen der Biomechanik am Schenkelhals zur Darstellung kommen.

Die longitudinale in vivo Verlaufsuntersuchung der Biomechanik des Schenkelhalses von Osteoporose-Patienten mit der QCT, welche hier vorgestellt wird, ist mit dieser Arbeit zum ersten Mal durchgeführt worden. Deshalb bedurfte es der Entwicklung einer Methode, die nachweislich reproduzierbar ein konstantes *Volume Of Interest* (VOI) am Schenkelhals definiert, so dass bei Veränderung der Knochenstruktur durch TPTD über einen 24 monatigen Behandlungszeitraum präzise Messungen durchgeführt werden können. Gegenstand dieser Doktorarbeit war es, die CT-Studie zu betreuen, verschiedene Softwareprogramme zu testen, ein Konzept für die Serienuntersuchung auszuarbeiten, verschiedene Auswertungsmethoden in Ihrer Durchführbarkeit zu testen, und zuletzt die computergestützte Auswertung der CT Daten und die statistische Auswertung vorzunehmen.

Neben diesem methodischen Ziel verfolgte die Arbeit die mechanische Fragestellung, wie sich die Bruchfestigkeit des Schenkelhalses unter TPTD-Therapie entwickelt und ob Patienten, die zu Studienbeginn besonders schlechte mechanische Festigkeitswerte aufwiesen, mehr oder weniger als die übrigen Patienten von der Therapie profitierten. Für die Analyse medizinischer Komplikationen sollte zudem untersucht werden ob es in der Frühphase der Therapie zu einer temporären Minderung der Bruchfestigkeit kommt, welche ein Risiko für die Patientinnen darstellen könnte.

2.) Methoden

2.1) Studie und Patientenkollektiv

Die EUROFORS Studie ist eine prospektiv randomisierte Multicenterstudie, deren Datenerhebung im Zeitraum von 2002 bis 2005 stattfand. Ihr primäres Ziel war der Vergleich verschiedener Therapieschemata, welche die Gabe von TPTD in den ersten 12 Monaten nach der Basisvisite gemeinsam hatten. Im zweiten Jahr wurden die Patienten randomisiert drei Untergruppen zugeteilt. So resultierten neben unterschiedlichen Vorbehandlungsschemata folgende Unterteilungen für den zweijährigen Observationszeitraum: 24 Monaten TPTD Therapie (TPTD (20 µg/Tag) + supplementärer Gabe von Calcium (500 mg/Tag) und Vitamin D (Vit.D) (400-800 IU/Tag), 12 monatige TPTD Gabe mit 12 monatiger Folgetherapie mit Raloxifen (60

mg/Tag), 12 monatige TPTD Gabe mit 12 monatiger Folgetherapie lediglich mit der genannten Calcium und Vit.D-Supplementation (Abb.1).

Primärer Outcome-Parameter stellte die DXA aBMD der Wirbelkörper L1-L3 dar. Ein sekundäres Ziel war die Darstellung der Wirkung von TPTD auf die Dichte und die Biomechanik des Schenkelhalses, sowie die diesbezügliche Betrachtung von Unterschieden zwischen den verschiedenen Vor- und Nachbehandlungsgruppen. Dazu wurden die Patientinnen bei Beginn der Studie (Baseline), sowie nach 6, 12 und 24 Monaten mit CT und DXA untersucht.

Die Durchführungsmodalitäten der EUROFORS Substudie sowie Ein- und Ausschlusskriterien für die Patientinnen wurden im Protokoll „*B3D-EW-GHCA-Comparison of a 2-Year Therapy of Teriparatide Alone and its Sequential Use for 1 Year, with or without Raloxifene HCl, in the Treatment of Severe Postmenopausal Osteoporosis*“ festgelegt.

Danach konnten Patienten in die Studie eingeschlossen werden, wenn die folgenden Kriterien erfüllt wurden:

- [1] Frauen nach Eintritt der Menopause, Alter ≥ 55 Jahre, die mindestens 2 Jahre vor Aufnahme in die Studie Ihre letzte Menstruationsperiode erlebt hatten. Frauen unter 57 Jahren mit nicht sicher einzuschätzenden Menopause-Status wegen vorausgegangener Hysterektomie wurden zur Studie zugelassen, wenn sie Serum-FSH-Spiegel >30 IU/L und Serum-Östradiol-Spiegel <20 pg/ml oder <73 pmol/L aufwiesen.
- [2] Patienten ohne schwere oder chronische Behinderung außer Osteoporose.
- [3] Kooperative Patienten, ohne Sprachbarriere, von denen eine Teilnahme an allen Studienvisiten angenommen werden konnte, und welche schriftlich ihr Einverständnis vor Studienbeginn erklärt hatten, nachdem sie über Risiken, Medikation und Studienprozeduren aufgeklärt worden waren.
- [4] Patienten, bei denen eine posterior-anterior durchgeführte DXA aBMD Messung der lumbalen Wirbelsäule (LWK1-LWK4), und/oder der gesamten Hüfte, und/oder des Schenkelhalses einen Wert von mindestens 2,5

Standardabweichungen unter dem Durchschnittswert von jungen Frauen ergeben hatte (T-Score $\leq 2,5$ oder geringer).

- [5] Die Wirbelkörper LWK2 bis LWK4 sollten keine vertebralen Frakturen, Osteophyten, Artefakte–verursachende Gegenstände oder andere Anomalitäten zeigen, die mit einer Messung unvereinbar wären.
- [6] Es sollte zumindest eine bekannte und klinisch dokumentierte Fragilitätsfraktur, vertebral oder nicht-vertebral, in den letzten 3 Jahren stattgefunden haben.
- [7] Es sollten normale oder nicht signifikant abnormale Laborwerte vorliegen, mit besonderer Berücksichtigung des Serum-Kalzium-Wertes, des PTH(1-84)–Spiegels, und der alkalischen Phosphatase.

Patienten konnten eingeschlossen werden wenn sie darüber hinaus eines der beiden folgenden Kriterien erfüllten:

- [8] Patienten welche trotz Verschreibung einer antiresorptiver Therapie über zumindest 12 Monate vor der letzten Fraktur mindestens eine neue klinisch manifeste Fragilitätsfraktur erlitten hatten (vertebral oder nicht-vertebral).

Patienten welche, nach zwei Jahren antiresorptiver Therapie eine DXA aBMD der lumbalen Wirbelsäule, der gesamten Hüfte oder des Schenkelhalses von mindesten 3 Standardabweichungen unter dem T-Score zeigten, oder welche einen DXA aBMD-Abfall an diesen Lokalisationen von 3,5% oder mehr verzeichneten.

Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien vorlag:

- [1] Vorbekannte metabolische Knochenerkrankungen wie Morbus Paget, Renale Osteodystrophie, Osteomalazie, sekundäre Osteoporose durch Hypoparathyroidismus, Hyperparathyroidismus oder Hyperthyroidismus.
- [2] Sprue, inflammatorische Darmerkrankungen oder Malabsorptionssyndrome in der Vorgeschichte.
- [3] Vorausgegangene Bestrahlung des Skeletts
- [4] Abnormale Schilddrüsenfunktion

- [5] Eingeschränkte Leberfunktion, definiert durch einen 2,5fach erhöhten Alanin-Aminotransferase (ALT) Wert gegenüber den lokalen Normwerten der Labore, oder einem Bilirubinwert von >2,0 mg/dl.
- [6] Stark eingeschränkte Nierenfunktion mit einem Serum-Kreatinin-Wert >2,5 mg/dl
- [7] Zum Zeitpunkt der Studienrekrutierung vermutete oder vorbekannte Erscheinungen wie:
- Mammakarzinom und andere Östrogen-abhängige Neoplasien (z.B. Endometrium-Karzinom), vaginale Blutungen und Spotting unbekannter Ursache innerhalb eines Jahres vor der ersten Studienvisite.
 - Tiefe Venenthrombose des Beines, Lungenarterienembolie, Retinalvenenthrombose und andere schwerwiegende venöse Thrombosen, sowie vom Untersucher festgestellte hohe Disposition des Patienten zur Entwicklung solcher Thromboseereignisse.
 - Nephrolithiasis und Urolithiasis innerhalb von 2 Jahren vor der ersten Studienvisite.
- [8] Ausgeprägte subjektive postmenopausale Symptome, die nach Meinung des Untersuchers eine Hormon-Ersatz-Therapie notwendig machen.
- [9] Vorausgegangene Teilnahme an anderen klinischen Studien zur Untersuchung der Wirkung von TPTD sowie die Behandlung mit PTH, PTH Analoga oder Raloxifen.
- [10] Behandlung mit
- Androgenen oder anabolischen Steroiden innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Studienvisite.
 - Fluoriden innerhalb von 12 Monaten vor der ersten Studienvisite (Einnahme von fluoridiertem Wasser und topischen Fluoriden zur dentalen Anwendung waren erlaubt).
 - Vit.D >50000 IU/Woche und jegliche Einnahme von Calcitriol, Vit.D Analoga oder Agonisten innerhalb 6 Monaten vor der ersten Studienvisite.
 - systemischen Kortikosteroiden (außer bei Hormonersatztherapie) innerhalb eines Monats vor der ersten Studienvisite oder über mehr als 30 Tage innerhalb des letzten Jahres vor der ersten Studienvisite.

(Ausgeschlossen aus dieser Begrenzung war die Anwendung von Kortikosteroiden zur ophthalmologischen, otischen und topischen Applikation; nasal und oral inhalierte sowie intraartikulär applizierte Kortikosteroide).

- Warfarin und anderen Coumadin-Antikoagulantien innerhalb eines Monats vor der ersten Studienvisite
- Cholestyraminen, Colestipol und andere Anionen-bindenden Resine innerhalb eines Monats vor der ersten Studienvisite.
- jeglichen in der Entwicklung befindlichen Medikamenten (Investigational new drugs (IND))

- [11] Maligne Neoplasien in den letzten 5 Jahren vor der ersten Studienvisite, mit Ausnahme des oberflächlichen Basalioms oder Plattenepithelkarzinoms der Haut, welches vollständig und erfolgreich behandelt worden war. Patienten mit einem Carcinoma in situ des Cervix Uteri mit erfolgreicher Behandlung, mindestens 1 Jahr vor der ersten Studienvisite, wurden zur Studie zugelassen.
- [12] Exzessiver Alkohol- und Drogenabusus in der Vorgeschichte, welcher nach Meinung des Untersuchers bis ins letzte Jahr vor der ersten Studienvisite stattgefunden hatte.
- [13] Medizinische und psychiatrische Risiken, die nach Meinung des Untersuchers in Zusammenhang mit der Studienmedikation bestanden.
- [14] Bekannte Allergie gegen TPTD oder Raloxifen, bzw. der enthaltenen Streck- und Bindemittel sowie gegen PTH und PTH-Analoga.
- [15] Untersucher, Klinikpersonal der Studienzentren und deren enger Familienkreis. Als enger Familienkreis wurden dabei Ehepartner, Eltern, Kinder, Geschwister und adoptierte Personen definiert.

Vorbehandlung mit antiresorptiven Medikamenten musste bis zur Basisvisite hin abgebrochen werden. Detaillierte Dokumentation einer vorausgegangenen Therapie mit antiresorptiver Medikation und Dokumentation des klinischen Ansprechens wurden zum Einschluss in die Studie verlangt. Auf Basis dieser Daten wurden die Patienten dann in drei Subgruppen unterteilt:

- a) Patienten ohne jegliche vorausgegangene Osteoporosetherapie (*Tx-naïve*);
- b) Mit antiresorptiver Medikation vorbehandelte Patienten (*pre-TX*);

wurden 78 Patienten der insgesamt 878 Patienten der EUROFORS Gesamtstudie zugelassen, welche dem QCT Studienarm zugehörig waren und über 24 Monate TPTD-Therapie erhielten. Die Patienten dieser Subgruppe wurden an 12 Untersuchungszentren in Deutschland und Spanien betreut und über den genannten Zeitraum mit TPTD (20 µg/Tag) sowie Calcium (500 mg/Tag) und Vit.D (400-800 IU/Tag) behandelt. Während der Studienvisiten wurden bei den Probanden zusätzlich zur QCT Messung auch DXA-Messungen durchgeführt. 52 Patienten nahmen erfolgreich an allen 4 QCT-Messungen der Hüfte teil, und wurden somit in die hier vorgenommene "Completer-Analyse" der Verlaufsuntersuchung eingeschlossen. Zustimmung der örtlichen Ethikkommission und schriftliche Einverständniserklärungen zur Gesamtstudie sowie zur QCT Substudie wurden für alle Teilnehmer eingeholt.

2.2) QCT Untersuchung

2.2.1) CT – Messungen

Zur korrekten Erhebung von QCT Daten mit dem Computertomographen wurden die Medizinisch-Technischen-Assistenten (MTA) der 12 Studienzentren in der Durchführung der Messungen in einem 1 tägigen Lehrgang jeweils vor Ort vor Beginn der Studie von den Mitarbeitern der Medizinischen Physik des UK-SH Campus Kiel geschult.

Bei den Studienvisiten wurde, nach korrekter Lagerung des Patienten auf einem K_2PHO_4 gefülltem Kalibrierungsphantom (Typ 3, Mindways, Austin, TX, USA) (Abb.1), eine Spiral-Computertomographie (CT) vom Acetabulum direkt über dem Femurkopf bis hin zu 1 cm unterhalb des Trochanter minors gefahren (Abb.2). Daraus resultierten bei 3mm Schichtdicke 25-35 Schichten über eine Distanz von insgesamt 8-12 cm (Abb.2). Alle CT-Messungen eines Patienten wurden bei konstanter Tischhöhe mit 120 kV Röhrenspannung und einem Röhrenstromzeitprodukt von 70-200 mAs durchgeführt. Das Röhrenstromzeitprodukt wurde dabei in Abhängigkeit von der Größe und des Gewichtes der Patientin mit Hilfe der „CTXA Hip Module Exposure“ Referenztabelle (Mindways, Austin, TX, USA) gewählt. Dies diente einer gleichbleibenden Bildqualität auch bei stärkerer

Strahlenabschwächung. Es wurden die CT-Geräte Siemens Somatom 16 und Volume Zoom, General Electric Lightspeed 16 und Toshiba Asteion verwendet.

Zusätzliche zur Patientenmessung wurden an jedem Messtag eines Studienzentrums eine Qualitätssicherungsmessung (QS-Messung) von den Studien-MTAs durchgeführt. Diese Maßnahme diente der Sicherstellung der Vergleichbarkeit unterschiedlicher Computertomographen der Studie, der Qualitätssicherung der Scans im Allgemeinen, sowie der Vermeidung von Messfehlern eines Computertomographen zwischen den einzelnen Messungen der Patienten. Dabei wurde ein Mindways QS-Phantom auf dem Patientenphantom positioniert und in Abwesenheit des Patienten eine weitere Spiral-CT der beiden Phantome mit 3mm Schichtdicke, 120 kV und 200 mAs gefahren (Abb.3).

Die erhobenen Daten im DICOM-Format wurden auf CD gebrannt und zur Studienkoordination in die Medizinische Physik des UK-SH, Campus Kiel, verschickt.

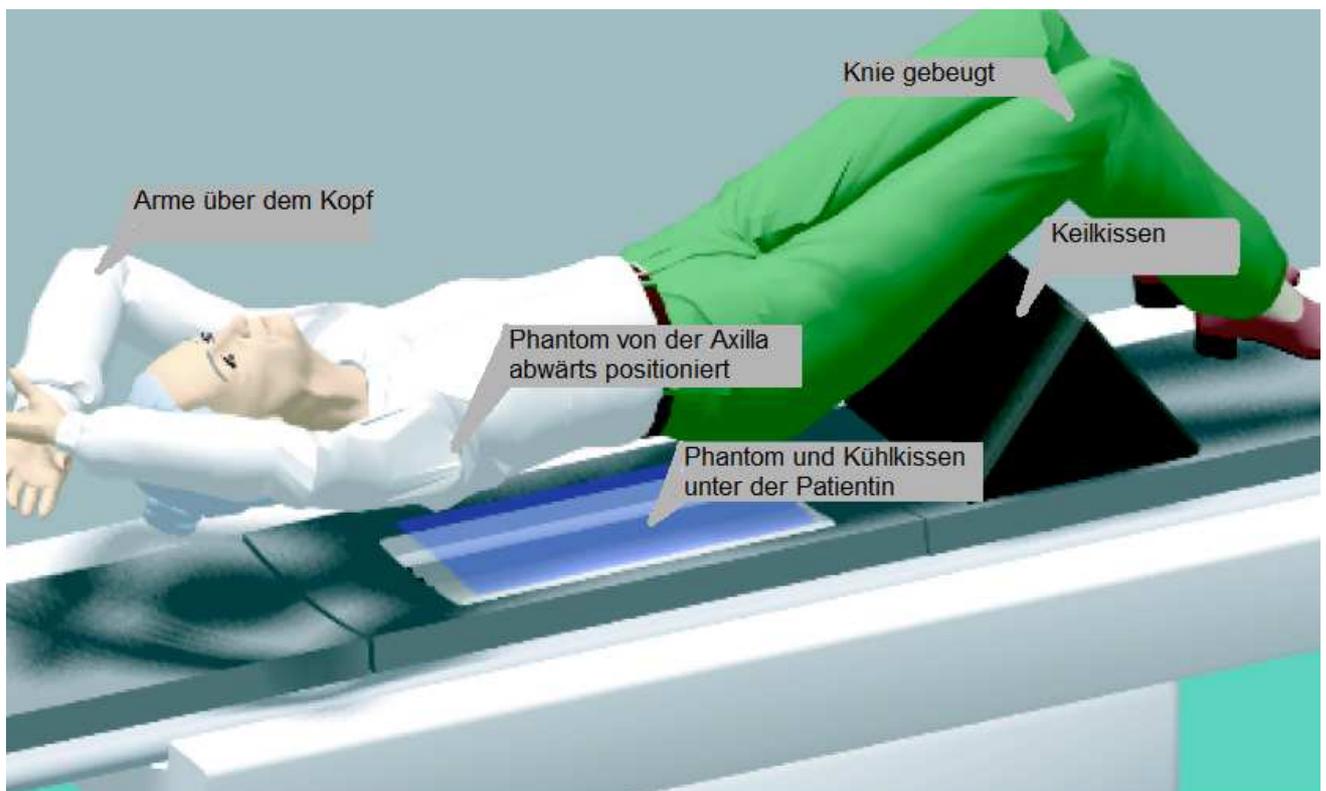


Abb.1: Korrekte Positionierung der Patientin zur Durchführung einer QCT-Messung. Mit freundlicher Genehmigung der Fa. Mindways, Austin, Texas.



Abb.

2: Topogramm mit Darstellung des Messbereiches der QCT Messung am Schenkelhals. Mit freundlicher Genehmigung der Fa. Mindways, Austin, TX, USA.



Abb.3: QS Phantom mit einem unterliegenden Typ 3 Patientenphantom zur Durchführung der Qualitätssicherungsmessung. Mit freundlicher Genehmigung der Fa. Mindways, Austin, TX, USA.

2.2.2) Datenverarbeitung

Die akquirierten DICOM Daten wurden bei Ankunft in der Arbeitsgruppe Medizinische Physik der Klinik für diagnostische Radiologie des UK-SH Campus Kiel von CD eingelesen und mit der hauseigenen Software „Sortfiles“ sortiert. Nach visueller Prüfung auf Datenintegrität mit den Bildverarbeitungsprogrammen *Osiris V4.19* (Freeware/„Public Domain“) und *ImageJ V1.41* (Freeware/„Public Domain“) wurden die DICOM Dateien in die QCT Datenbank eingespielt.

In der Datenerhebungsphase wurde zunächst das Softwareprodukt *BONALYSE 1.3 Medical Research Software* (Bonalyse Ltd., Jyvaskyla, Finnland) und das zugehörige Softwarepaket *GEANIE 2.1 Medical Research Software* (Bonalyse Ltd., Jyvaskyla, Finnland) zur Anwendung auf die Fragestellung der Studie getestet. Wegen Schließung der Herstellerfirma und verschiedenen Problemen mit dem Datentransfer sowie der adäquaten Datenauswertung musste von der Verwendung jedoch abgesehen werden.

Bei dem neu erschienenen *QCTpro Bone Investigational Toolkit V2.0 (BIT)* (Mindways, Austin, TX, USA) konnte dagegen im Beta-Test der Software das Analyseverfahren mitgestaltet werden und in Zusammenarbeit mit dem QCTpro-Softwareentwickler, Herrn Keenan Brown, eine Methode zur Verlaufsmessung der Patientendaten ausgearbeitet werden.

Diese Methode musste der Schwierigkeit bzw. dem Anspruch an hohe Präzision Rechnung tragen. So musste das Femur im Verlauf virtuell exakt dreidimensional auf die Orientierung in der jeweiligen Basismessung hin ausgerichtet werden. Darüber hinaus mussten die Messwerte über Qualitätssicherungsmessungen und Korrekturen über alle eingesetzten CT-Scanner-Typen kreuzkalibriert und die Knochen- und Weichteilregionen semiautomatisch segmentiert werden. Für diese Zwecke wurde ein Analyseprotokoll entwickelt, dass es so in dieser Form für QCT-Verlaufsuntersuchungen am proximalen Femur noch nicht gab. Dieses soll nachfolgend in seinen wesentlichen Zügen vorgestellt werden.

Tabelle 1 (S.15) zeigt den Ablauf der Datenverarbeitung in der Übersicht. Die Daten wurden zur Auswertung in das Softwareprogramm *QCTpro*® V4.1.3 importiert und im weiteren Verlauf mit dem Softwaremodul *BIT* vermessen. Für das Programm *QCTpro* waren die Eckpunkte der Auswertung durch das “*CTXA Hip Exam Analysis*” Protokoll der Software vorgegeben.

Im Programm *QCTpro* wurde zunächst anhand der QS-Daten ein Korrekturfaktor (Field Uniformity Correction) zum Ausgleich von Messfeldinhomogenitäten sowie zur adäquaten Umrechnung der Hounsfield-Skala in Knochendichtewerte errechnet (*Schritt 1 der QCTpro Messungen* (Abb.4)). Es folgte die visuelle Definition der ROI zur Separation des Phantoms und der linken Hüfte aus den Bilddaten (*Schritt 2 der QCTpro Messungen* (Abb.5)). Bei drei Patienten mit totaler Endoprothese der linken Hüfte erfolgte die Auswertung der rechten Hüfte. Anschließend wurde mit einem ersten Schwellenwert Knochen- und Weichteilgewebe separiert und eine möglichst konstante virtuelle Rotation des Femurs mit Hilfe der Darstellung des Femurs in drei Projektionen des Knochens (horizontal, frontal, sagittal) durchgeführt (*Schritt 3 der QCTpro Messungen* (Abb.6)). Schließlich wurde die Positionierung der Schenkelhalsachse und die Platzierung des VOI entlang dieser Achse vorgenommen. Innerhalb dieses Messvolumens erfolgte nun die vollautomatische Vermessung des Schenkelhalses mit der *QCTpro-BIT-Software*. Hierzu wurde ein zweiter Schwellenwert zur Separation von trabekulärem und kortikalem Knochen bestimmt (*Schritt 4 der QCTpro Messungen* (Abb.7)).

12 Studienzentren in Deutschland und Spanien:

- QCT Messung der Patienten
- QS Messung an jedem Messtag
- Versand der DICOM Dateien auf CD nach Kiel

Medizinische Physik der Klinik für diagnostische Radiologie/ UK-SH Campus Kiel:

- *Sortfiles 2.0 – Software*: Einspielen der Daten in die QCT-Datenbank
- *Osiris V4.19 Software / ImageJ V1.41 Software*: Kontrolle der Datenintegrität
- *QCTpro® Software V4.1.3*: Semiautomatisch
 - Auswertung der QS Datensätze und Errechnung eines Korrekturfaktors (Field Uniform Correction (FUC))
 - Definition des Patientenphantoms und der Region Of Interest (ROI)
 - Definition des äußeren Schwellenwertes
 - Manuelle Rotation des Femurs
- *QCTpro BIT® Software V2.0*: Automatisches Skript
 - Definition der Schenkelhalsachse
 - Definition des VOI
 - Vermessung des VOI
- *Mindways QCTdbDump Software V1.0*:
 - Auslesen der Daten in eine Excel Datenbank
- *SAS Jump® Software V7.0*:
 - Statistische Auswertung

Tab.1: Übersicht zum Ablauf der Datenauswertung

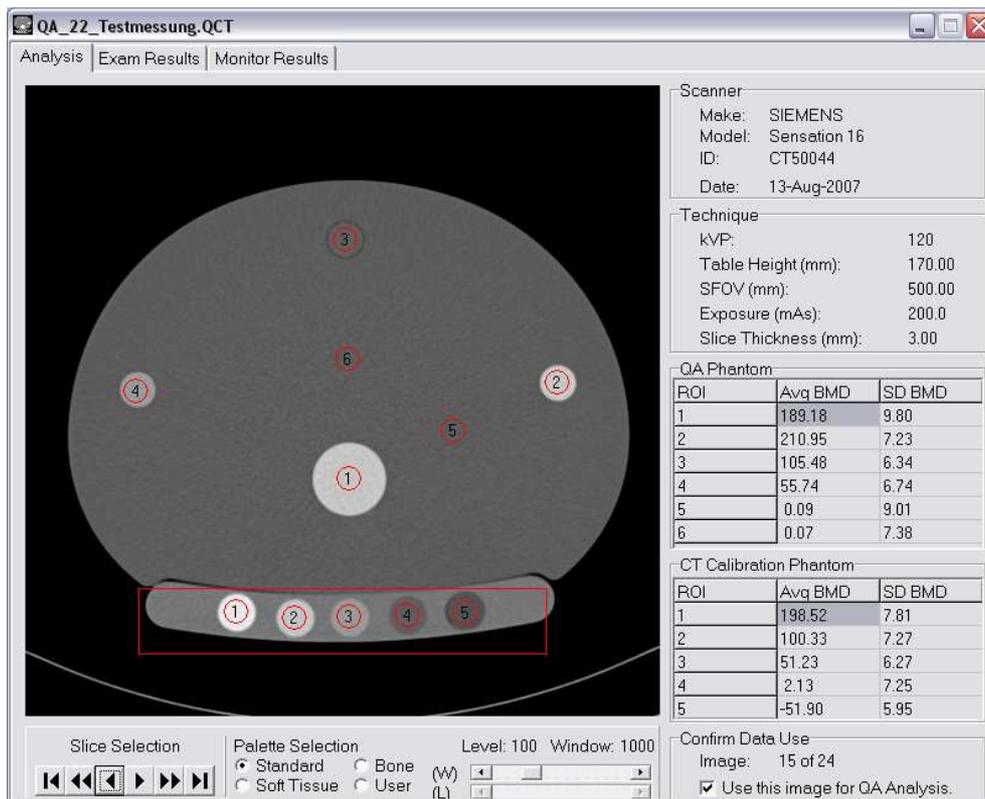


Abb.4: Schritt 1 der QCTpro Messungen: Qualitätssicherungs-Messung zur Errechnung eines Korrekturfaktors (Field Uniform Correction).

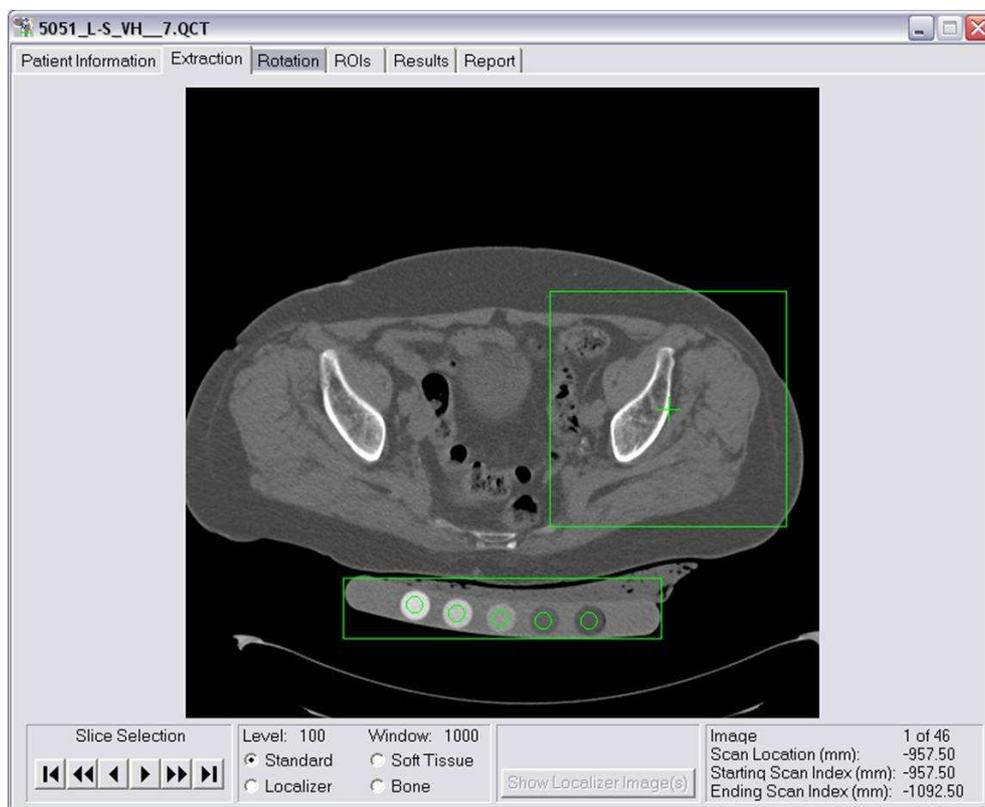


Abb.5: Schritt 2 der QCTpro Messungen: Definition der Region Of Interest (ROI) für das Kalibrierungsphantom und die linken (bzw. rechte) Hüfte (grüne Kästen).

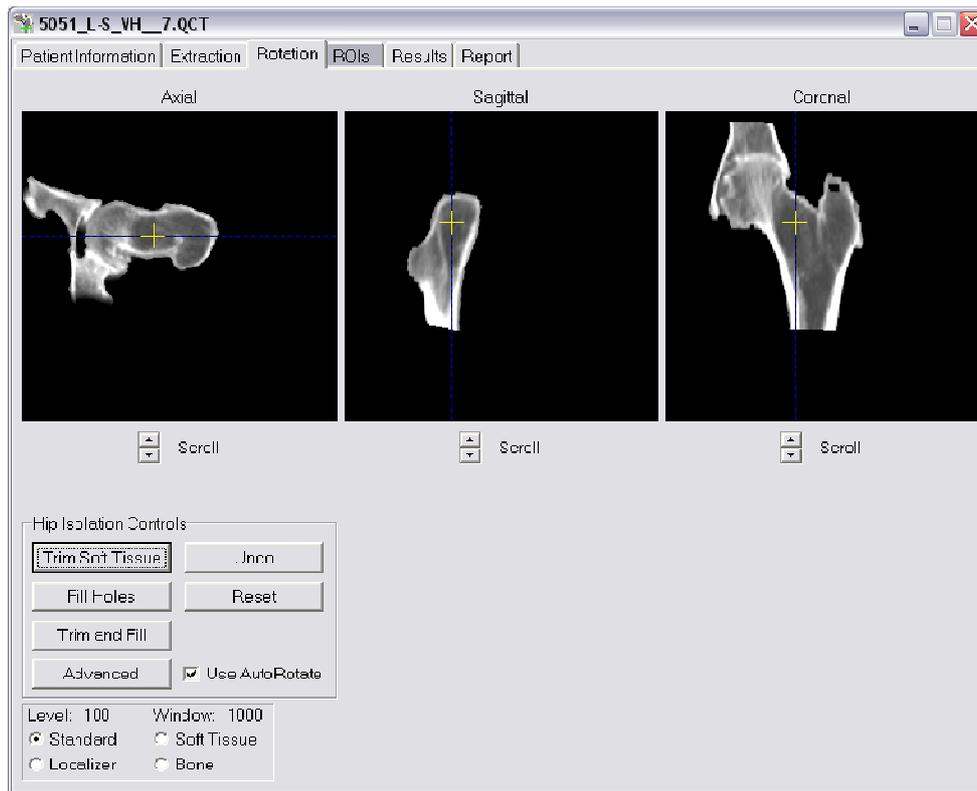


Abb.6: Schritt 3 der QCTpro Messungen: Separation von Knochen- und Weichteilgewebe mit einem BMD-Schwellenwert und Rotation des Femurs zur konsistenten Ausrichtung über die Studienvisiten.

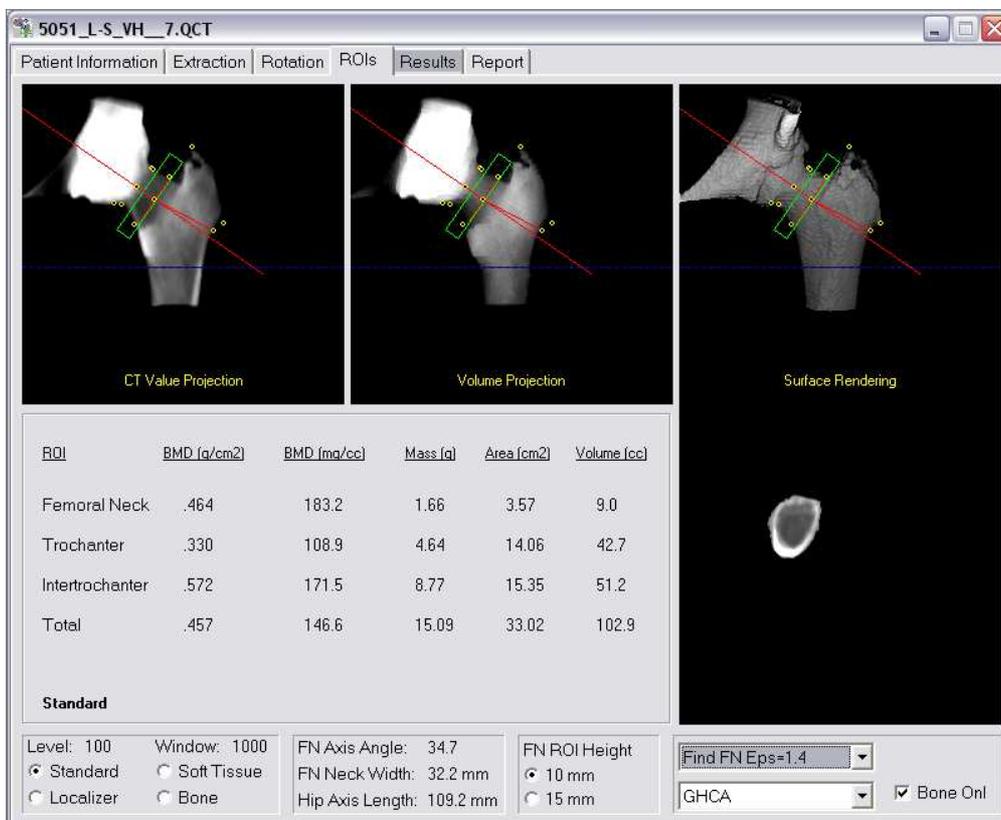


Abb.7: Schritt 4 der QCTpro Messungen: Definition der Schenkelhalsachse sowie des VOI entlang dieser Achse. Start der BIT Analyse.

2.2.3) Konstanzprüfungen zur Etablierung eines Untersuchungskonzeptes

Für die spezielle Fragestellung der bis dahin noch nicht durchgeführten Verlaufsuntersuchung der Knochenstruktur des Schenkelhalses musste der Programmablauf in Hinsicht auf folgende Punkte angepasst und auf Durchführbarkeit und Fehlerquellen untersucht werden:

- 1) Die Definition eines ersten vBMD-Schwellenwertes zur Separation des Knochens vom Weichteilgewebe.
- 2) Die Definition einer konstant positionierten Neutralachse durch den Schenkelhals über die Verlaufsmessungen hinweg.
- 3) Die Findung einer Methode zur konstanten Platzierung des VOI entlang dieser Neutralachse mit einem geringen Messfehler, so dass kleinste Knochendichte- und Strukturabweichungen, z.B. ein periostealer/ endostealer Knochenanbau von wenigen Prozent, während der 24 monatigen knochenanabolen Therapie signifikant nachgewiesen werden können. Hierzu standen vier Positionierungsmethoden zur engeren Auswahl (s.u.).
- 4) Die Definition eines zweiten vBMD-Schwellenwertes zur Separierung des kortikalen und trabekulären Knochens.
- 5) Die Erstellung eines Software-Skriptes, welches nach der semi-automatischen virtuellen Rotation des Schenkelhalses, sowie der Achsen- und VOI- Findung, den Ablauf der vollautomatischen Vermessung, innerhalb des VOI, steuert (Kap.3.1).

Um diese Abläufe zu testen, wurden elf Patienten, deren Daten zu dem Zeitpunkt für alle vier Visiten bereits vorlagen, mit QCTpro ausgewertet (*Schritt 1-4 der QCTpro Messungen*). Für jede betrachtete Projektion des Schenkelhalses in den *Prozessoptimierungsschritte 1-4* (s.u.) wurden somit jeweils vierundvierzig Darstellungen in Abhängigkeit des zu prüfenden Parameters auf Konstanz und Verwertbarkeit verglichen.

Prozessoptimierungsschritt 1: Definition eines periostealen kortikalen Schwellenwertes. - In *Schritt 3 der QCTpro Messungen* wurde die adäquate Wahl eines ersten vBMD Schwellenwertes zur Separierung von Knochen und Weichteilgewebe untersucht. Schwellenwerte wurden in Schritten von 10 mg/cm^3 im

Bereich von 70-150mg/cm³ gewählt. Bei einer Dichte des Muskelgewebes von bis zu 60mg/cm³ entsprachen die gewählten Schwellenwerte dem vom „CTXA Hip Exam Analysis“ Protokoll empfohlenen Bereich. Dabei wurden die drei in Abb.6 gezeigten Projektionsbilder (horizontal, koronar, sagittal) betrachtet. Ein zu hoher Schwellenwert wurde definiert durch Löcher in der Projektion des proximalen Femurs, insbesondere im Messbereich des Schenkelhalses. Ein zu niedriger Schwellenwert wurde vermerkt, wenn visuell ein Weichteilsaum außerhalb der Kortikalis festgestellt wurde. Der Schwellenwert sollte keinen Bias bei der Vermessung der Flächen- und Strukturparameter verursachen, jedoch zugleich die Detektion periostealen Knochenanbaues ermöglichen.

Prozessoptimierungsschritt 2: Untersuchung der Positionierungsmethode einer neutralen Schenkelhalsachse. - Es stand die manuelle Positionierung der Schenkelhalsachse im Vergleich zur automatischen Positionierung durch den von Mindways programmierten „Optimize FN Axis“-Algorithmus. Bilddaten aus *Schritt 4 der QCTpro Messungen* wurden auf Konstanz zwischen den Studienvisiten visuell anhand von Bilddaten in der Koronarebene sowie des nativen Schenkelhalsquerschnittes verglichen (Abb.8, Abb.9).

Prozessoptimierungsschritt 3: Zur Untersuchung der Positionierungsmethoden des VOI kamen folgende Positionierungsmethoden in Betracht:

- 1) Manuelle Positionierung der VOI-Box, anlehnend an den Trochanter major (Empfohlene Methode des DXA-Geräteherstellers „Hologic“)
- 2) Automatische Positionierung der mittleren Schicht am Ort der minimalen Querschnittsfläche. (Vergleichbar mit der VOI-Platzierung des DXA-Geräteherstellers „GE Lunar“.)
- 3) Automatische Positionierung der mittleren Schicht am Ort des minimalen Volumens.
- 4) Automatische Positionierung der Mitte der VOI-Box an dem Ort, wo das Maximal-Verhältnis von orthogonaler Längs- und Querachse der Schenkelhalsquerschnittfläche ein Exzentrizitätsverhältnis von 1,4 aufweist.

Bei diesem *Prozessoptimierungsschritt* wurden die Darstellungen des Schenkelhalses in *Schritt 5 der QCT Messungen* in der koronaren Ebene und in der

nativen Darstellung des Schenkelhalsquerschnittes betrachtet. (Abb.9a/9b). Auf Grund des positiven Ergebnisses beim vorausgegangenen *Prozessoptimierungsschritt 2* wurde die Schenkelhalsachse für den *Prozessoptimierungsschritt 3* mit dem automatischen Algorithmus definiert.

Prozessoptimierungsschritt 4: Festlegung des zweiten vBMD-Schwellenwertes zur Separierung der kortikalen und trabekulären Knochenkompartimente. Es erfolgte der visuelle Vergleich am separat dargestellten kortikalen Schenkelhalsquerschnitt. Nach den Ergebnissen der *Prozessoptimierungsschritte 2* und *3* wurden diese Bilder mit automatischer Platzierung der Schenkelhalsachse und Platzierung des VOI am Ort des Exzentrizitätsverhältnisses von 1,4 erstellt. Die vBMD-Schwellenwerte wurden zwischen 200-600 mg/cm³ betrachtet. Die anhand des Schwellenwertes errechneten Darstellungen des kortikalen Knochens wurden visuell mit den Nativbildern, sowie zwischen den Verlaufsuntersuchungen und zwischen Patienten verglichen. Bei zu hohen Schwellenwerten stellten sich Lücken in der Kortikalis da, während bei zu niedrigem Schwellenwert die Grenzen des virtuell separierten kortikalen Knochens in den nativ dargestellten trabekulären Knochen verschoben wurden.

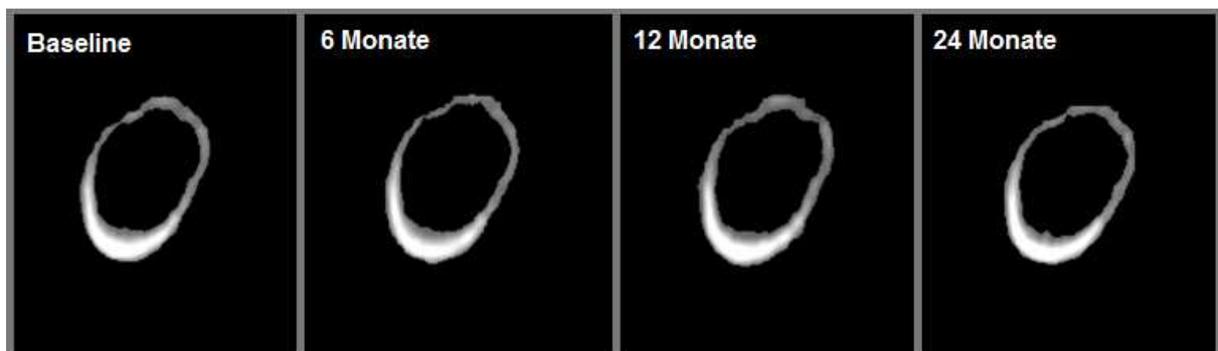


Abb.8: Verlaufsuntersuchung eines Patienten über 24 Monate TPTD Therapie. Virtuelle Darstellung der Substantia compacta bei Wahl eines Schwellenwertes von 300 mg/cm³ für die Separation der Kortikalis.

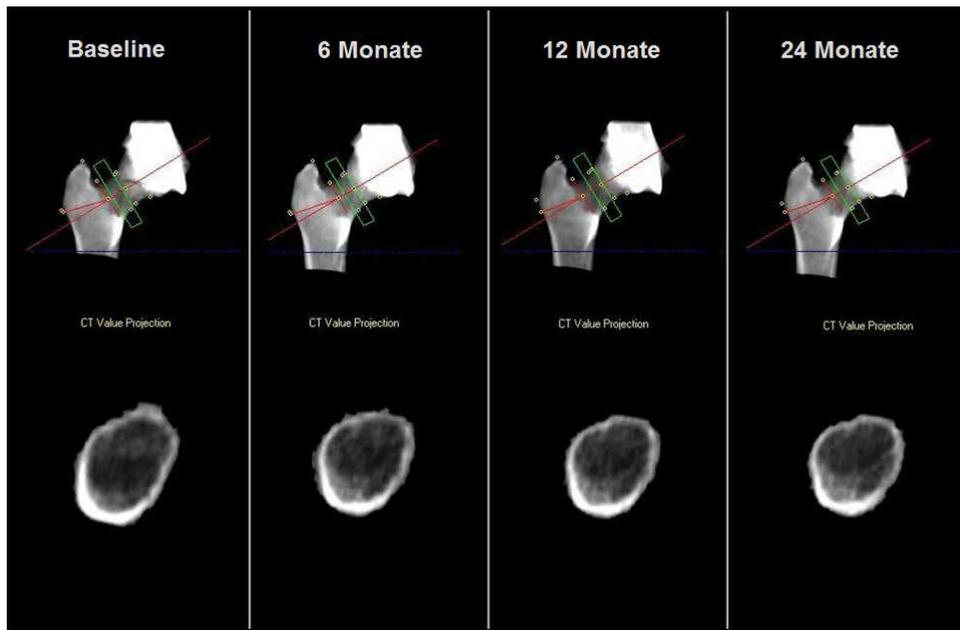


Abb.9a: Verlaufsuntersuchung eines Patienten über 24 Monate TPTD Therapie mit manueller Rotation, automatischem Algorithmus zur Platzierung der Schenkelhalsachse und Platzierung des VOI nach kleinstem Volumen des Schenkelhalsquerschnittes. Es zeigt sich eine unerwünschte Veränderung von Größe und Exzentrizität zwischen den Messungen sowie visuell erfassbare Veränderungen der VOI-Box Position entlang des Schenkelhalses.

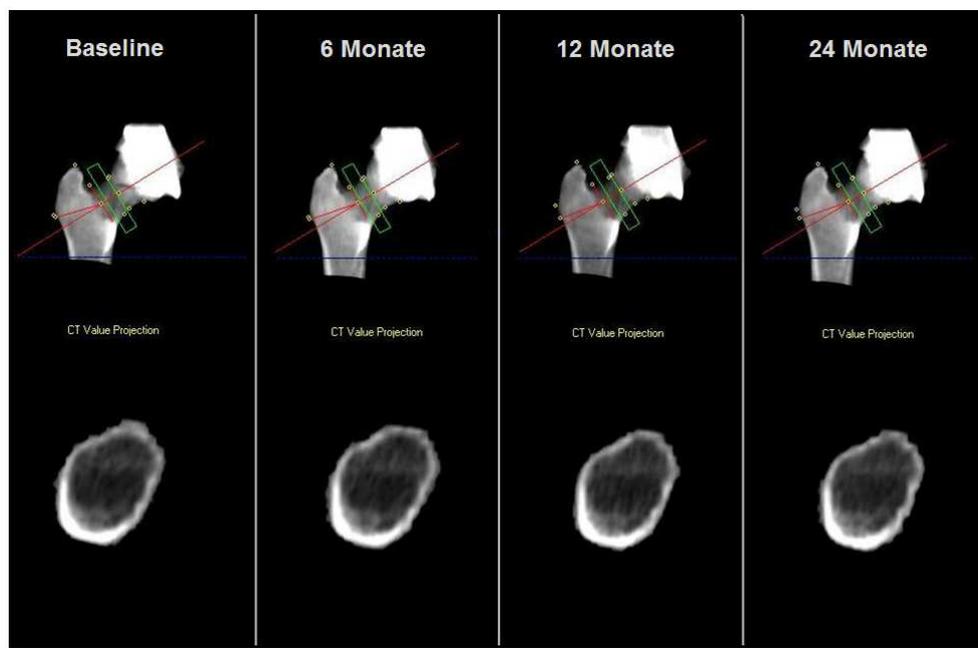


Abb.9b: Verlaufsuntersuchung eines Patienten über 24 Monate TPTD Therapie mit manueller Rotation, automatischem Algorithmus zur Platzierung der Schenkelhalsachse und Platzierung des VOI nach der Exzentrizität des Schenkelhalsquerschnittes. Im Gegensatz zur Platzierungsmethode nach kleinstem Volumen findet sich eine weitgehend konstante Segmentierung über die vier Messungen hinweg.

2.2.4) Durchführung der QCT BIT Analyse

Nach Abschluss der Testmessungen und der Studie wurden die CT-Datensätze der 52 Patienten nach den Richtlinien des "CTXA Hip Exam Analysis"-Protokolls der Software QCTpro® V4.1.3 ausgewertet. Für die Fragestellung der Studie wurden alle Messschritte eines Patienten für die vier Verlaufsmessungen gleichzeitig ausgewertet, und nach jedem Auswertungsschritt auf Konsistenz verglichen. Zunächst wurde in *Schritt 1 der QCTpro Messung* die Qualitätssicherungsmessung durchgeführt. In *Schritt 2 der QCTpro Messung* erfolgte die Definition der ROI für Hüfte und Phantom. In *Schritt 3 der QCTpro Messungen* wurde, wegen der variierenden Voxelgröße und unterschiedlicher Partial-Volumen-Effekte zwischen den Verlaufsmessungen, für jede Messung individuelle und subjektiv gewählte Schwellenwerte eingesetzt. Mit einem BIT-Skript (siehe Ergebnisse) wurden in *Schritt 4 der QCTpro Messungen* die "Optimize FN Axis"-Algorithmus aufgerufen und die mittlere Schicht des 1 cm breiten VOI am Ort des Exzentrizitätsverhältnisses von 1,4 platziert. Bei visuell erfassbaren Unterschieden der Neutralachse oder des VOI zwischen den Visiten eines Patienten, wurden vorangegangene Messschritte wiederholt und bei der manuellen Rotation des Femurs Korrekturen vorgenommen (*Schritt 3 der QCTpro Messungen*). Mit einem zweiten BIT-Skript wurden die Daten im Anschluss mit einem Schwellenwert von 300 mg/cm^2 zur Separation der Kortikalis vom trabekulären Knochen vollautomatisch ausgewertet. Dabei wurden zum einen die Messdaten zur statistischen Auswertung in eine Datenbank ausgelesen und zum anderen ein Computerfenster zur Überprüfung der separierten Kortikalis (vgl. Abb.8) sowie ein Ausdruck zur Kontrolle jeder der 11 Schichten digital gespeichert und dargestellt (Abb.10). Bei unzureichender Qualität in Bezug auf die Konstanz des VOI bei Ansicht der einzelnen Schichten sowie der vom BIT gesetzten Messpunkte wurden nach Ansicht dieser Daten auch hier die Messungen im Zweifelsfall wiederholt.

QCT Femoral Neck CSA Report

Name: 4714_B-I_V7_414
 ID: 4714
 Date: 05.09.2005
 Sex: Weiblich
 DOB: 22.04.1935
 Age: 70

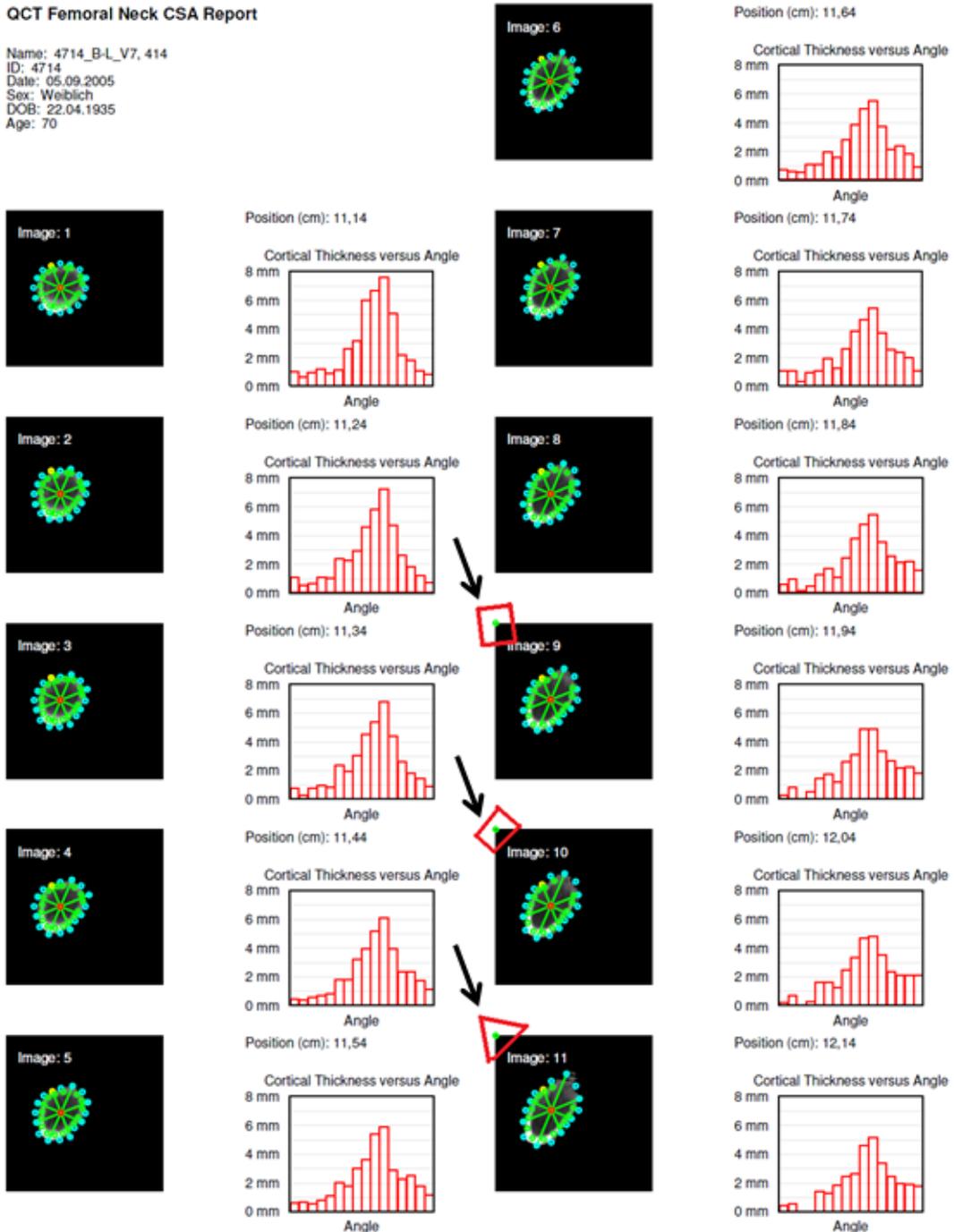


Abb.10: Kontrollausdruck der 11 Schichten entlang des Schenkelhalses nach BIT Messung. In Bild 9, 10 und 11 ist die Kortikalis nicht klar separierbar, bedingt durch den Überhang des Trochanter majors über das Messareal am Schenkelhals. Als Zeichen dessen findet sich ein inadäquat positionierter, im Original farbig grün markierter, Messpunkt in der linken oberen Ecke des Kontrollbildes. Dieser wurde hier jeweils durch Pfeil und Umrandung markiert.

2.3) Parameter zur Darstellung der Struktur- und Dichteveränderungen

Für Osteoporose-bedingte Frakturen des Schenkelhalses bestehen drei Modi des Versagens. Klassische Frakturen sind hierbei die nach Pauwels (23) und Garden (24) beschriebenen Quer- bzw. Schrägfrakturen des Schenkelhalses. Querfrakturen mit und ohne Abscherfragment im Sinne eines Bieungsdreieckes entstehen hierbei durch die überproportionale Beanspruchung der Biegesteifigkeit (Abb.11a) (25). Schrägfrakturen hingegen werden häufiger durch axial komprimierende Belastungen des Knochens verursacht, welche zu lokalem Knickversagen im Rahmen lokaler elastischer Instabilität führen (Abb.11b) in weiterer Modus ist die Überbeanspruchung der Torsionssteifigkeit welche zur Spiralfaktur eines Röhrenknochens führt (25).

Zur Charakterisierung der Belastbarkeit des Schenkelhalses in den einzelnen Modi wurden im Folgenden messbare frakturrelevante biomechanische Indizes bestimmt. Die biomechanischen Parameter zur Darstellung der Stärke des Knochens entsprechen den Widerständen gegen Kräfte der Biege- und Torsionsbelastungen. Entsprechend wurden, vergleichbar zu vorangegangenen DXA- Studien (18,19), die Variablen herangezogen, mit denen in der Biomechanik die Steifigkeit von Röhrenknochen beschrieben werden können. Diese sind das minimale und maximale Widerstandsmoment (Z) zur Darstellung der maximalen Biegesteifigkeit in der stärksten und schwächsten Ebene, sowie die Buckling Ratio (Knicklastverhältnis) (BR, s.u.). Die Buckling Ratio ist ein Koeffizient zur Darstellung der kortikalen Ausdünnung und der damit einhergehenden Suszeptibilität für Knickversagen unter axialer Belastung. Da die Torsionssteifigkeit mathematisch einen engen Zusammenhang mit der Biegesteifigkeit zeigt (s.u.) wurde diese im Folgenden nicht gesondert berücksichtigt.

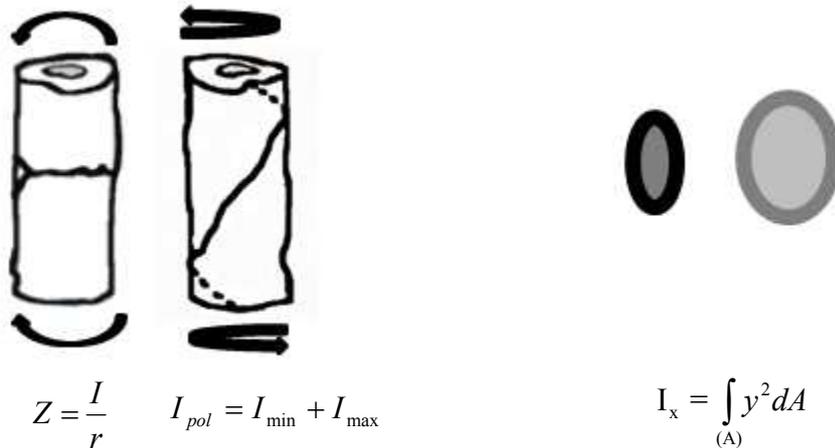


Abb.11a: Typische Bruchformen bei Knochenstrukturversagen durch Biege- und Torsionsbelastung (gezeichnet nach Mo/Hayes (25)). Das Widerstandsmoment (Z) verhält sich direkt proportional zur maximal möglichen Biegebelastung (25). Wesentliche Zunahmen des Z entstehen bei der Vergrößerung des Knochenumfanges (siehe Querschnitt rechts). Basierend auf der Berechnung des Flächenträgheitsmomentes, welches bei Zunahme des Mittenabstandes y um die vierte Potenz ansteigt, nimmt das Widerstandsmoment Z hierbei mit der dritten Potenz zu. So ist es im Rahmen des permanenten Knochenumbaus möglich, selbst bei reduzierter Knochendichte, die Belastbarkeit des Knochens für diese Frakturmodi durch periostealen Knochenanbau konstant zu halten bzw. zu erhöhen (19). Die Addition des maximalen und minimalen Flächenträgheitsmomentes resultiert in einem polaren Flächenträgheitsmoment zur Darstellung des maximalen Torsionswiderstandes (25).

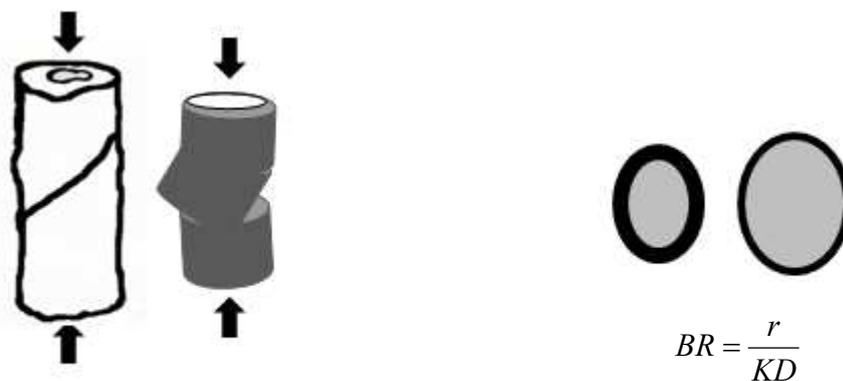


Abb.11b: Typische Bruchform bei Knochenversagen durch axiale Belastung unter einer Knicklast (gezeichnet nach Mo/Hayes (25)). Bei exzessivem Knochenanbau im Alterungsprozess(19). Verdünnt sich die Kortikalisdicke (KD) in Relation zum Radius (r). Hierdurch resultiert der Anstieg des Knicklastverhältnisses, der sogenannten Buckling Ratio (BR). Bei einer $BR > 10$, also bei einer 10 mal kleineren Kortikalisdicke in Relation zum Radius, wird der Schenkelhals nach biomechanischen Kriterien als „elastisch instabil“ eingestuft (26). Damit besteht erhöhte Gefahr der Fraktur durch axiale Belastung (17,19,27).

Das Widerstandsmoment ist wie das axiale Flächenträgheitsmoment (I) ein Konzept aus der Balkentheorie der Festigkeitslehre der Biomechanik, zur Messung der Steifigkeit eines ebenen Querschnittes gegen Biegung (28). Das Flächenträgheitsmoment I ist Ausgangspunkt zur Berechnung des Widerstandsmomentes Z . Z ist definiert als das Integral über dem Produkt von Abstandsquadrat und Flächenelement. Für die Biegebene in der x -Achse einer Fläche schreibt sich dies mathematisch wie folgt: $I_x = \int_{(A)} y^2 dA$. Es wird also um die

neutrale x -Achse die Abstandsverteilung in der y -Achse über die Fläche (dA) integriert. Jedoch ist der Schenkelhalsknochen kein isotropes Gewebe. Daher berücksichtigt QCTpro bei der Berechnung der Flächenträgheitsmomente die inhomogene Flächenverteilung sowie die variierende Dichte. Dies gilt insbesondere für das kortikale und trabekuläre Kompartiment. Hierbei werden die Voxel Dichtegewichtet mit in die Berechnung des Flächenträgheitsmomentes einbezogen.

Um nun die maximale Biegesteifigkeit in einer Ebene zu bestimmen, wird das Flächenträgheitsmoment mit dem maximalen Abstand der neutralen Achse zur äußersten Faser der Struktur (r) in dieser Ebene in Relation gesetzt. Hiermit beschreibt sich das Widerstandsmoment Z zu $Z = \frac{I}{r}$. Das Z verhält sich umgekehrt

proportional zur maximalen Beanspruchung einer Struktur bei Biegebelastung und eignet sich daher dazu, die Veränderung des Biege widerstandes insbesondere der schwächsten Ebene des Schenkelhalses darzustellen. QCT, als 3-D Verfahren, erlaubt die Untersuchung des Z für die stärkste (Z_{\max}) und orthogonale schwächste Achse (Z_{\min}) des elliptischen Schenkelhalsquerschnittes. Die neutrale Achse wurde in diesem Modell dem geometrischen Mittelpunkt der Struktur gleichgesetzt.

Die Summe der Flächenträgheitsmomente ergeben ein polares Flächenträgheitsmoment (28) welches die Beanspruchbarkeit bei Torsionsbelastung wiedergibt: $I_{pol} = I_{\min} + I_{\max}$.

Ein Beispiel zur Verdeutlichung der Rolle der Abstandsverteilung wäre die Biegesteifigkeit eines Lineals. Dieses lässt sich entlang der schmalen Kante kaum verbiegen, während es über die breite Fläche auf Grund des geringen Abstands von der neutralen Achse zur äußersten Faser in dieser Ebene sehr biegefreudig und eher bruchgefährdet ist. Eine wichtige Eigenschaft des Widerstandmomentes Z ist die Zunahme der Biegesteifigkeit einer Struktur mit der dritten Potenz des Radius (25). Beck et al. stellten die Hypothese auf, dass am Schenkelschaft durch periostealen Knochenanbau die im Alterungsprozess stattfindende Knochendichtereduktion ausgleichend wird (19).

Es konnte in Studien gezeigt werden, dass bei älteren Menschen jährlich ein periostealer Knochenanbau um ca. 1% stattfindet (29,30,31,32), sowie dass bei schwindender Knochenmasse Z bis ins hohe Alter relativ konstant bleibt (19). Bei diesem Prozess des periostealen Anbaus und gleichzeitiger Reduktion der Knochenmasse verdünnt sich jedoch der kortikale Knochen. Deshalb formulierten Uusi-Rasi et al. die Hypothese, dass der Knochenumbau nicht bzw. nicht ausreichend der Gefahr der elastischen Instabilität gerecht werde (18), welche durch die sogenannte Knicklast beschrieben wird.

Aus diesem Grund ist die Berechnung der Buckling Ratio (BR), des Knicklastverhältnisses, bei Osteoporose-Patienten als Maß der kortikalen elastischen Instabilität von besonderer Bedeutung, da es ermöglicht die Knochenausdünnung der Substantia compacta und die mögliche Bruchgefährdung darzustellen. Die BR stellt das Verhältnis der Dicke der Kortikalis (KD) zum Radius (r) dar: $BR = \frac{r}{KD}$.

Nach den Regeln der Biomechanik wird der kortikale Knochen für den Modus des Knickversagens anfällig wenn dieses Verhältnis 10/1 übersteigt ($BR > 10$) (26). Die Knochenstruktur verhält sich in diesem Fall wie ein gerolltes Blatt Papier. Dieses kann wenn es eng aufgerollt wird starker axialer Kompression standhalten. Wenig aufgerollt, also mit größerem Radius und geringerer Papierwanddicke, aber gleicher Masse, knickt die Rolle bei axialer Kompression ein. Die Rotterdam Studie zeigte, dass Schenkelhalse mit Frakturen im Durchschnitt eine DXA gemessene BR von 16.4 zeigten, und BR mit der Knochendichte eng korreliert (16). In dieser Studie

wurde ebenfalls gezeigt, dass aBMD-Werte eng mit DXA HSA gemessener BR, aber nur sehr gering mit Z korrelieren. Eine ex vivo QCT Studie zeigte, dass insbesondere die superolateralen Anteile des Schenkelhalsquerschnittes im Alter und unter geringer Belastung exzessiv ausdünnen (17) und zum Ausgangspunkt für Bruchstellen werden können.

Zum weitergehenden Verständnis der biomechanischen Veränderungen wurden darüber hinaus weitere geometrische und densitometrische Maße bestimmt:

- Die Veränderung der Querschnittsfläche (CSA gesamt) als Indikator periostealen Knochenanbaus oder Knochenabbaus.
- Die kortikale Fläche als Parameter zur Darstellung endostealen bzw. periostealen Knochenanbaus oder -abbaus.
- Die vBMD des gesamten Schenkelhalsquerschnittes (vBMD gesamt), der Kortikalis (vBMD kort.) sowie des trabekulären Knochens (vBMD trab.).
- Darüber hinaus wurde der Knochenmineralgehalt $BMC = vBMD \times V$ für die einzelnen Kompartimente aus Knochendichte und Volumen (V) bestimmt, um bei gleichzeitiger Veränderung von Fläche und Dichte Interpretationsfehler zu vermeiden.
- Zum Vergleich der QCT vBMD Messungen mit den herkömmlichen aBMD Ergebnissen wurden die DXA FN aBMD Werte aus EUROFORS Studiendaten herangezogen.

2.5) Statistische Auswertung

Die von QCT BIT erhobenen Daten wurden mit dem Programm *QCTDBDump.exe* (Mindways/ Austin/ Texas/ USA) exportiert und in Excel Dateien ausgelesen. Im Folgenden wurden die Daten mit der *JMP 5.0.1 Software* (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) statistisch ausgewertet. Vor der finalen Datenverarbeitung wurde eine Outlier-Analyse durchgeführt und sämtliche Datensätze auf Normalverteilung geprüft. Bei der vergleichenden Analyse wurden entsprechend den Fragestellungen der *Student T-Test* bzw. der gepaarte T-Test durchgeführt. Für die Ergebnisse der 6 rekonstruierten Schichten wurden die Mittelwerte berechnet. Korrelationen basieren

auf dem *Pearson*-Korrelationskoeffizienten nach vorheriger Überprüfung der statistischen Normalverteilung.

3.) Ergebnisse

3.1) Prozessoptimierung für die QCTpro BIT Analyse

Im *Prozessoptimierungsschritt 1* zur Wahl des unteren Schwellenwertes zeigte sich das Problem, dass unterschiedliche räumliche Auflösungen und Partialvolumeneffekte zwischen den Datensätzen der jeweiligen Patienten vorhanden waren. Dies war zum einen bedingt durch variierende Rotation des Femurs bei Diskrepanz zwischen hoher „in-plane“-Auflösung und geringerer „out-of-plane“-Auflösung. Zum anderen wurden für die Berechnung der DICOM-Daten aus den CT-Rohdaten in den Studienzentren keine fest definierte ROI im Verlauf verwendet. Und auch die CT-Scans wiesen unterschiedliche Parameter auf. Hierdurch entstanden weitere Unterschiede der Voxelgrößen und der Bildauflösung. Aufgrund dessen überraschte es nicht, dass die Wahl festgesetzter Schwellenwerte für die einzelnen Patienten, wie auch für das gesamte Kollektiv, offensichtliche Probleme in Form eines Weichtteil-Bias verursachten. Als Konsequenz wurden die Schwellenwerte individuell für jede Messung angepasst, so wie es ursprünglich vom *“CTXA Hip Exam Analysis”* Protokoll empfohlen wird. Hierzu wurde nach visuellen Kriterien der höchst mögliche Schwellenwert gewählt bei dem die weniger Knochen dichten Areale, zum Beispiel im Femurkopf und in der Regio intertrochanterica ohne Artefakte regelrecht dem Knochen zugeordnet wurden. Bei höheren Schwellenwerten entstanden Separationsfehler in Form von „Löchern“ in den Projektionen der genannten Areale.

Die gesamten Daten wurden ein zweites Mal mit einem höheren, für den jeweiligen Patienten konstanten, Schwellenwert ausgewertet. Bei dieser Messung war eine deutlich erhöhte Benutzer-Interaktion zur Evaluation der Daten nötig. Statistisch wurden die Ergebnisse der Studie in Ihren Aussagen verglichen. Hierbei fand sich keine Abweichung der Größendimension sowie der Aussagen zur Veränderung der Knochengeometrie- und Dichtewerte über die Dauer der Therapie. Aufgrund deutlich erhöhter Benutzerinteraktion wurde von der Verwendung der konstanten Schwellenwerte abgesehen.

Im Rahmen des *Prozessoptimierungsschrittes 2* zeigte der automatische Algorithmus als Positionierungsmethode der Schenkelhalsachse im visuellen Vergleich des Schenkelhalsquerschnittes Vorteile gegenüber der manuellen Positionierung. Hierbei werden auch Rotationsfehler des Femurs ausgeglichen, die für den Benutzer manuell schwierig mit entsprechender Präzision korrigiert werden können.

Zur VOI Definition am Schenkelhals (*Prozessoptimierungsschritt 3*) stellte sich heraus, dass die automatischen Registrierungsmethoden nach kleinstem Volumen und kleinster Fläche im visuellen Vergleich der vier Verlaufsuntersuchungen bei 8 der 11 Patienten keine zufriedenstellenden Ergebnisse im Hinblick auf vergleichbare VOI-Platzierung lieferten. Dagegen zeigte sich die Positionierung nach Exzentrizitätskriterien, vergleichbar mit der manuellen Positionierung, sehr robust. Letztere Methode der VOI-Platzierung nach Exzentrizitätskriterien basiert auf der Beobachtung, dass sich die Struktur des Schenkelhalsquerschnittes von einer runden Form am Übergang vom Femurkopf zum Schenkelhals zu einer elliptischen Form nahe des Trochanter majores verändert (33). Dort beträgt das Exzentrizitäts-Verhältnis der beiden Hauptachsen des Schenkelhalsquerschnittes ungefähr 2/1 wie in den hier vorgestellten Patientendaten gezeigt wird (Abb.12, S.31). Die Veränderung der Exzentrizität beträgt entlang des Schenkelhalses ungefähr 100%, während Veränderungen der Fläche, besonders im Bereich des mittleren Schenkelhalsschaftes in Relation gering ausfallen (circa 10-20%). Aus der resultierenden hohen Positionssensitivität begründet sich die hohe Präzision der Exzentrizitätsmethode im Vergleich zu anderen automatischen Methoden. Zudem konnten Crabtree et al. in QCT *ex vivo* Studien zeigen (34,35), dass die VOI Definition am Schenkelhals am Ort der Exzentrizität 1,4/1 reproduzierbar den Ort des nach Kuiper et al. definierten kleinsten Volumens des Schenkelhalses definiert (36).

Auch die manuelle Positionierung am Schenkelhals zeigte konstante Ergebnisse. Die Methode misst bei konstanter VOI Größe jedoch lediglich den distalen Schenkelhals, da die Längenunterschiede zwischen den Schenkelhälsen stark abweichen. Zudem ist die manuelle Positionierung wegen der erhöhten Interaktion anfällig für Fehler durch den Bediener. Die Exzentrizitätsmethode kann bei regelrecht durchgeführten

CT-Messungen mit gleichbleibenden Parametern in vielen Fällen (in unserer Erfahrung bei ca.70%) unter der Überwachung der Messschritte ohne Interaktion ablaufen.

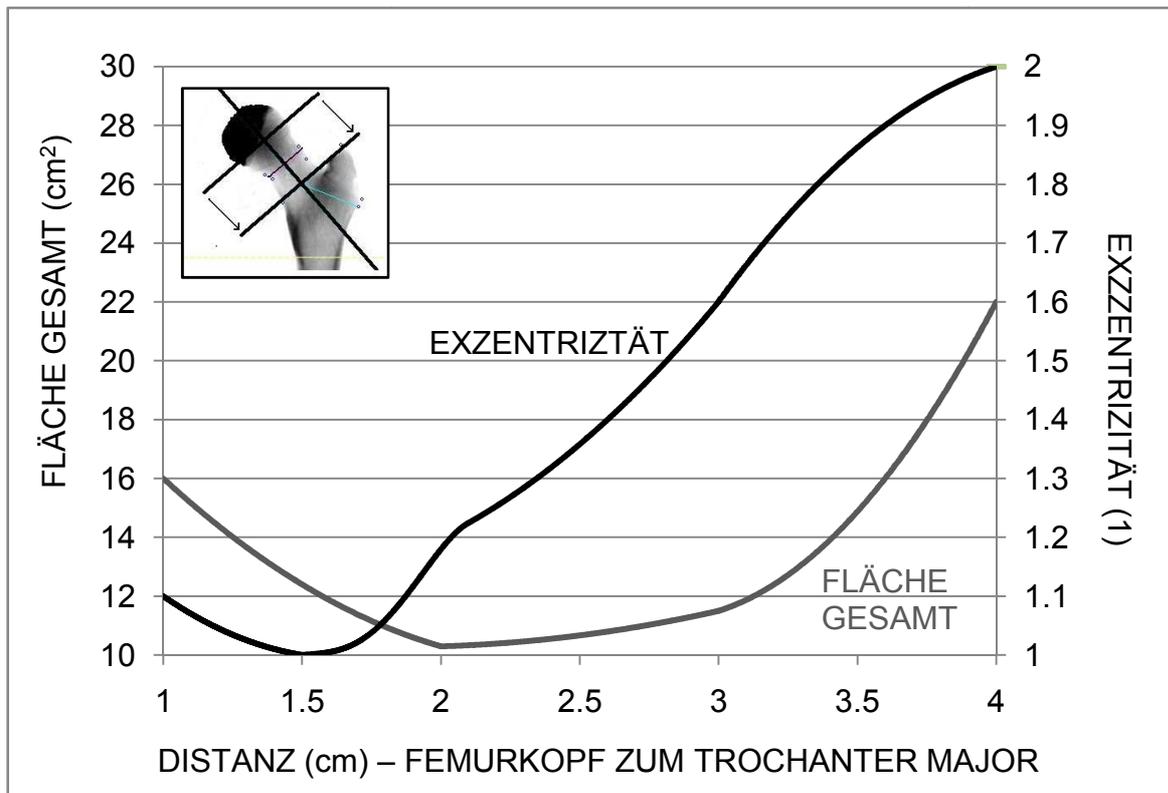
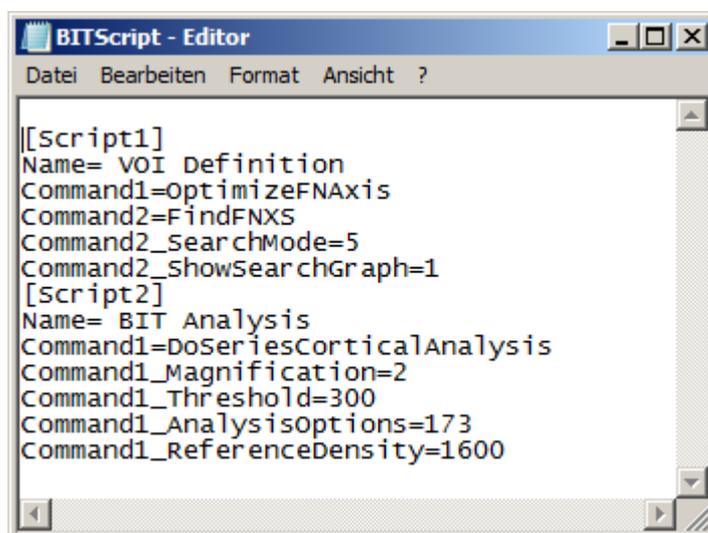


Abb.12: Schematische Darstellung des Verlaufs der Fläche sowie der Exzentrizität entlang der Schenkelhalsachse basierend auf Patientendaten der Studie. Daraus wird erkenntlich, dass im mittleren Bereich des Schenkelhalses wenige Prozent Differenz der Querschnittfläche einem deutlichen Anstieg der Exzentrizität des Querschnitts gegenüberstehen.

Prozessoptimierungsschritt 4 zeigte, dass für die Definition der Kortikalis ein feststehender Schwellenwert von $300\text{mg}/\text{cm}^3$ für diese Studiendaten mit 3mm Schichtdicke die besten Ergebnisse in Bezug auf die akkurate Darstellung der Kortikalis im Vergleich zum Nativbild erbrachte.

Für die BIT Auswertung zeigte es sich vorteilhaft, zwei kurze BIT-Skripte durch Bearbeitung der „BITScript.ini“-Datei zu erstellen. Hierzu wurde ein Skript zur Achsen- und VOI-Definition formuliert. Ein zweites BIT-Skript wurde geschrieben, um nach einer visuellen Kontrolle die vollautomatische Auswertung durchzuführen. Die

Skripte können in *Schritt 4 der QCTpro Messung* aufgerufen werden. Abb.13 dokumentiert die hier verwendete Formulierung für zukünftige Anwender.



```
[[Script1]
Name= VOI Definition
Command1=OptimizeFNaxis
Command2=FindFNXS
Command2_SearchMode=5
Command2_ShowSearchGraph=1
[Script2]
Name= BIT Analysis
Command1=DoSeriesCorticalAnalysis
Command1_Magnification=2
Command1_Threshold=300
Command1_AnalysisOptions=173
Command1_ReferenceDensity=1600
```

Abb.13: *Bitskript.ini-Datei*: Skript 1 ruft den automatischen Algorithmus zur Platzierung der Schenkelhalsachse auf. Anschließend wird mit Command 2 die VOI Platzierung durchgeführt. Skript 2 führt die Vermessung des Schenkelhalses in 1mm dicken Schichten durch, bei definiertem Schwellenwert von 300mg/cm³.

3.2) Ausgangsdaten bei Basisvisite

78 Patienten wurden im EUROFORS HRCT Protokoll einer 2 Jahres Behandlung mit TPTD zugeteilt. Die Auswertung enthält im Rahmen einer Completer-Analyse die Daten von den 52 Patienten welche erfolgreich an allen Visiten teilnahmen. Patienten hatten ein mittleres Alter von 67,8 ± 15 Jahren, Gewicht 64,0 ± 24kg, Größe 158 ± 15cm. 25 Patienten haben die Studie unterbrochen oder nicht zu Ende geführt. Ein Patient absolvierte alle Messungen konnte aber, aufgrund zu kurz gefahrenem CT-Scans bei einer Visite, nicht in allen Messungen mit QCTpro BIT ausgewertet werden. Die Patienten wurden als Gesamtgruppe und gruppiert nach medikamentöser Vorbehandlung ausgewertet. Die Mehrheit von 32 Patienten (61,5%) gehörte in die *inad. pre-Tx Gruppe*. 12 Patienten (23,1%) waren der *pre-Tx Gruppe* zugeteilt und 8 Patienten (15,4%) der *Tx-naïve Gruppe*. Die Baseline-Werte für die Studienpopulation sind in Tab.2 (S.34/35) aufgeführt.

Der statistische Vergleich zeigte, dass die Ausgangswerte der Subgruppen in Bezug auf Alter, Gewicht, Z, BR, und vBMD kort. keine signifikanten Unterschiede

aufwiesen. Die Gruppe der *inad. pre-Tx* Patienten hatte bei Basisvisite einen signifikant niedrigeren DXA aBMD Wert als die *pre-Tx Gruppe* ($p < 0,01$) (Tab.2), bedingt durch signifikant niedrigere BMD und BMC Werte im trabekulären Knochenkompartiment, bei vergleichbaren Werten für BR und Dichte des kortikalen Knochenkompartiments. Die Baseline-Werte der Gesamtpopulation zeigten eine deutliche höhere Korrelation der *vBMD gesamt* mit der *BR* ($r^2 = 0,83$, $p < 0,0001$) im Vergleich zu *vBMD gesamt* mit Z_{min} und Z_{max} (r^2 : 0,24 bzw. 0,25) und der der Korrelation zwischen *aBMD* zu *BR* ($r^2 = 0,37$).

3.3) Therapieeffekte

Die Veränderung der Dichte-, Flächen- und Strukturparameter für die einzelnen Zeiträume der TPTD Therapie sind für die Gesamtpopulation sowie für die Subgruppen in Tab. 2 (S.36/37) aufgeführt und werden in den nachfolgenden Abbildungen im Einzelnen näher dargestellt.

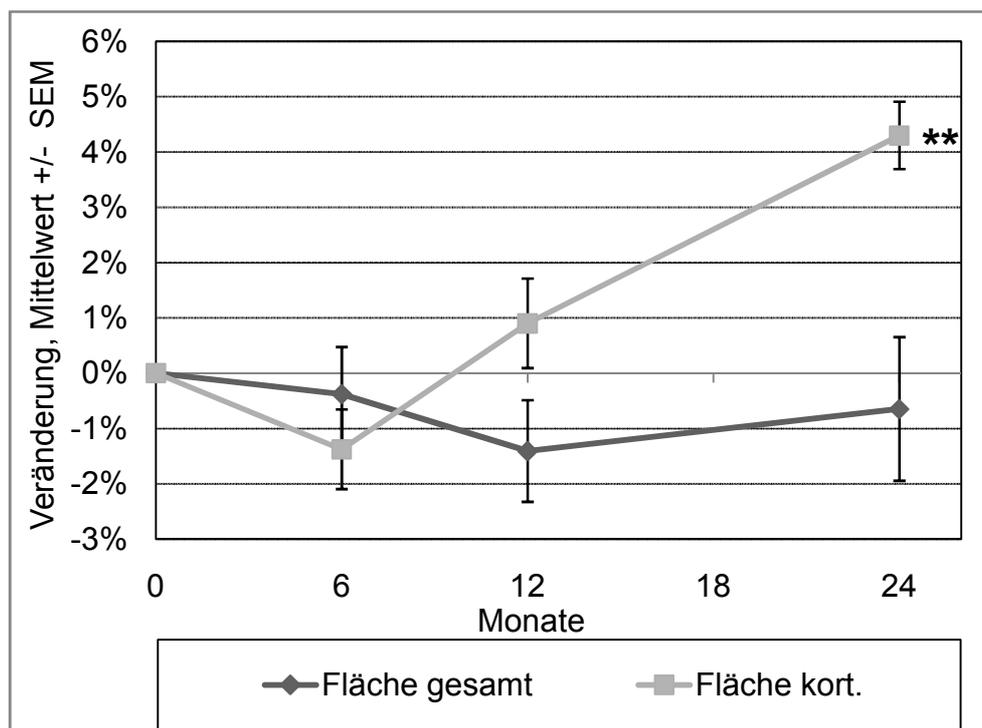


Abb.14: Veränderung der Fläche des Gesamtquerschnittes des Schenkelhalses sowie der Fläche des kortikalen Knochens während 24 Monaten TPTD Therapie. °: $p < 0,1$, *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, ***: $p < 0,001$ vs. Baseline.

CSA *gesamt* zeigte keine signifikanten Veränderungen über den Studienverlauf (Abb.14). Es wurde daher kein periostealer Knochenanbau detektiert. Hingegen zeigt die CSA *kort.* in den ersten 12 Monaten einen beginnenden Anstieg, der nach 24 Monaten signifikante Werte von +4,4% erreichte ($p < 0,01$, Abb.14). Da kein periostealer Anbau zu messen war, kann die kortikale Flächenzunahme als Resultat einer Knochenapposition an der endostealen Knochenoberfläche interpretiert werden.

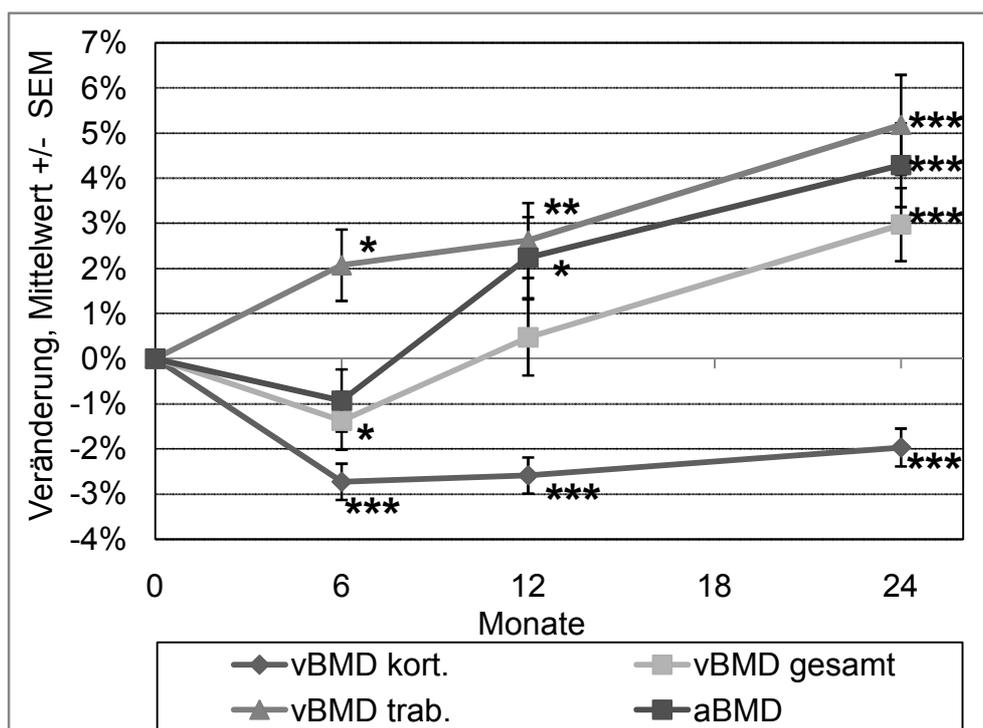


Abb.15: Veränderung der Knochendichte während 24 Monaten TPTD Therapie. Während sich die kortikale Knochendichte im Studienverlauf reduziert zeigt, nimmt die Dichte im trabekulären Teil des Knochens signifikant zu. Es zeigt sich eine vergleichbare Entwicklung des vBMD gesamt zur DXA aBMD. °: $p < 0,1$, *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, ***: $p < 0,001$ vs. Baseline.

In Bezug auf die Dichtewerte zeigte die QCT Messung Unterschiede bei den Veränderungen in den beiden Knochenkompartimenten, die mit DXA nicht separat dargestellt werden können (Abb.15). Nach 6 Monaten Behandlung fand sich eine signifikante Reduktion der *vBMD kort.*, während *vBMD trab.* signifikant anstieg. Diese führte zu einer signifikanten Abnahme des *vBMD gesamt* um -1,4% ($p < 0,05$). In den darauf folgenden 18 Monaten bis zum Ende der Studie blieb die kortikale Dichte stabil während die kortikale Fläche zunahm. Dies führte zu einer signifikanten

Zunahme der kortikalen Knochenmasse (*BMC kort.*) um 6,7% ($p < 0,0001$). Nach 24 Monaten Therapie resultierten die Veränderungen der *vBMD trab.* (5,2%, $p < 0,0001$) und der *BMC kort.* (2,3%, ns) in einem Anstieg des *vBMD* gesamt um 3,0% ($p < 0,001$). Veränderungen des DXA *aBMD* zeigten über die Visiten hinweg vergleichbare Ergebnisse zur Entwicklung des *vBMD* (Abb.15).

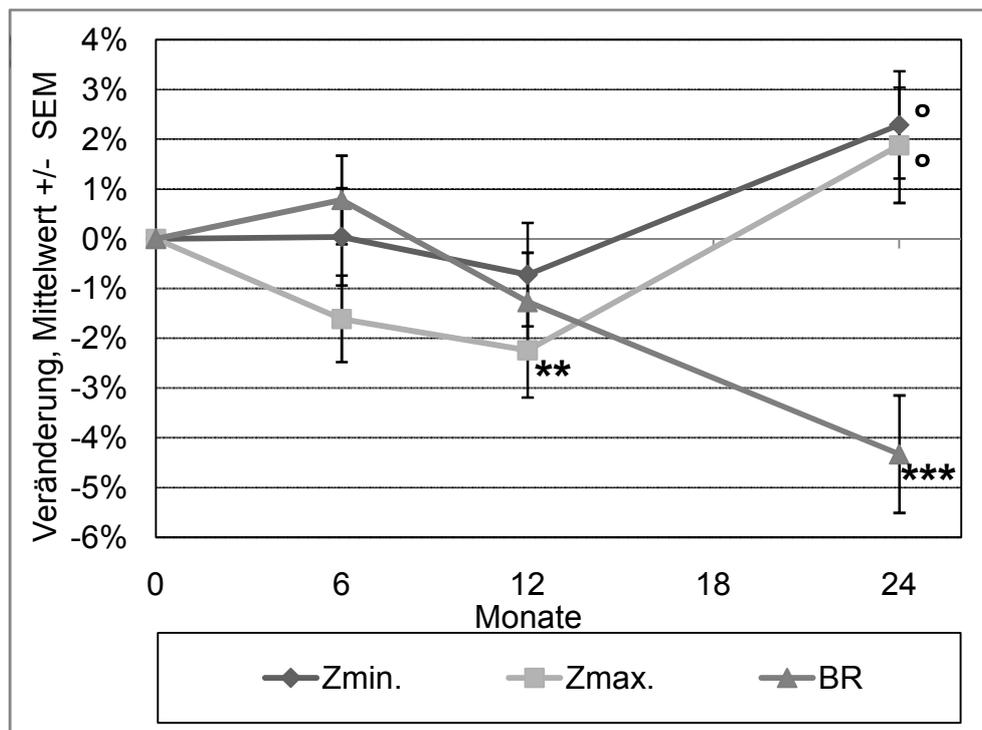


Abb.16: Veränderung der Knochenstrukturparameter über 24 Monate TPTD-Therapie. Die Reduktion der BR entspricht einer Reduktion der elastischen Instabilität. Es zeigt sich ein Trend zur Verbesserung der Biegesteifigkeit (Z_{min} , Z_{max}). °: $p < 0,1$, *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, ***: $p < 0,001$ vs. Baseline.

Die Effekte dieser Dichte- und Flächenveränderungen auf die biomechanischen Parameter sind in Abb.16 dargestellt. Eine zeitweilige Abnahme des Z wurde für die stärkere Ebene beobachtet (Z_{max}), zeigte sich jedoch nicht für Z_{min} . Nach 12 Monaten Therapie wurde der Trend zur Abnahme des Z_{max} signifikant (-2,2%; $p < 0,01$), veränderte sich jedoch zum positiven mit längerer Behandlungsdauer. Im zweiten Jahr verbesserten sich BR und Z signifikant (BR: -4,6%; $p < 0,0001$, Z_{min} : +2,7%; $p < 0,05$, Z_{max} : (+3,9%; $p < 0,01$)). Im Vergleich zur Baseline-Visite zeigten sich die Veränderungen signifikant für die BR (-4,3%; $p < 0,001$) sowie ein Trend der Verbesserung für Z_{min} (2,3%; $p < 0,06$) und Z_{max} (1,9%; $p < 0,08$).

		Einheit	Alle Pat.	pre-Tx	inad. pre-Tx	Tx-naïve
Alter	Basisvisite	Jahre	67,8 ± 15	66,8 ± 5,4	67,6 ± 7,4	70,0 ± 7,8
Anzahl	-	-	52	32	12	8
aBMD	Basisvisite	g/cm ²	0,56 ± 0,07	0,60 ± 0,09	0,54 ± 0,04 †	0,59 ± 0,08
EUROFORS	6 Monate	%	-0,9 ± 5,0	0,50 ± 5,9	-1,7 ± 4,3 *	0,07 ± 6,1
52 Patienten	12 Monate	%	2,2 ± 6,4 *	4,4 ± 8,2 °	1,4 ± 4,6 °	2,0 ± 9,3
	24 Monate	%	4,2 ± 7,1 ***	2,5 ± 7,7	4,7 ± 6,6 ***	4,6 ± 8,6
aBMD	Basisvisite	g/cm ²	0,62 ± 0,11	0,63 ± 0,11	0,62 ± 0,11	0,62 ± 0,10
EUROFORS	6 Monate	%	-0,5	-0,3	-1,3	1,2
gesamt	12 Monate	%	0,7	2,1	0,1	2,2
	24 Monate	%	3,9 ± 0,03	3,4	3,9	4,8
vBMD	Basisvisite	mg/cm ³	180,5 ± 27,3	182,9 ± 33,6	176 ± 19,4	191,8 ± 42,1
gesamt	6 Monate	%	-1,4 ± 4,6 *	-1,3 ± 7,5	-1,6 ± 3,8 *	0,78 ± 1,9
	12 Monate	%	0,5 ± 6,0	1,7 ± 8,8	-0,02 ± 5,3	0,6 ± 3,3
	24 Monate	%	3,0 ± 5,8 ***	2,0 ± 7,2	3,1 ± 5,6 **	4,1 ± 4,6 *
vBMD kort.	Basisvisite	mg/cm ³	553,0 ± 36,0	546,2 ± 41,2	553,8 ± 33,1	559,45 ± 42,5
	6 Monate	%	-2,7 ± 2,9***	-2,8 ± 3,5 *	-2,6 ± 3,0 ***	-3,1 ± 1,9 **
	12 Monate	%	-2,6 ± 2,9 ***	-3,3 ± 3,0 **	-2,4 ± 3,1 ***	-2,2 ± 1,3 **
	24 Monate	%	-2,0 ± 3,0 ***	-1,9 ± 4,0	-2,0 ± 2,9 ***	-2,1 ± 1,4 **
vBMD trab.	Basisvisite	mg/cm ³	80,5 ± 12,8	87,2 ± 17,8	77,2 ± 9,0 †	83,7 ± 14,1
	6 Monate	%	2,1 ± 5,7 *	2,6 ± 5,9	2,4 ± 5,6 *	0,01 ± 5,9
	12 Monate	%	2,6 ± 6,0 **	2,9 ± 7,0	2,5 ± 5,7 *	2,4 ± 5,9
	24 Monate	%	5,2 ± 8,0 ***	4,4 ± 10,3	6,1 ± 7,5 ***	2,6 ± 6,1
BMC gesamt	Basisvisite	mg/cm	10378,1 ± 1532,9	10858,1 ± 1353,9	10084,3 ± 1241,0	10833,7 ± 2528,1
	6 Monate	%	-1,9 ± 4,6 **	-2,4 ± 2,4 **	-2,4 ± 5,0 **	1,1 ± 5,0
	12 Monate	%	-1,2 ± 4,8 °	-1,8 ± 5,4	-1,5 ± 4,9 °	1,0 ± 3,2
	24 Monate	%	2,2 ± 6,4 *	1,2 ± 6,5	2,1 ± 6,2 °	4,1 ± 7,5
BMC kort.	Basisvisite	mg/cm	6718,9 ± 1422,8	6753,9 ± 1444,1	6598,2 ± 1236,9	7149,2 ± 2101,6
	6 Monate	%	-3,8 ± 7,6 ***	-3,9 ± 8,7	-4,9 ± 7,0 ***	0,82 ± 6,6
	12 Monate	%	-1,7 ± 7,2 °	2,4 ± 12,6	-2,5 ± 7,3 °	0,23 ± 4,5
	24 Monate	%	2,3 ± 10,3 °	-1,5 ± 10,0	1,4 ± 10,3	6,9 ± 10,8
BMC trab.	Basisvisite	mg/cm	3659,2 ± 690,7	4104,2 ± 793,5	3486,1 ± 472,1	3684,0 ± 1010,7
	6 Monate	%	1,9 ± 8,6	2,4 ± 12,6	1,8 ± 6,8	1,4 ± 8,8
	12 Monate	%	0,7 ± 8,7	-1,3 ± 10,5	0,8 ± 8,7	2,2 ± 6,0
	24 Monate	%	3,2 ± 8,9 **	2,8 ± 12,0	4,0 ± 7,9 **	0,28 ± 7,7

Tab. 2a: Übersichtstabelle zu den Ausgangswerten und der Entwicklung in Prozent für die Folgevisiten bei Betrachtung der Gesamtpopulation sowie der Subgruppen. Mittelwert ± Standardabweichung. aBMD Daten wurden zum Vergleich aus den Studiendaten herangezogen (22). Für die aBMD Daten der Gesamtpopulation lagen hierbei keine numerischen Daten der Standardabweichungen im Verlauf vor. °: p<0,1, *: p<0,05, **: p<0,01, ***: p<0,001 vs. Baseline. †: p<0,05 im Students t-Test gegenüber inad. pre-TX Gruppe.

		Einheit	Alle Pat.	pre-Tx	inad. pre-Tx	Tx-naïve
CSA gesamt	Basisvisite	cm ²	9,6 ± 1,0	10,0 ± 1,1	9,5 ± 0,8	9,5 ± 1,7
	6 Monate	%	-0,4 ± 5,3	-0,6 ± 7,4	-0,8 ± 4,5	1,8 ± 4,2
	12 Monate	%	-1,4 ± 5,9 °	-3,0 ± 7,5	-1,3 ± 5,7	0,4 ± 3,3
	24 Monate	%	-0,7 ± 4,4	-0,68 ± 4,4	-0,8 ± 4,2	0,04 ± 5,6
CSA kort.	Basisvisite	cm ²	2,0 ± 0,4	2,1 ± 0,4	2,0 ± 0,3	2,1 ± 0,6
	6 Monate	%	-1,2 ± 6,2	-1,2 ± 6,2	-2,4 ± 5,5	4,0 ± 6,5
	12 Monate	%	0,9 ± 6,4	2,4 ± 7,9	-0,1 ± 5,9	2,6 ± 5,6
	24 Monate	%	4,3 ± 9,4 **	3,6 ± 9,7	3,3 ± 9,0 *	9,1 ± 10,5 *
Buckling Ratio	Basisvisite	1	9,5 ± 2,1	9,6 ± 2,9	9,5 ± 1,5	9,1 ± 3,0
	6 Monate	%	0,7 ± 6,4	0,95 ± 6,5	1,5 ± 6,6	-3,0 ± 4,6
	12 Monate	%	-1,3 ± 7,2	-3,1 ± 8,2	-0,3 ± 7,0	-2,4 ± 6,3
	24 Monate	%	-4,3 ± 8,5 ***	-2,8 ± 10,1	-3,8 ± 8,0 *	-8,8 ± 7,4 *
Zmin	Basisvisite	cm3	0,47 ± 0,01	0,48 ± 0,09	0,44 ± 0,08	0,48 ± 0,11
	6 Monate	%	± 0,0	-0,3 ± 3,2	-1,0 ± 8,2	4,4 ± 5,0 *
	12 Monate	%	-0,72 ± 7,6	-1,2 ± 7,1	0,8 ± 8,4	0,5 ± 4,8
	24 Monate	%	2,3 ± 8,42 °	1,8 ± 9,4	1,8 ± 8,6	4,8 ± 6,1 °
Zmax	Basisvisite	cm3	0,50 ± 0,01	0,51 ± 0,08	0,48 ± 0,08	0,52 ± 0,13
	6 Monate	%	-1,6 ± 6,3 °	-2,6 ± 4,0 *	-2,8 ± 6,2 *	4,4 ± 6,4 °
	12 Monate	%	-2,7 ± 6,0 *	-3,2 ± 6,2 °	-2,0 ± 6,3 °	-1,5 ± 4,6
	24 Monate	%	1,9 ± 7,8 °	-0,2 ± 7,3	1,6 ± 7,9	5,8 ± 7,7 °

Tab. 2b: Übersichtstabelle zu den Ausgangswerten und der Entwicklung in Prozent für die Folgevisiten bei Betrachtung der Gesamtpopulation sowie der Subgruppen. Mittelwert ± Standardabweichung. °: p<0,1, *: p<0,05, **: p<0,01, ***: p<0,001 vs. Baseline. †: p<0,05 im Student t-Test gegenüber inad. pre-TX Gruppe.

3.4) Vergleich der Vorbehandlungs-Subgruppen

Eine Analyse der Unterschiede zwischen den Patienten der drei Behandlungsgruppen vor Therapie mit TPTD zeigte, dass in der frühen Phase der Studie (bis zum 6 Monate) erfassbare Unterschiede der Behandlungseffekte vorlagen (Abb.17). Alle Patientengruppen zeigten eine Reduktion der kortikalen BMD (-2,7%, p<0,0001), Patienten ohne Vorbehandlung (*Tx-naïve*) zeigten jedoch eine signifikante Zunahme für Z_{\min} und Z_{\max} (+4,4%, p<0,05 für beide Parameter), und einen Trend zu endostealer Expansion des kortikalen Kompartimentes. Dagegen fand sich bei Patienten der *inad. pre-Tx Gruppe* zu diesem Zeitpunkt eine signifikante Reduktion der maximalen Biegesteifigkeit (Z_{\max}) von 2,2% (p<0,05) ohne signifikante Veränderung des Z_{\min} . Im Student t-Test sind die Unterschiede zwischen diesen Gruppen für die kortikale Fläche sowie Z_{\max} signifikant (p<0,05).

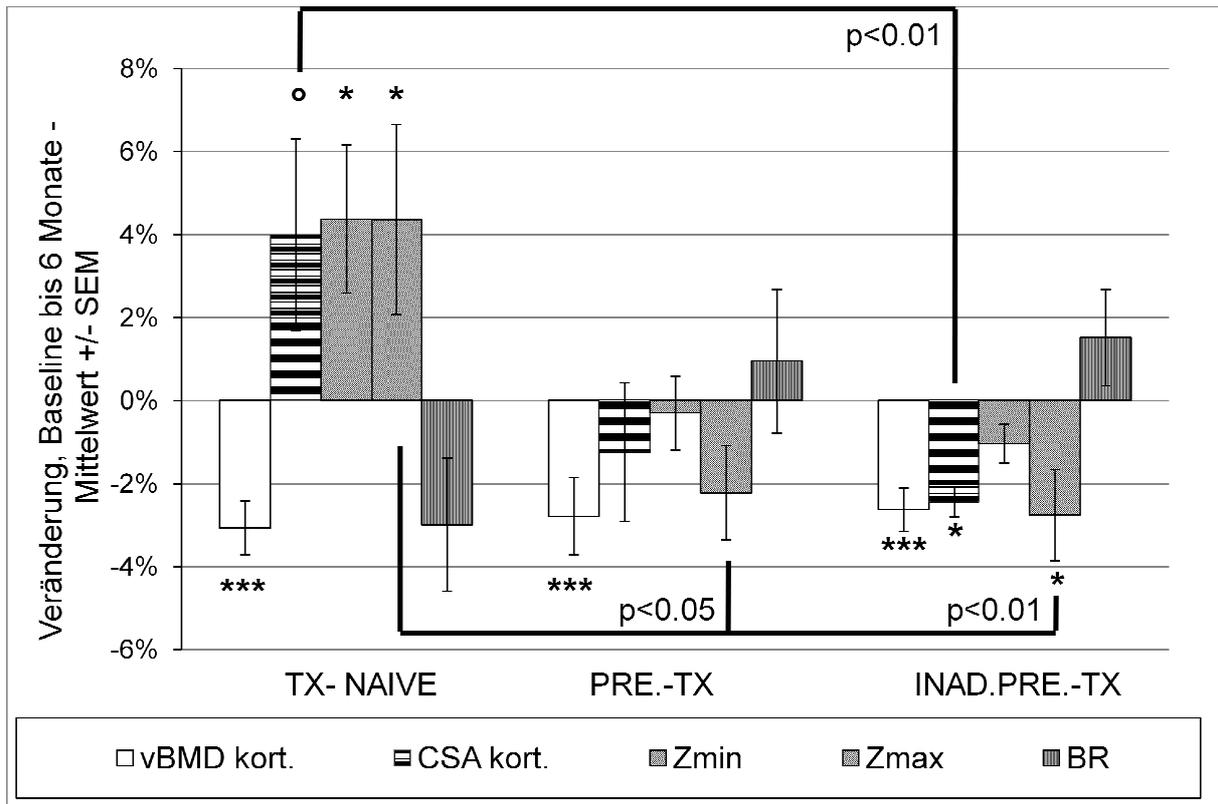


Abb.17: Vergleich der Veränderungen zwischen den Subgruppen bei der 6-Monats-Visite. Es zeigt sich eine kortikale Dichtereduktion in alle Subgruppen. Dagegen findet sich ein Trend zu endostealem Knochenanbau bei Patienten ohne Vorbehandlung (*Tx-naïve*) welcher bei vorbehandelten Patienten (*pre-Tx*, *inad. pre-Tx*) nicht stattfindet. Hierdurch begründen sich signifikante Unterschiede zwischen der Entwicklung von Z_{max} in den ersten Monaten der TPTD-Therapie.

Im Zeitraum von der 6 Monats-Visite bis zur 24 Monats-Visite (Abb.18) zeigten die Patienten der *inad. pre-Tx Gruppe* nur eine geringe Tendenz einer kortikalen *vBMD*-Zunahme (+0,73%, ns), jedoch fand in diesem Zeitraum ein signifikanter endostealer Knochenanbau statt (*CSA kort.*: +6.1%, $p < 0,001$). Einhergehend mit dem endostealen Anbau fanden sich in diesem Zeitraum Verbesserungen von Z_{min} (+3,3%, $p = 0,07$), Z_{max} (+4,9%, $p < 0,01$), and der BR (+5,0%, $p < 0,05$). Im Vergleich zu *Tx-naïve* Patienten (*CSA kort.*: +9,1%, $p < 0,05$) zeigte der endosteale Knochenanbau bei den vorbehandelten Patienten ein geringeres Ergebnis (*inad. pre-Tx Gruppe*: +3,6%, ns / *pre-Tx Gruppe*: +2,3%, $p < 0,05$). Diese Unterschiede waren jedoch nicht groß genug um nach 12 bzw. 24 Monaten signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen hervorzubringen. Eine eingehende Untersuchung aller Daten zeigte

keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen nach 12 und 24 Monaten.

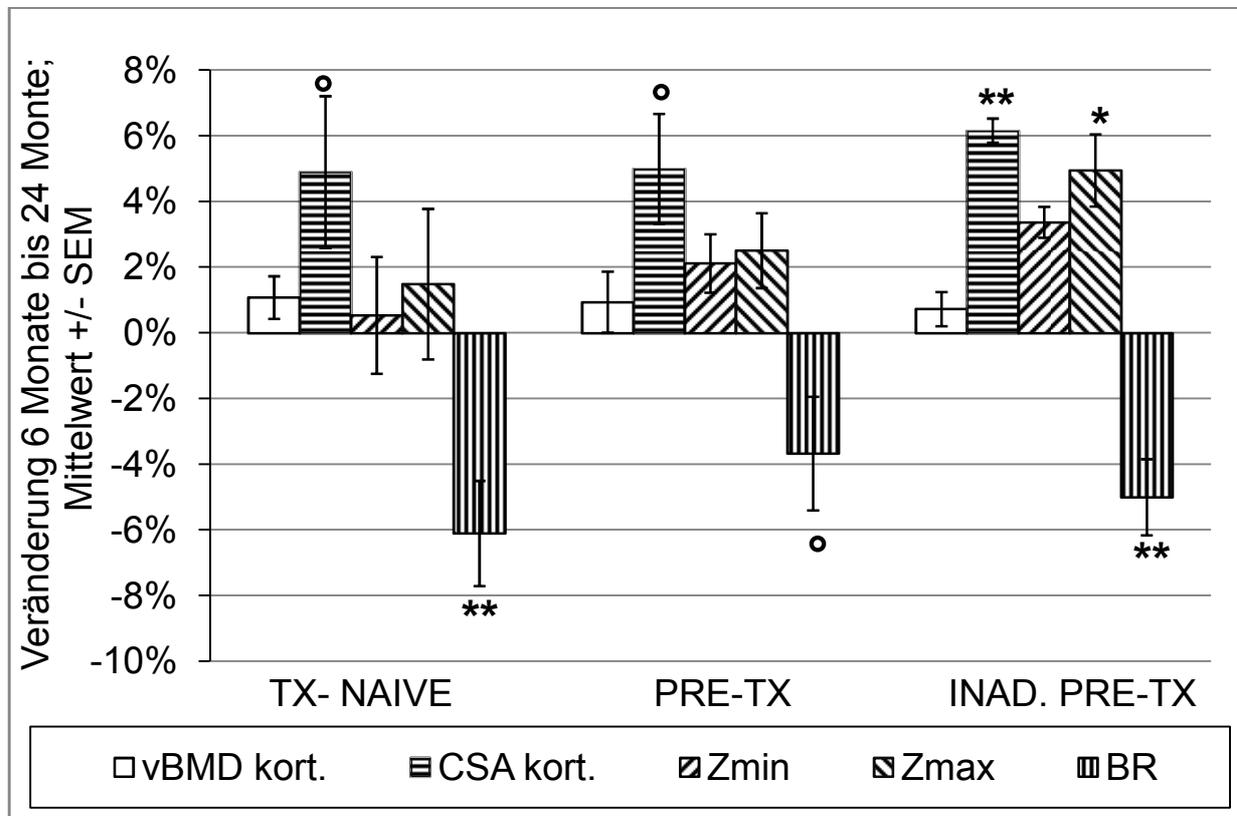


Abb.18: Vergleich der Veränderungen zwischen den Subgruppen im Zeitraum von der 6-Monatsvisite bis zur Visite nach 24 Monaten. Es zeigt sich eine signifikante Zunahme der kortikalen Fläche in der *inad. pre-Tx* Gruppe. Zudem findet sich jeweils ein Trend zu einer solchen Flächenzunahme in den beiden kleineren Gruppen. Hierdurch zeigen sich entsprechende Verbesserungen des Knicklastverhältnisses (BR).

3.5) Einfluss der Ausgangswerte auf die Größendaten des Therapieeffektes

Die Daten der Basis-Visite für Z und BR zeigten eine Assoziation mit dem Ausmaß der Veränderung nach TPTD Behandlung. Patienten mit geringsten Ausgangswerten für Z und BR zeigten das beste Outcome unter TPTD Behandlung. Es bestand eine inverse Korrelation zwischen dem Basiswert für Z_{\min} und dem Outcome für ΔZ_{\min} und ΔZ_{\max} (beide $p < 0,05$; Abb.18-20) und ebenfalls negative Korrelation zwischen dem Basiswert für kortikaler CSA und dem Outcome für kortikale ΔCSA ($p < 0,05$; Abb.20) und ΔBR ($p < 0,05$). Die genannten Korrelationen wurden mit den Absolutwerten der Veränderung zum Basiswert gerechnet um einen Bias durch den

geringeren Basiswert auszuschließen. Weiter zeigte sich, dass die Veränderung Δ der Absolut-Werte der BR über 24 Monate bei Patienten mit $BR < 10$ (-0,8) signifikant größer waren als bei Patienten mit $BR > 10$ (-0,2) (Abb.22). Dieser Zusammenhang konnte jedoch nicht in Korrelationen bestätigt werden ($r=0,25$; $p < 0,08$). Die Assoziationen der genannten Baseline-Variablen mit ihrem Outcome zeigten sich ebenfalls signifikant in der Berechnung von Modellen, welche die Korrelation für die einzelnen Subgruppen bereinigte. Es fand sich hingegen kein signifikanter Zusammenhang zwischen Baseline aBMD und vBMD und den entsprechenden Veränderungen über 24 Monate ($r=0,19$; $p < 0,16$ bzw. $r=0,07$; $p < 0,62$).

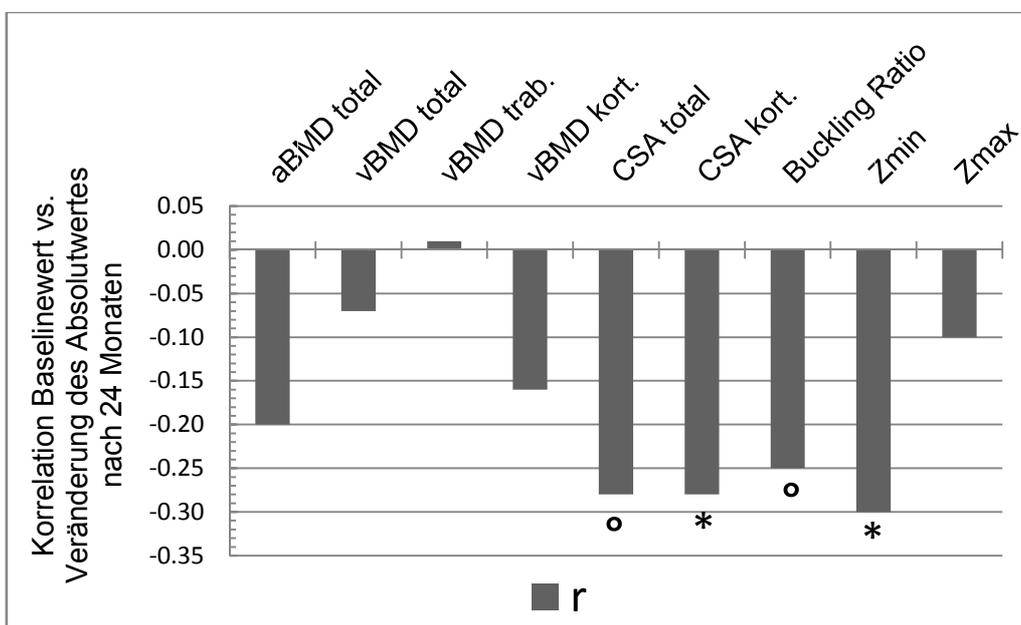


Abb. 18: Übersicht zur Korrelation (r) der Ausgangswerte mit den Veränderungen ihrer jeweiligen Absolutwerte nach 24 Monaten. Es finden sich signifikante Korrelationen für die kortikale Fläche sowie Z_{min} (Siehe Abb.19-21). °: $p < 0,1$, *: $p < 0,05$

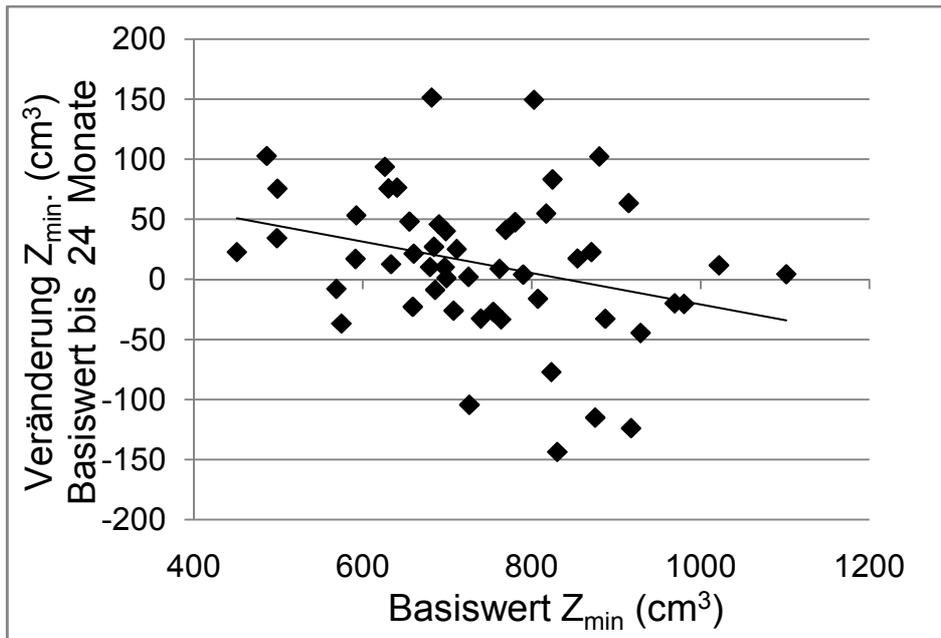


Abb. 19: Korrelation zwischen Basiswert Z_{min} und Outcome nach 24 Monaten TPTD Therapie ($r = -0,30$, $p < 0,05$).

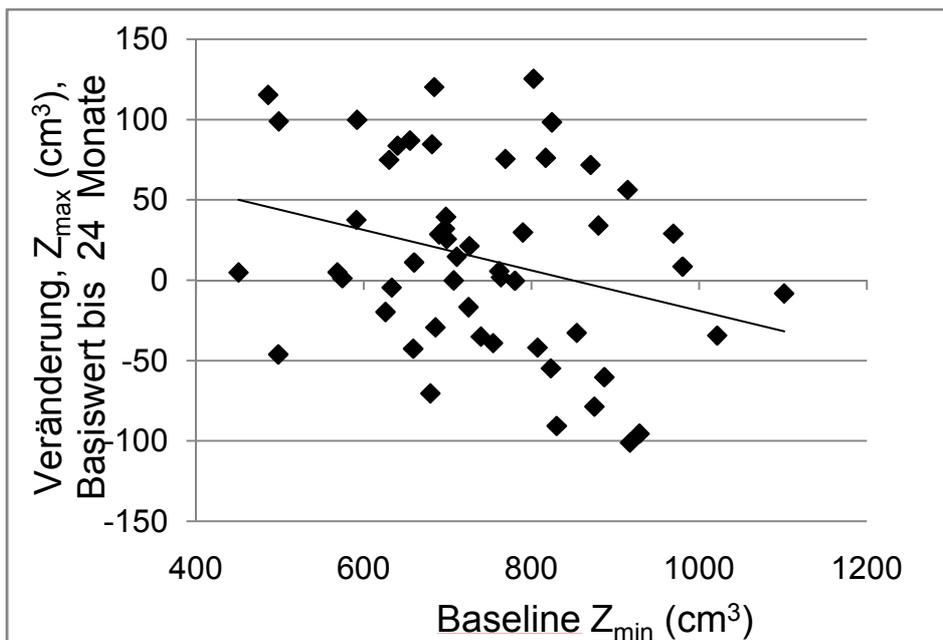


Abb.20: Korrelation zwischen Basiswert Z_{min} und Outcome von Z_{max} nach 24 Monaten TPTD Therapie. ($r = -0,30$, $p < 0,05$).

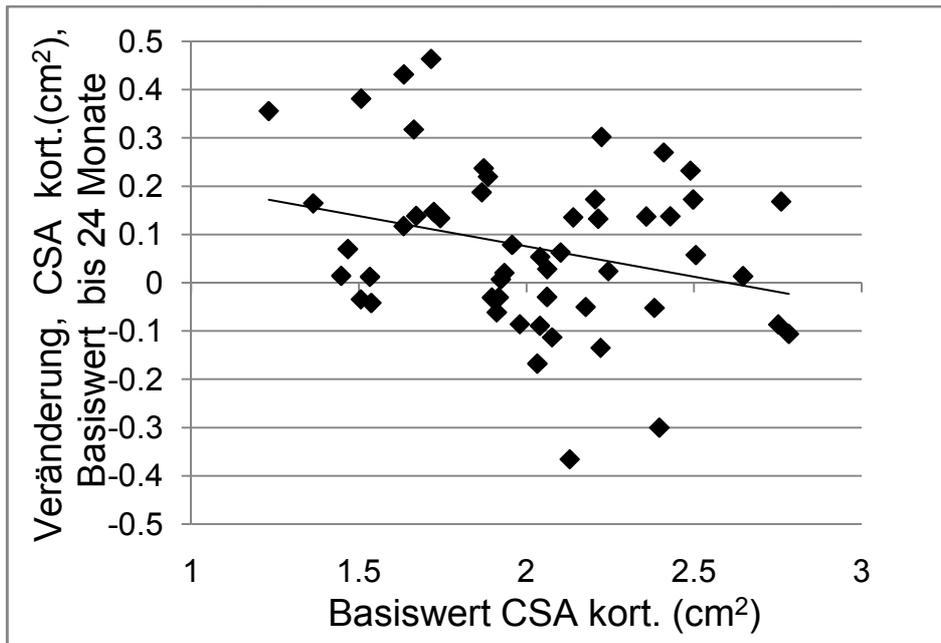


Abb.21: Korrelation zwischen Basiswert CSA kort. und Outcome nach 24 Monaten TPTD Therapie (r= -0,28, p<0,05)

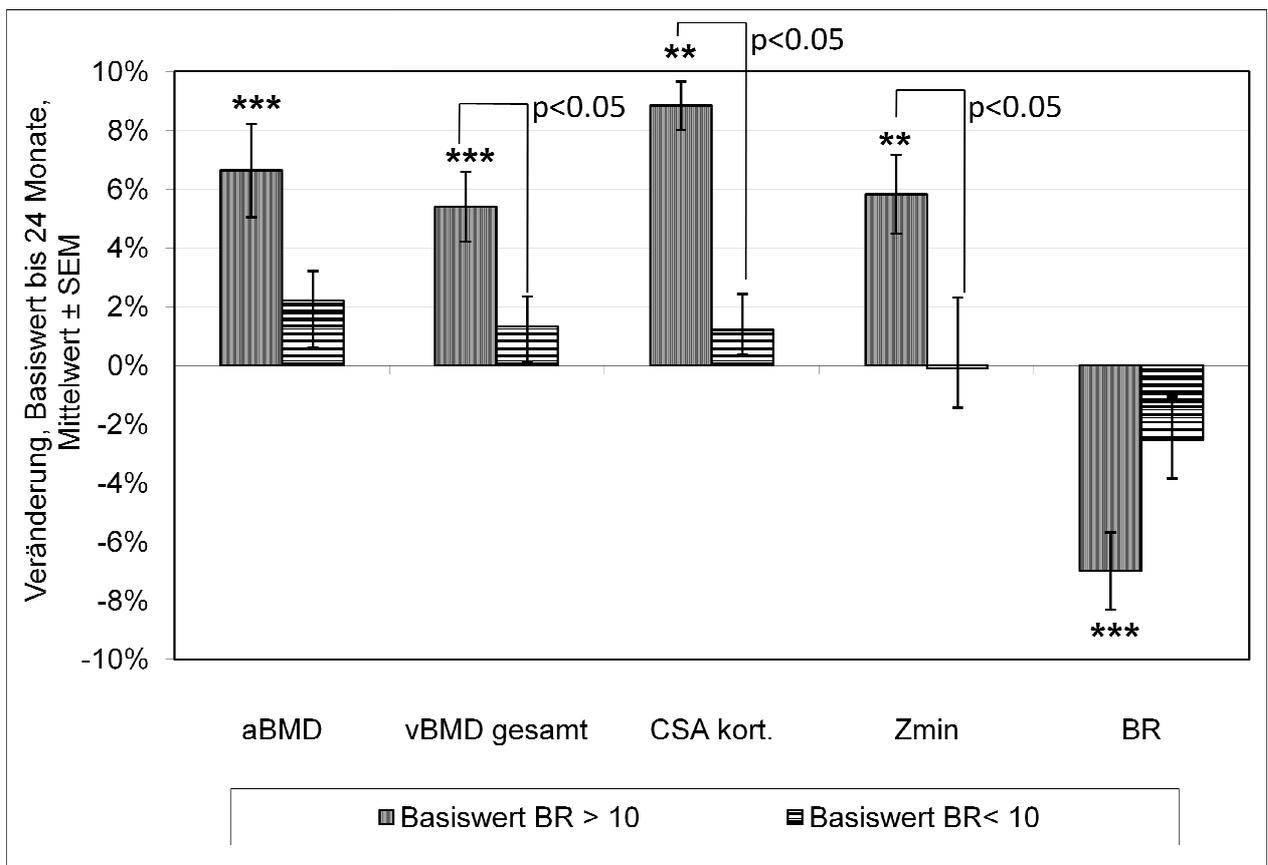


Abb.22: Unterschiede des Outcomes für Dichte-, Geometrie- und Festigkeitsparameter nach 24 Monaten bei Patienten mit einem Basiswert der Buckling Ratio größer und kleiner als 10 (26). °: p<0,1, *: p<0,05, **: p<0,01, ***: p<0,001 vs. Baseline.

4.) Diskussion

4.1) Diskussion der Methoden

In der hier vorgestellten Untersuchung von Behandlungserfolgen während einer osteo-anabolen Therapie am Schenkelhals, zeigte sich, dass die QCT in der Lage ist, detaillierte Informationen von Knochendichte- und Strukturveränderungen über einen 2 Jahres-Zeitraum *in vivo* darzustellen.

Hierzu waren optimierte Scanprotokolle und eine Schulung des Bedienungspersonals der Computertomographen eine wichtige Voraussetzung. Für die Auswertung der Daten wurde durch die Analyse von diversen Prozessoptimierungsschritten ein Verfahren erarbeitet, mit dem kleinste Veränderungen der Knochenstruktur präzise analysiert werden können. Die Suche nach einer Methode zur Platzierung des VOI stellte sich in diesem Prozess als wesentlicher Schritt zur Präzisionsmessung heraus.

Im Idealfall wäre es sinnvoller gewesen, die Landmarken zur Messung an verschiedenen Zeitpunkten außerhalb des zu messenden Knochens zu platzieren. Jedoch waren bei den Probanden Veränderungen des Weichteilgewebes mit und ohne Therapieeffekt im Therapiezeitraum ebenso wahrscheinlich wie Veränderungen der Substantia compacta. Darüber hinaus sind Landmarken außerhalb des Schenkelhalses nicht zuletzt wegen Ihrer Verschiebbarkeit und der Distanz zum gemessenen Objekt eher ungeeignet. Daher erschien es sinnvoll, die Messungen in diesem Fall an der Anatomie des Schenkelhalses zu orientieren.

Die Registrierung des VOIs mit der „Exzentrizitätsmethode“ (s.o.), welche zuvor in *ex vivo* Studien angewandt wurde (17,34), ermöglichte es, trotz Knochenstrukturveränderungen im Rahmen der Therapie, konsistente Ergebnisse zu erzielen. Hiermit wurde es ermöglicht, statistisch signifikant, geringfügige Dichte- und Knochenstrukturveränderungen darzustellen. Dagegen zeigten andere Ansätze zur VOI Platzierung wie die vom DXA Gerätehersteller „GE Lunar“ empfohlene Methode der automatisierten Platzierung des VOI am Ort der kleinsten Querschnittsfläche, keine adäquaten Ergebnisse. Die analogen Probleme mit der automatisierten

Platzierung am Ort des kleinsten Volumens deuten darauf hin, dass die geringe Veränderung der Querschnittsfläche entlang der Schenkelhalsachse (Abb.12, S.29) keine adäquaten Markierungspunkte für die automatisierte VOI-Platzierung bietet. Die Exzentrizität der Schenkelhalsachsen verändert sich, wie hier gezeigt werden konnte, entlang des Verlaufes der Schenkelhalsachse stetig. Gerade in dieser Studie, bei der, den Studienergebnissen zufolge, keine periosteale Apposition stattgefunden hat, ist mit der Exzentrizitätsmethode eine sehr robuste automatisierte Auswertung möglich. Es bleibt zu klären ob sich die Konsistenz der Methode in Untersuchungen, bei denen periostealer Anbau stattfindet, bestätigen würde. Solches könnte im Rahmen des normalen Alterungsprozess untersucht werden (19,30,31,32,37).

Im Vergleich zur manuellen Positionierung des VOI zeigte die *Exzentrizitätsmethode* einen Vorteil durch geringere Benutzerinteraktion bei vergleichbarer Konsistenz der Auswertung im Therapieverlauf. Zwischen den einzelnen Patienten zeigte die *Exzentrizitätsmethode* eine bessere Vergleichbarkeit der Datensätze, da sie der interindividuellen Differenz der Schenkelhalslänge soweit gerecht wird, dass sie zuverlässig einen Ort mittig am Schenkelhals im Bereich des minimalen Volumens definiert (34,35,36). Hingegen wird bei der manuellen Methode die VOI in der Regel distal am Trochanter major angelehnt. Bei konstanter VOI Platzierung mit einer VOI von 5mm breite wird hierdurch lediglich der distale Schenkelhals untersucht, wodurch der Ort minimaler Festigkeit nicht adäquat erfasst wird.

Im Vergleich zu den genannten ex vivo Studien wird in dieser Studie, mit einer Schichtdicke von 3mm im CT-Scan eine deutlich geringere Auflösung erzielt. Daher sind die damit auftretenden Partialvolumen-Effekte bei der Betrachtung der Studienergebnisse durchaus von Bedeutung. Die Schwellenwerte zur Detektion und Separation des kortikalen Knochens vom Weichteilgewebe mussten für jeden Scan adaptiert werden. Auch die Separation des kortikalen Knochens vom trabekulären Knochen musste mit einem relativ niedrigen Schwellenwert erfolgen ($300\text{mg}/\text{cm}^3$), um die ausgedünnte Struktur, besonders des superolateralen Segments, adäquat darzustellen. Bei einem Abfall der kortikalen Dichte unter TPTD Therapie ist es daher möglich, dass die Expansion des kortikalen Kompartimentes unterschätzt wurde. Ein

Hinweis auf eine solche Unterschätzung des Schenkelhalsumfangs ist die Beobachtung eines nicht signifikanten Abfalls der Querschnittsfläche im Untersuchungsverlauf. Man kann vermuten, dass hier kein periostealer Knochenabbau erfolgte, sondern dass der Rückgang am ehesten durch die reduzierte Dichte der Kortikalis und resultierende Partialvolumeneffekte vorgetäuscht wurde (Fläche gesamt, Abb.14). Andererseits korrigiert die QCTpro Software, laut Angaben des Herstellers, die Partialvolumen Effekte bis zu einem bestimmten Grad, ohne dass dies im Detail nachprüfbar wäre.

Eine komplette Wiederholung der gesamten Datenanalyse mit einem höher gesetzten konstanten unteren und oberen Schwellenwert zeigte die erwarteten Auswirkungen auf die Messwerte, aber keine relevanten Veränderungen der gemessenen Studienergebnisse im Zeitverlauf. Da bei höheren Schwellenwerten letztendlich deutlich erhöhte Bediener-Interaktion notwendig wurde, werden hier die Daten mit adaptiertem unteren Schwellenwert vorgestellt. Mit der Wiederholung der Analyse kann der robuste Charakter der Methode unterstrichen werden.

4.2) Diskussion der Therapieeffekte

Über den Zeitraum von 24 Monaten Behandlung mit TPTD wurde mit dem QCT-BIT Verfahren eine signifikante Zunahme der vBMD gesamt (3,0%) am Schenkelhals gemessen. Diese Knochendichtezunahme erfolgte jedoch nicht homogen. Somit konnte mit der Separation der Hauptkompartimente des Schenkelhalses die Entwicklung der Therapieeffekte differenzierter betrachtet werden. Hierbei wurde ersichtlich, dass ein Anteil der Dichtezunahme bedingt war durch den Anstieg der trabekulären vBMD (5,2%) während sich die Dichte im kortikalen Kompartiment reduziert zeigte (-2,0%). Aber auch die signifikante Zunahme der kortikalen Fläche über diesen Zeitraum (+4,3%) trug zur Zunahme der Knochendichte bei. Diese Veränderungen der Knochendichte führten zu einem Trend der Verbesserung ($p < 0,01$) gemessener Widerstandsmomente (Mittelwert \pm SEM) für Z_{\min} um $+2,3\% \pm 1,2\%$ und für Z_{\max} um $+1,9\% \pm 1,1\%$, während die Knochenformation im Bereich der endostealen Grenzfläche mit hochsignifikanter Verbesserung ($p < 0,001$) des Knicklastverhältnisses (BR) um $-4,3\% \pm 1,2\%$ einherging.

Die gemessenen Knochendichte- und Strukturveränderungen dieses Kollektivs von Frauen mit schwerer Osteoporose, die in der Mehrheit mit antiresorptiven Medikamenten vorbehandelt wurden, sind vergleichbar zu Ergebnissen vergleichbarer vorausgegangener Studien.

Die vBMD-Daten sind vereinbar mit den von McClung et al. vorgestellten QCT-Dichtemessungen an einem ähnlichen Kollektiv, welches 18 Monate TPTD-Therapie erhalten hatte (38). Diese Autoren berichteten von einer Zunahme des *vBMD trab.* von 4,9%, und Abnahme des *vBMD kort.* um 1,2% über den Behandlungszeitraum. Die aBMD-Veränderungen der EUROFORS-Daten, welche über 24 Monate eine Zunahme von 4% beschreiben, präsentieren sich im Einklang mit früheren DXA-Studien zur TPTD-Behandlung die 2-4% aBMD-Zunahme über 18 Monate für vorbehandelte (39) so wie für nicht vorbehandelte Patienten ergeben hatten (18). Die Patienten der CT-Subpopulation zeigten ein ähnliches Profil wie die Gesamtgruppen der Patienten der EUROFORS Studie (22,39,40) (vgl. Tab.2). Hier fanden sich übereinstimmend signifikante Unterschiede der Veränderungen nach 6 Monaten und keine signifikanten Unterschiede nach 24 Monaten Therapie.

Der Mechanismus und die mechanische Relevanz der in DXA-Studien beschriebenen transienten Knochendichtereduktion nach 6 Monaten (20), sind mit der DXA nicht ausreichend zu erforschen. Daher wurden diesbezüglich zwei entgegengesetzte Hypothesen zur transienten Knochendichtereduktion postuliert. Zum einen, dass diese Veränderung durch periostale Apposition neu synthetisierten, nicht komplett mineralisierten Knochens verursacht würde. - Hierbei resultiere die Knochendichtereduktion nicht aus einer Reduktion der Knochenmasse, sondern komme als Artefakt der DXA-Messung bei einer Flächenzunahme zustande die vom Gerät nicht berücksichtigt werde (41). Zum anderen, dass diese aBMD-Abnahme einen Knochenmasseverlust beschreibe, welcher mit verstärkter kortikaler Porosität assoziiert sei (18).

Diese divergierenden Hypothesen finden Ihre Begründung in folgenden richtungsweisenden Beobachtungen:

Lindsay et al. (42) zeigten in einer Biopsiestudie an humanem Knochen, dass die tägliche Administration von hPTH(1-34) die Fähigkeiten dazu besitzt Knochenapposition an endostealen und periostealen Knochenoberflächen zu

stimulieren. Somit stellten sie die Möglichkeit der Vergrößerung des kortikalen Durchmessers unter Behandlung mit Parathormonanaloga fest. Jilka et al. bestätigten diese Ergebnisse im Tiermodell an Mäusen (43). Eine Zunahme des Knochenumfangs am Menschen konnte bei Patienten unter TPTD-Therapie am distalen Radius mittels hochauflösender peripherer QCT beobachtet werden (44). Hingegen konnten pQCT Studien an Biopsien von ovariectomierten Affen solche Veränderungen im Bereich des Schenkelhalses nicht feststellen (45). In Kollektiven, die nicht mit TPTD behandelt wurden, konnte periostale Apposition am alternden Schenkelhals von Männern (29,30,46,47) und Frauen (18,29,30,46) sowie Studien an Femurpräparaten (31,32) dargestellt werden. Es wird vermutet, dass ab dem mittleren Lebensalter jährlich eine durchschnittliche periostale Apposition von ca. 1% am Schenkelhals normal sei (19). Dagegen zeigte jedoch eine große DXA-HSA-Substudie des „*Fracture Prevention Trial*“ (18), dass die periostale Apposition am Schenkelhals bei TPTD behandelten Patienten in Relation zu einer Placebo-Gruppe reduziert bis nicht vorhanden war (18). Die Placebogruppe zeigte hierbei nach 18 Monaten ca. 1,7% Zunahme des periostealen Durchmessers (18). Uusi Rasi et al. stellten daher die Hypothese auf, dass TPTD periostale Apposition am Schenkelhals inhibiere.

Im Einklang mit dieser Studie (18) und den Primatendaten (45) konnten in den hier vorgestellten Daten keine Hinweise auf eine periosteale Apposition am Schenkelhals gefunden werden. Somit finden sich in vivo bislang keine Hinweise, dass periostale Knochenapposition die Phase der BMD-Reduktion in der *inad. pre-Tx Gruppe* erklärt. Stattdessen zeigt sich bei diesen Patienten in den ersten 6 Monaten ein echter Knochenmasseverlust. Dieser lässt sich anhand der hier vorgestellten QCT-Daten im kortikalen Knochenkompartiment lokalisieren.

Es ist anzunehmen, dass die Reduktion des *vBMD gesamt* durch eine gesteigerte endokortikale Porosität verursacht ist, wie sie in Verbindung mit einem gesteigerten Knochenstoffwechsel in den ersten Monaten der TPTD Therapie bei Menschen (38) und Primaten (44,45) zuvor beschrieben wurde. Auch könnte es zusätzlich der Fall sein, dass eine neu gebildete kortikale Knochenmasse einen zunächst reduzierten Mineralisierungswert aufweist.

Die hier vorgestellten Daten unterstützen daher die Beobachtung an ovariectomierten Affen, dass TPTD den Knochenumsatz sowie die kortikale Porosität an Hüfte und Humerus steigere (45,48). Die Verbesserung der Knochendichte im zweiten Jahr der Behandlung begründet sich schließlich durch den Anstieg der *vBMD trab.* und, wie es diese und die Primatenstudie (45) zeigt, durch endosteale Substanzzunahme des kortikalen Knochens.

Für das Verständnis der Veränderung der Strukturparameter ist die Zusammenschau mit den Geometrie- und Dichteparametern notwendig. Trotz des Knochenmasseverlustes nach 6 Monaten fand sich kein Anhalt für eine erhöhte Frakturgefährdung durch Schwächung der BR und des minimalen Widerstandsmomentes (Z_{\min}). Dies ist wichtig, da bei der alleinigen Betrachtung der DXA aBMD-Werte zuvor eine transiente Schwächung angenommen worden war. Die Reduktion von Z_{\max} um 2,2% dürfte keine Bedeutung für die Bruchfestigkeit des Knochens haben, da es lediglich die stärkste Ebene des Knochens schwächt, während sich das relevante Z_{\min} im Verlauf stabil zeigte.

Dies legt die Hypothese nahe, dass Calcium für die Mineralisierung des trabekulären Knochens aus den stärkeren Regionen des kortikalen Kompartimentes mobilisiert wird. Diese Erklärung würde mit den Observationen von Sato et al. (45) und Burr et al. (48) einhergehen. In deren Studien an ovariectomierten Affen unter TPTD Therapie fanden sich im Vergleich zu ovariectomierten und nicht-ovariectomierten Kontrollen eine höhere kortikale Porosität bei konstanter Knochenmasse sowie eine im Vergleich erhöhte biomechanische Stabilität. Teil der Erklärung war, dass die lokale endokortikale Zunahme der Porosität wegen der geringen biomechanischen Bedeutung, im Gegensatz zu einer erhöhten Porosität der periostalen Region, bei den Ergebnissen nicht zum Tragen komme (44,45). Die endokortikale Porosität würde dagegen durch endosteale Apposition kompensiert (45,48).

Die Ergebnisse der hier vorgestellten QCT-Studie legen nahe, dass die Veränderungen an den Sektoren des Schenkelhalsquerschnittes am stärksten sind, wo der Knochen am dicksten ist, und eine Umverteilung weniger kritisch für die Bruchfestigkeit der Struktur ist.

Einschränkungen der Studie ergeben sich durch den Mangel einer Kontrollgruppe. (Anmerkung: In der EUROFORS-Studie bestand der Gruppenvergleich vor allem in unterschiedlichen Behandlungen im 2. Studienjahr, die randomisiert zugeordnet wurden. Jedoch beinhaltete die hier analysierte CT-Untergruppe, die nicht in dieser Randomisierung einbezogen worden war unglücklicherweise fast ausschließlich Patienten, die auch im zweiten Jahr mit TPTD behandelt wurden.) - Jedoch konnten die Patienten unterteilt werden nach Vorbehandlung und Bruchfestigkeit für die verschiedenen Frakturmodi in den Ausgangswerten.

Patienten mit den schwächsten Knochen, insbesondere diejenigen mit dünnster Kortikalis bei der Baseline-Visite, zeigten unter Therapie ein stärkeres Outcome, also eine größere Verbesserung der mechanischen Festigkeitseigenschaften. Dies lässt sich für Z_{\min} wie auch die BR zeigen. Während Z_{\min} direkt mit dem Outcome ΔZ_{\min} und ΔZ_{\max} korrelierte, lag dagegen nur im Trend ($p < 0,1$) eine direkte Korrelation zwischen Basiswert und Outcome ΔBR vor. Für letzteren Frakturmodus wurde in der biomechanischen Literatur $BR > 10$ als kritischen Schwellenwert der elastischen Instabilität postuliert (26). Bei Stratifikation der Patienten nach diesem Kriterium zeigten sich ausgeprägte und signifikante Unterschiede der biomechanischen Veränderungen. Im Rahmen der Studie verbesserten sich 5 von 21 Patienten (-24%) von einer $BR > 10$ zu einer $BR < 10$, - Es ist unwahrscheinlich, dass diese Beobachtung alleine auf ein *Regression-to-the-mean-Phänomen* zurückzuführen ist: Bei Betrachtung der Regressionsanalysen zeigte sich, dass die Veränderungen der BR nach 6, 12 und 24 Monaten im Vergleich zum Basiswert eine stetig bessere negative Korrelation aufwiesen. Wäre dieses Phänomen eine Regression zum Mittelwert, würde eine solche kontinuierliche Zunahme der Steigung nicht zu erwarten sein. - Die beobachteten Effekte machen biomechanisch Sinn. Nach dem Konzept des Mechanostat (49,50) braucht Knochengewebe mechanische Belastung um sich zu entwickeln und auf Behandlung anzusprechen. Die Beobachtung, dass besonders stark belastetes osteoporotisches Gewebe eine Tendenz zu einem besseren Outcome zeigt, steht mit diesem Konzept im Einklang da bei den initial geschwächten Patienten eine stärkere mechanische Dehnung bei gleicher Belastung und damit auch ein stärkerer Stimulus vorlag. Und dass dies auch unter TPTD erfolgt, ist eine interessante und für Patienten erfreuliche Beobachtung dieser

Untersuchung. Interessanterweise zeigten die reinen vBMD-Werte keinen prädiktiven Wert für Veränderungen unter der Behandlung.

Das Outcome der TPTD-Therapie ist zudem beeinflusst durch anti-resorptive Vormedikation, wie Ettinger et al. (20) sowie die Ergebnisse der EUROFORS Studie zuvor gezeigt haben (22). Bei der Untersuchung der Unterschiede der Subgruppen zeigte sich nach 6 Monaten in allen Behandlungsgruppen eine Reduktion der kortikalen Dichte. Lediglich die *Tx-naïve* Patienten zeigten schon zu diesem frühen Therapiezeitpunkt einen Trend zu endostealer Apposition. Einher gingen damit bei dieser Gruppe signifikante Verbesserungen der Festigkeitsparameter. Vorbehandelte Patienten dagegen, und insbesondere die *inad. pre-Tx* Patienten, zeigten zunächst keine ausgleichende Knochenapposition. Erst im weiteren Verlauf der Studie bis zur Visite nach 24 Monaten fanden sich signifikante Zunahmen der kortikalen Fläche. Die einhergehenden Verbesserungen für Z_{\min} , Z_{\max} und BR zeigten sich zu diesem Zeitpunkt im Vergleich nicht signifikant niedriger als die Verbesserungen der *Tx-naïve* Patienten. Daher kann die spätere Zunahme der Strukturparameter bei vorbehandelten Patienten als verzögerte Antwort auf die Behandlung interpretiert werden, die einer Phase der Inhibition endostealer Expansion folgt. Jedoch ist eine Bewertung in Anbetracht der geringen Zahl der Patienten in der *Tx-naïve* Gruppe sowie der *pre-Tx* Gruppe vorläufiger Natur. Auch die Eigenschaften dieser beschriebenen endostealen Expansion sind nicht sicher erforscht. Eine Möglichkeit wäre eine echte Knochenapposition oder alternativ die Mineralisierung vorhandener Umbauzonen.

In der Knochenforschung besteht weiterhin die Debatte, ob der Schenkelhals häufiger im Modus des Biegeversagens oder des Knickversagens breche (17,18). Über 24 Monate TPTD Behandlung zeigte sich bei den 52 Patienten im Mittel eine signifikante Verbesserung der BR, während die Widerstandsmomente lediglich im Trend anstiegen. Hier lässt sich vermuten, dass dieser Studie die Power fehlte, um Veränderungen im Bereich von 2% signifikant abzubilden. Mittels endostealer Apposition kann sehr effektiv die Knickfestigkeit erhöht werden, während dieser Mechanismus in Bezug auf Biegesteifigkeit weniger effektiv als die periosteale Apposition ist. In Anbetracht der These, dass die natürliche Knochenadaptation im

Alter und bei zunehmender Osteoporose durch periostealen Anbau die Biegesteifigkeit fördert, und dabei versagt den Knochen der resultierenden elastischen Instabilität anzupassen (18) ist vielleicht gerade diese medikamentöse Wirkung von Vorteil.

Rivadeneira et al. (16) beschrieben in einer großen Studie, dass aBMD-Werte bei Patienten mit einer Schenkelhalsfraktur in hohem Ausmaß mit DXA-HSA gemessenen Werten für BR korrelieren. BR habe eine deutlich höhere Korrelation zur Frakturwahrscheinlichkeit als Z. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der Observation unserer Daten. Es zeigte sich hier, dass *vBMD gesamt* und *BR* eine vergleichsweise gute Korrelation in den Ausgangswerten aufwiesen ($r^2=0,83$). Dagegen findet sich eine deutlich geringere Korrelation von *vBMD* und *aBMD* zu Z_{\min} und Z_{\max} (r^2 -Bereich: 0,22-0,28). Dies weist darauf hin, dass es bis zu einem bestimmten Punkt möglich ist, von den BMD-Werten auf die Ausdünnung des kortikalen Knochens am Schenkelhals und dessen BR zu schließen, jedoch lassen sich weder aus *vBMD* noch *aBMD* Werten Schlüsse auf die Biegesteifigkeit des Schenkelhals ziehen. Mit der Berechnung von Z_{\min} und Z_{\max} lassen sich daher gegenüber der DXA wesentliche additive Information zur Biomechanik des Schenkelhalses gewinnen.

Die segmentale kortikale Ausdünnung des Schenkelhalsquerschnittes wird durch die Errechnung einer BR für den Gesamtquerschnitt nicht erfasst. In Zukunft könnte, gegebenenfalls unter Nutzung von sogenannten Dose-Saving-Algorithmen, bei Untersuchungen mit dünneren Schichtdicken und höherer Auflösung der computertomographischen Daten segmentale Analysen des Schenkelhalsquerschnitts die Frakturdiagnostik am Schenkelhals qualitativ verbessern (27). Bei einer Segmentanalyse des Schenkelhalsquerschnittes an Kadavern zeigten Mayhew et al. und Poole et al. bereits, dass gerade der superolateralen Kortex im Alterungsprozess exzessive Ausdünnung erfährt (17,27). Dies steht im Einklang mit den Erfahrungen der hier vorgenommenen Messungen, bei der sich die oberen kortikalen Anteile des Schenkelhalsquerschnittes so ausgedünnt zeigten, dass sie sich kaum adäquat segmentieren ließen. Für zukünftige QCT Segmentanalysen *in vivo* ist die Etablierung der hier untersuchten

Exzentrizitätsmethode vermutlich ein wesentlicher Schritt um reproduzierbare Messungen vornehmen zu können. Ein weiteres Ziel der QCT Untersuchung dürfte darüberhinaus in Zukunft die Vermessung der Regio intertrochanterica zur Abschätzung des Risikos extrakapsulärer proximaler Femurfrakturen darstellen. An dieser Lokalisation haben Studien an Femora ex vivo in den 90er Jahren gezeigt, dass Indizes, die sich aus der trabekulären Dichte sowie der Querschnittsfläche der Regio intertrochanterica ableiten, sehr enge Korrelation mit der Frakturladung der Knochen aufweisen (51). In Anbetracht weiterer aktuell zu erforschender Osteoporosemedikamente wie zum Beispiel des RANKL-Antikörpers Denosumab (52) sowie des osteoanabolischen Anti-Sklerostin-Antikörpers (53,54) wird die QCT-BIT-Methode im Rahmen kommender Studien mit dem entwickelten Verfahren wertvolle Hilfestellung in der Untersuchung der medikamenteninduzierten Veränderungen am Schenkelhals leisten und in diesem Zuge weiter entwickelt werden können.

5.) Zusammenfassung

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass sich die hier zum ersten Mal in vivo erprobte QCT BIT Analyse, mit der *Exzentrizitätsmethode* zur VOI Findung, als sensitive Methode zur Darstellung von kleinsten Veränderungen der Knochendichte, Geometrie und Biomechanik am Schenkelhals erwiesen hat. Mit diesem Resultat wird eine wichtige Grundlage für die Weiterentwicklung der computertomographischen Osteoporose-Diagnostik an der Hüfte bereitgestellt. In Zukunft sollte es das Ziel sein, in vivo die Regio intertrochanterica sowie Segmente des Schenkelhalsquerschnittes separat zu untersuchen.

Es konnte gezeigt werden, dass die Knochendichte mit der Buckling Ratio eng korreliert während die Knochendichtewerte keinen Zusammenhang mit der Biegesteifigkeit des Schenkelhalses zeigten. Somit kann die QCT im Gegensatz zur DXA insbesondere durch die genaue Berechnung von Widerstandsmomenten additive Information bereitstellen. QCT erwies sich hier als wertvolles Verfahren mit dem zeitliche Veränderungen in unterschiedlichen Knochenkompartimenten

(trabekulär vs kortikal; endosteal vs. periosteal) analysiert werden können. Biomechanische Größen wie Widerstandsmoment und Knicklast können aus QCT Daten ermittelt werden und die biomechanische Kompetenz des Schenkelhalses unter verschiedenen Belastungsmodi umfassend beschreiben.

Die Beobachtung von Veränderungen unter TPTD Behandlung erbrachten neue Erkenntnisse, indem gezeigt wurde, dass die 24 monatige Behandlung einer Gruppe von Frauen mit schwerer Osteoporose nicht nur einen BMD Anstieg verursacht, sondern ebenso eine Verbesserung der Strukturparameter für Biegesteifigkeit und unter Axialbelastung bewirkt. Erstmals konnte geklärt werden, dass diese gemessenen Veränderungen am Schenkelhals durch den Anstieg der trabekulären Dichte und endostealer Knochenapposition bewirkt wurden, und nicht durch periostealen Anbau, wie es durch Studien an Mäusen oder am Menschen bei Messungen an anderen Knochen suggeriert worden war. Zudem zeigte sich, dass eine Reduktion der Knochendichte, wie sie bei vorbehandelten Patienten nach 6 Monaten auftritt, nicht mit einer Schwächung der biomechanisch relevanten Parameter einhergeht, und somit die Veränderung der Dichte nicht mit der Veränderung der Bruchfestigkeit gleichgesetzt werden kann.

Biomechanisch motivierte Analysen von Therapieeffekten bei Osteoporose können somit in präziser, differenzierter Weise quantitativ sowie auch sensitiv und in vivo mittels der QCT erfasst werden. Damit wird das Potential dieser Methode Surrogatvariablen für Frakturrisiko zu liefern demonstriert. Der Nachweis eines Zusammenhanges zwischen diesen Variablen und dem tatsächlichen Frakturrisiko hätte für die schnellere und dennoch genaue Erfassung von frakturrisikomindernden Therapieeffekten große Bedeutung. Langfristig könnte man hoffen, dass gegebenenfalls durch QCT in Verbindung mit Finite Elemente Analyse (55,56,57), Phase III Studien ohne den bisher zwingend vorgeschriebenen Endpunkt der Fraktur von den Zulassungsbehörden wie der FDA und der EMEA als ausreichend anerkannt würden. Dies würde wiederum die Entwicklungsmöglichkeiten für neue Medikamente stark verbessern.

6.) Literaturverzeichnis

1. (1993): Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*, 94, 646-650.
2. (2001): Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *Jama*, 285, 785-795.
3. (1994): Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 843, 1-129.
4. Melton, L.J., 3rd, Chrischilles, E.A., Cooper, C., Lane, A.W., Riggs, B.L. (1992): Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res*, 7, 1005-1010.
5. Donaldson, L.J., Cook, A., Thomson, R.G. (1990): Incidence of fractures in a geographically defined population. *J Epidemiol Community Health*, 44, 241-245.
6. Center, J.R., Nguyen, T.V., Schneider, D., Sambrook, P.N., Eisman, J.A. (1999): Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet*, 353, 878-882.
7. Cooper, C., Campion, G., Melton, L.J., 3rd (1992): Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int*, 2, 285-289.
8. Egol, K.A., Koval, K.J., Zuckerman, J.D. (1997): Functional recovery following hip fracture in the elderly. *J Orthop Trauma*, 11, 594-599.
9. Wehren, L.E., Magaziner, J. (2003): Hip fracture: risk factors and outcomes. *Curr Osteoporos Rep*, 1, 78-85.
10. Weyler, E.J., Gandjour, A. (2007): Socioeconomic burden of hip fractures in Germany. *Gesundheitswesen*, 69, 601-606.
11. Marshall, D., Johnell, O., Wedel, H. (1996): Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Bmj*, 312, 1254-1259.
12. Siris, E.S., Chen, Y.T., Abbott, T.A., Barrett-Connor, E., Miller, P.D., Wehren, L.E., Berger, M.L. (2004): Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med*, 164, 1108-1112.

13. Bergot, C., Bousson, V., Meunier, A., Laval-Jeantet, M., Laredo, J.D. (2002): Hip fracture risk and proximal femur geometry from DXA scans. *Osteoporos Int*, 13, 542-550.
14. Bergot, C., Laval-Jeantet, A.M., Hutchinson, K., Dautraix, I., Caulin, F., Genant, H.K. (2001): A comparison of spinal quantitative computed tomography with dual energy X-ray absorptiometry in European women with vertebral and nonvertebral fractures. *Calcif Tissue Int*, 68, 74-82.
15. Beck, T.J., Ruff, C.B., Warden, K.E., Scott, W.W., Jr., Rao, G.U. (1990): Predicting femoral neck strength from bone mineral data. A structural approach. *Invest Radiol*, 25, 6-18.
16. Rivadeneira, F., Zillikens, M.C., De Laet, C.E., Hofman, A., Uitterlinden, A.G., Beck, T.J., Pols, H.A. (2007): Femoral Neck BMD is a Strong Predictor of Hip Fracture Susceptibility in Elderly Men and Women Because it Detects Cortical Bone Instability: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res*.
17. Mayhew, P.M., Thomas, C.D., Clement, J.G., Loveridge, N., Beck, T.J., Bonfield, W., Burgoyne, C.J., Reeve, J. (2005): Relation between age, femoral neck cortical stability, and hip fracture risk. *Lancet*, 366, 129-135.
18. Uusi-Rasi, K., Semanick, L.M., Zanchetta, J.R., Bogado, C.E., Eriksen, E.F., Sato, M., Beck, T.J. (2005): Effects of teriparatide [rhPTH (1-34)] treatment on structural geometry of the proximal femur in elderly osteoporotic women. *Bone*, 36, 948-958.
19. Beck, T.J., Looker, A.C., Ruff, C.B., Sievanen, H., Wahner, H.W. (2000): Structural trends in the aging femoral neck and proximal shaft: analysis of the Third National Health and Nutrition Examination Survey dual-energy X-ray absorptiometry data. *J Bone Miner Res*, 15, 2297-2304.
20. Ettinger, B., San Martin, J., Crans, G., Pavo, I. (2004): Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res*, 19, 745-751.
21. Neer, R.M., Arnaud, C.D., Zanchetta, J.R., Prince, R., Gaich, G.A., Reginster, J.Y., Hodsman, A.B., Eriksen, E.F., Ish-Shalom, S., Genant, H.K., Wang, O., Mitlak, B.H. (2001): Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, 344, 1434-1441.

22. Obermayer-Pietsch, B.M., Marin, F., McCloskey, E.V., Hadji, P., Farrerons, J., Boonen, S., Audran, M., Barker, C., Anastasilakis, A.D., Fraser, W.D., Nickelsen, T. (2008): Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res*, 23, 1591-1600.
23. Pauwels, F. (1976): Biomechanics of the Normal and Diseased Hip. In: Furlong, R.J., Maquet, P. (Hrsg.), 1. (Aufl.), Springer, Berlin
24. Garden, R.S. (1961): The structure and function of the proximal end of the femur. *J Bone Joint Surg Br*, 43-B, 576-589.
25. Mow, V.C., Hayes, W.C. (1991): Fracture mechanisms of long bones. In: Mow, V.C., Hayes, W.C. (Hrsg.), *Basic orthopaedic biomechanics*, 1. (Aufl.), 296-300, Raven press, New York
26. Young, W. (1989): Elastic stability formulas for stress and strain. In: Crawford, H.T.S. (Hrsg.), *Roark's Formulas for Stress and Strain*, 6. (Aufl.), 688, McGraw-Hill, New York
27. Poole, K.E., Mayhew, P.M., Rose, C.M., Brown, J.K., Bearcroft, P.J., Loveridge, N., Reeve, J. (2009): Changing Structure of the Femoral Neck Across the Adult Female Lifespan. *J Bone Miner Res*.
28. Weichert, D. (1999): Biegung des geraden Balkens. In: Schwabe, F. (Hrsg.), *Mechanik II für Ingenieure - Festigkeitslehre*, 1. (Aufl.), 69-105, Lehrstuhl und Institut für Allgemeine Mechanik der RWTH Aachen, Aachen
29. Kaptoge, S., Dalzell, N., Loveridge, N., Beck, T.J., Khaw, K.T., Reeve, J. (2003): Effects of gender, anthropometric variables, and aging on the evolution of hip strength in men and women aged over 65. *Bone*, 32, 561-570.
30. Kaptoge, S., Jakes, R.W., Dalzell, N., Wareham, N., Khaw, K.T., Loveridge, N., Beck, T.J., Reeve, J. (2007): Effects of physical activity on evolution of proximal femur structure in a younger elderly population. *Bone*, 40, 506-515.
31. Power, J., Loveridge, N., Lyon, A., Rushton, N., Parker, M., Reeve, J. (2005): Osteoclastic cortical erosion as a determinant of subperiosteal osteoblastic bone formation in the femoral neck's response to BMU imbalance. Effects of stance-related loading and hip fracture. *Osteoporos Int*, 16, 1049-1056.
32. Power, J., Loveridge, N., Rushton, N., Parker, M., Reeve, J. (2003): Evidence for bone formation on the external "periosteal" surface of the femoral neck: a

- comparison of intracapsular hip fracture cases and controls. *Osteoporos Int*, 14, 141-145.
33. Zebaze, R.M., Jones, A., Welsh, F., Knackstedt, M., Seeman, E. (2005): Femoral neck shape and the spatial distribution of its mineral mass varies with its size: Clinical and biomechanical implications. *Bone*, 37, 243-252.
 34. Crabtree, N., Loveridge, N., Parker, M., Rushton, N., Power, J., Bell, K.L., Beck, T.J., Reeve, J. (2001): Intracapsular hip fracture and the region-specific loss of cortical bone: analysis by peripheral quantitative computed tomography. *J Bone Miner Res*, 16, 1318-1328.
 35. Crabtree, N., Lunt, M., Holt, G., Kroger, H., Burger, H., Grazio, S., Khaw, K.T., Lorenc, R.S., Nijs, J., Stepan, J., Falch, J.A., Miazgowski, T., Raptou, P., Pols, H.A., Dequeker, J., Havelka, S., Hozzowski, K., Jajic, I., Czekalski, S., Lyritis, G., Silman, A.J., Reeve, J. (2000): Hip geometry, bone mineral distribution, and bone strength in European men and women: the EPOS study. *Bone*, 27, 151-159.
 36. Kuiper, J.W., Van Kuijk, C., Grashuis, J.L. (1997): Distribution of trabecular and cortical bone related to geometry. A quantitative computed tomography study of the femoral neck. *Invest Radiol*, 32, 83-89.
 37. Beck, T.J., Oreskovic, T.L., Stone, K.L., Ruff, C.B., Ensrud, K., Nevitt, M.C., Genant, H.K., Cummings, S.R. (2001): Structural adaptation to changing skeletal load in the progression toward hip fragility: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*, 16, 1108-1119.
 38. McClung, M.R., San Martin, J., Miller, P.D., Civitelli, R., Bandeira, F., Omizo, M., Donley, D.W., Dalsky, G.P., Eriksen, E.F. (2005): Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med*, 165, 1762-1768.
 39. Boonen, S., Marin, F., Obermayer-Pietsch, B., Simoes, M.E., Barker, C., Glass, E.V., Hadji, P., Lyritis, G., Oertel, H., Nickelsen, T., McCloskey, E.V. (2008): Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 93, 852-860.
 40. Eastell, R., Nickelsen, T., Marin, F., Barker, C., Hadji, P., Farrerons, J., Audran, M., Boonen, S., Brixen, K., Gomes, J.M., Obermayer-Pietsch, B.,

- Avramidis, A., Sigurdsson, G., Gluer, C.C. (2009): Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled European Study of Forsteo (EUROFORS). *J Bone Miner Res*, 24, 726-736.
41. Burr, D.B. (2005): Does early PTH treatment compromise bone strength? The balance between remodeling, porosity, bone mineral, and bone size. *Curr Osteoporos Rep*, 3, 19-24.
 42. Lindsay, R., Zhou, H., Cosman, F., Nieves, J., Dempster, D.W., Hodsman, A.B. (2007): Effects of a one-month treatment with PTH(1-34) on bone formation on cancellous, endocortical, and periosteal surfaces of the human ilium. *J Bone Miner Res*, 22, 495-502.
 43. Jilka, R.L., O'Brien, C.A., Ali, A.A., Roberson, P.K., Weinstein, R.S., Manolagas, S.C. (2009): Intermittent PTH stimulates periosteal bone formation by actions on post-mitotic preosteoblasts. *Bone*, 44, 275-286.
 44. Zanchetta, J.R., Bogado, C.E., Ferretti, J.L., Wang, O., Wilson, M.G., Sato, M., Gaich, G.A., Dalsky, G.P., Myers, S.L. (2003): Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 18, 539-543.
 45. Sato, M., Westmore, M., Ma, Y.L., Schmidt, A., Zeng, Q.Q., Glass, E.V., Vahle, J., Brommage, R., Jerome, C.P., Turner, C.H. (2004): Teriparatide [PTH(1-34)] strengthens the proximal femur of ovariectomized nonhuman primates despite increasing porosity. *J Bone Miner Res*, 19, 623-629.
 46. Kaptoge, S., Dalzell, N., Jakes, R.W., Wareham, N., Day, N.E., Khaw, K.T., Beck, T.J., Loveridge, N., Reeve, J. (2003): Hip section modulus, a measure of bending resistance, is more strongly related to reported physical activity than BMD. *Osteoporos Int*, 14, 941-949.
 47. Szulc, P., Delmas, P.D. (2007): Bone loss in elderly men: increased endosteal bone loss and stable periosteal apposition. The prospective MINOS study. *Osteoporos Int*, 18, 495-503.
 48. Burr, D.B., Hirano, T., Turner, C.H., Hotchkiss, C., Brommage, R., Hock, J.M. (2001): Intermittently administered human parathyroid hormone(1-34) treatment increases intracortical bone turnover and porosity without reducing

- bone strength in the humerus of ovariectomized cynomolgus monkeys. *J Bone Miner Res*, 16, 157-165.
49. Frost, H.M. (1987): Bone "mass" and the "mechanostat": a proposal. *Anat Rec*, 219, 1-9.
 50. Frost, H.M. (1987): The mechanostat: a proposed pathogenic mechanism of osteoporoses and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents. *Bone Miner*, 2, 73-85.
 51. Lotz, J.C., Hayes, W.C. (1990): The use of quantitative computed tomography to estimate risk of fracture of the hip from falls. *J Bone Joint Surg Am*, 72, 689-700.
 52. Cummings, S.R., San Martin, J., McClung, M.R., Siris, E.S., Eastell, R., Reid, I.R., Delmas, P., Zoog, H.B., Austin, M., Wang, A., Kutilek, S., Adami, S., Zanchetta, J., Libanati, C., Siddhanti, S., Christiansen, C. (2009): Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, 361, 756-765.
 53. Li, X., Ominsky, M.S., Warmington, K.S., Morony, S., Gong, J., Cao, J., Gao, Y., Shalhoub, V., Tipton, B., Haldankar, R., Chen, Q., Winters, A., Boone, T., Geng, Z., Niu, Q.T., Ke, H.Z., Kostenuik, P.J., Simonet, W.S., Lacey, D.L., Paszty, C. (2009): Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 24, 578-588.
 54. Ellies, D.L., Viviano, B., McCarthy, J., Rey, J.P., Itasaki, N., Saunders, S., Krumlauf, R. (2006): Bone density ligand, Sclerostin, directly interacts with LRP5 but not LRP5G171V to modulate Wnt activity. *J Bone Miner Res*, 21, 1738-1749.
 55. Graeff, C., Timm, W., Nickelsen, T.N., Farrerons, J., Marin, F., Barker, C., Glüer, C.C. (2007): Monitoring Teriparatide associated Changes in Vertebral Microstructure by High-Resolution Computed Tomography in vivo: Results from the EUROFORS study. *J Bone Miner Res*.
 56. Keaveny, T.M., Donley, D.W., Hoffmann, P.F., Mitlak, B.H., Glass, E.V., San Martin, J.A. (2007): Effects of teriparatide and alendronate on vertebral strength as assessed by finite element modeling of QCT scans in women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 22, 149-157.

57. Keaveny, T.M., Hoffmann, P.F., Singh, M., Palermo, L., Bilezikian, J.P., Greenspan, S.L., Black, D.M. (2008): Femoral Bone Strength and Its Relation to Cortical and Trabecular Changes After Treatment with PTH, Alendronate, and Their Combination as Assessed by Finite Element Analysis of Quantitative CT Scans. J Bone Miner Res.

7.) Danksagung

Herzlich danken möchte ich meinem Doktorvater, Herrn **Prof. Dr. C.-C. Glüer**, für die stetige Förderung und persönliche Betreuung bei diesem Projekt. Seine uneingeschränkte und freundliche Unterstützung hat das Erstellen dieser Arbeit maßgeblich beeinflusst.

Meinen Kollegen Christian Graeff und Dr. Wolfram Timm danke ich für Ihre Freundschaft und Ihre ausdauernde Unterstützung bei der Arbeit.

Dr. Keenan Brown danke ich für die gute Zusammenarbeit bei der Entwicklung der Auswertungsmethode und für seine wirklich außergewöhnliche Unterstützung per E-mail.

Mein herzlicher Dank gilt auch Prof. Dr. T.-N. Nickelsen und Dr. Fernando Marin für die Initiierung der Studie und die gute wissenschaftliche Zusammenarbeit.

Ich danke meinen Eltern, die mir, als sei es selbstverständlich, das Studium und diese Arbeit ermöglicht haben.

8.) Lebenslauf

Name: Jan Borggrefe
Geburtsdatum: 12.03.1982
Geburtsort: Limburg an der Lahn
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Familienstand: Ledig
Eltern: Dr.med. Klaus-Ulrich Borggrefe,
Dipl. Psych. Christel Borggrefe (†)

Schullaufbahn:

1988 – 1992: Grundschule am Höfling, Aachen
1992 – 2001: Rhein-Maas-Gymnasium, Aachen
2001 – 2002: Zivildienst, Rheinische Schule für Körperbehinderte,
Aachen
2002 – 2008: Medizinstudium an der CAU Kiel
Seit 02/2009: Assistenzarzt an der Klinik für Diagnostische Radiologie
des UK-SH Campus Kiel

Doktorarbeit / Studienbetreuung:

- Koordination und Vorbereitung bei 4 QCT/HRCT Multicenter-Studien
- Zertifikat im Umgang mit Mindways QCTpro Software
- Vortrag auf dem "ASBMR 29th annual meeting", Honolulu, USA (JBMR, Vol.22, Suppl.1, S.75), September 2007
- Vortrag auf der "EXPRAD 2009", Konferenz für experimentelle Radiologie, Mainz, Februar 2009
- Publikation zur Doktorarbeit:
Borggrefe, J., Graeff, C., Nickelsen, T.N., Marin, F., Gluer, C.C. (2009):
Quantitative Computed Tomography Assessment of the Effects of 24 months
of Teriparatide Treatment on 3-D Femoral Neck Bone Distribution, Geometry
and Bone Strength: Results from the EUROFORS Study. J Bone Miner Res.