

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Osteologie und Biomechanik

Prof. Dr. Michael Amling

Veränderungen der Mikroarchitektur des Knochens bei Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose unter unterschiedlichen Therapien in der hochauflösenden peripheren quantitativen Computertomographie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Lara Achner
aus Hamburg

Hamburg 2013

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 17.03.2014**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. M. Amling

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. T. Beil

Prüfungsausschuss, dritter Gutachter: PD Dr. F. Barvencik

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Definition der Osteoporose	6
1.1.1 Primäre Osteoporose	6
1.1.2 Sekundäre Osteoporose	7
1.2 Epidemiologie	7
1.3 Physiologischer Knochenstoffwechsel und Ätiologie der Osteoporose	8
1.4 Diagnostik	9
1.5 Therapie	11
1.5.1 Antiresorptive Therapie	11
1.5.1.1 Bisphosphonate	12
1.5.2 Osteoanabole Therapie	13
1.5.2.1 Teriparatid	13
1.5.3 Strontiumranelat	14
1.5.4 Denosumab	14
1.6 Ziel der Arbeit	15
2. Material und Methoden	16
2.1 Ethikvotum	16
2.2 Patientinnen	16
2.3 Analyse der knöchernen Mikroarchitektur	17
2.3.1 Durchführung der HR-pQCT-Messung	17
2.3.2 HR-pQCT-Folgemessungen	18
2.3.3 Messparameter	18
2.3.3.1 Dichteparameter	19
2.3.3.2 Strukturparameter	20
2.4 Berechnung von Präzisionsfehler und Least Significant Change	21
2.5 Knochendichtemessung mittels DXA	21
2.6 Statistische Auswertung	22
3. Ergebnisse	23
3.1 Reproduzierbarkeit der Parameter	23
3.2 Demographische Eigenschaften	24

3.3 DXA und HR-pQCT-Messwerte	25
3.4 Veränderungen der Knochendichte in der DXA-Messung	28
3.5 Veränderungen in der HR-pQCT: Alle Patientengruppen	28
3.6 Veränderungen in der HR-pQCT: therapierte vs. nicht therapierte Patientinnen	31
3.6.1 Radius	31
3.6.2 Tibia	32
4. Diskussion	35
4.1 Präzisionsfehler und Least Significant Change	35
4.2 Veränderungen des kortikalen und trabekulären Knochens in der HR-pQCT unter verschiedenen antiosteoporotischen Therapien	38
4.2.1 Bisphosphonattherapie	38
4.2.2 Strontiumranelattherapie	40
4.2.3 Teriparatidtherapie	41
4.3 Messortabhängige Veränderungen	43
4.4 Ausblick	44
5. Zusammenfassung	46
6. Abkürzungsverzeichnis	48
7. Literaturverzeichnis	50
8. Danksagung	63
9. Lebenslauf	64
10. Eidesstattliche Erklärung	65

1. Einleitung

1.1 Definition der Osteoporose

Die Weltgesundheitsorganisation definiert die Osteoporose als eine systemische Skeletterkrankung, die durch unzureichende Knochenfestigkeit charakterisiert ist und zu einem erhöhten Frakturrisiko prädisponiert. Die Knochenfestigkeit spiegelt hierbei das Zusammenwirken von Knochendichte und Knochenqualität wider (2001). Der wissenschaftliche Dachverband Osteologie (DVO) beschreibt darüberhinaus eine Reihe von Risikofaktoren, die das Frakturrisiko erhöhen. Zu diesen Risikofaktoren zählen weibliches Geschlecht, Lebensalter, atraumatische und niedrigtraumatische Wirbelkörperfrakturen sowie periphere Frakturen nach einem Bagatelltrauma, proximale Femurfrakturen in der Anamnese der Eltern, multiple Stürze, Nikotinkonsum, Immobilität und Untergewicht (DVO, 2011).

Man unterscheidet die primäre von der sekundären Osteoporose, die infolge anderer Grunderkrankungen auftritt oder medikamenteninduziert sein kann, und sich somit hinsichtlich der Pathogenese von der primären Form unterscheidet.

1.1.1 Primäre Osteoporose

Zur primären Osteoporose zählt zum einen die postmenopausale Osteoporose, die durch postmenopausalen Östrogenmangel bedingt ist und entsprechend nur bei Frauen auftritt, zum anderen die senile Osteoporose, die sowohl bei Männern als auch bei Frauen jenseits des 70.- 75. Lebensjahres auftreten kann (Pietschmann and Peterlik, 1999). Diese Formen unterscheiden sich nicht nur in ihrer Ätiologie sondern auch in der Manifestationsform. So treten bei Patienten mit seniler Osteoporose gehäuft Oberschenkelhalsfrakturen auf (Riggs

et al., 1982), während Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose vermehrt Frakturen der Wirbelkörper und des distalen Unterarms erleiden (Jergas and Schmid, 1999).

1.1.2 Sekundäre Osteoporose

Eine sekundäre Osteoporose kann im Rahmen verschiedener Grunderkrankungen auftreten und geht mit einer unterschiedlich ausgeprägten Erhöhung des Frakturrisikos einher. Die häufigsten, eine sekundäre Osteoporose bedingenden Erkrankungen sind Hypogonadismus, Hyperkortisolismus, primärer Hyperparathyreoidismus, eine höhergradige Niereninsuffizienz, ein Diabetes mellitus Typ I, eine Malassimilation sowie eine Anorexia nervosa. Das Risiko einer medikamenteninduzierten Osteoporose steigt vor allem bei systemischer Anwendung von Glukokortikoiden und Antiepileptika (DVO, 2011). Für die sekundäre Osteoporose gelten besondere Empfehlungen in Hinsicht auf Diagnostik und Therapie, auf die im Weiteren nicht gesondert eingegangen werden soll.

1.2 Epidemiologie

Osteoporose ist in einer alternden Gesellschaft ein zunehmendes Problem für das Gesundheitssystem, sowohl in Hinsicht auf Morbidität und Mortalität des einzelnen Patienten als auch unter ökonomischen Gesichtspunkten. Schätzungen zufolge leiden in Deutschland über 7 Millionen Menschen an Osteoporose und ihren Folgen (Hausler et al., 2007). Das Lebenszeitrisiko für eine hüftgelenksnahe Fraktur, die neben Handgelenksfrakturen und Wirbelkörperfrakturen die häufigste osteoporotisch bedingte Frakturform darstellt, beträgt 17,5% für weiße Frauen und 6% für weiße Männer (Melton et al., 1992). Das Risiko eine distale Unterarmfraktur oder eine vertebrale Fraktur zu erleiden ist ähnlich hoch (Melton et al., 1992). Dennoch wird das Vorliegen einer Osteoporose nur bei

einem geringen Anteil der Patienten mit osteoporotischen Frakturen diagnostiziert und nur etwa ein Fünftel der Patienten einer adäquaten antiosteoporotischen Therapie zugeführt. Dies betrifft vor allem ältere Patienten. So sinkt mit steigendem Patientenalter die Wahrscheinlichkeit, eine antiosteoporotische Therapie zu erhalten (Hausler et al., 2007, Kamel et al., 2000, Siris et al., 2001).

1.3 Physiologischer Knochenstoffwechsel und Ätiologie der Osteoporose

Das menschliche Skelett befindet sich ständig im Umbau. Bei gesunden Erwachsenen wird es binnen zehn Jahren komplett erneuert (Frost, 1973). Diese ständige Erneuerung dient vermutlich der Reparation von Ermüdungsschäden und der Prävention von Altersschäden, indem es die Anreicherung alten Knochens verhindert.

Dieses sogenannte Remodeling wird von einer zeitweilig gebildeten Einheit aus Osteoklasten und Osteoblasten durchgeführt. In einem zeitlich und räumlich genau definierten Ablauf werden Bereiche des Knochens erneuert, indem zunächst Knochen durch Osteoklasten abgetragen wird. Anschließend füllen Osteoblasten den entstandenen Hohlraum mit Knochenmatrix auf. Diese Einheit, das „basic multicellular unit“ (BMU), ist etwa 6-9 Monate aktiv und bedarf eines ständigen Zellnachschiebes aus dem Knochenmark (Parfitt, 1994). Die dafür nötige Osteoblasto- und Osteoklastogenese im Knochenmark unterliegt einer Vielzahl von hemmenden und stimulierenden Signalen. Störungen in dieser Signalkaskade sind maßgeblich an der Entstehung der Osteoporose beteiligt (Manolagas, 2000).

Der postmenopausalen Osteoporose liegt der nach der Menopause einsetzende Östrogenmangel zugrunde. Östrogene spielen eine wichtige Rolle für die Differenzierung von Osteoklasten durch Hemmung von RANK-Ligand und Makrophagen-Colony-Stimulating-Factor (Shevde et al., 2000). In der Folge eines Östrogenmangels erhöht sich zunächst die

Anzahl aktiver BMUs im Knochen. Die Verlängerung der Lebensspanne der Osteoklasten und die Verkürzung der Lebensspanne der Osteoblasten resultiert in einem Ungleichgewicht innerhalb der BMUs (Manolagas, 2000). Es kommt zu einem Verlust an Konnektivität im trabekulären Netzwerk des Knochens. Bei Frauen ist dabei ein Verlust ganzer Trabekel, bei Männern hingegen eher eine generelle Ausdünnung der Trabekel zu beobachten (Seeman, 2002), (Aaron et al., 1987).

Ursache der senilen Osteoporose ist vor allem eine verminderte Neuf ormation von Knochen durch eine reduzierte Osteoblastogenese im Knochenmark (Manolagas, 2000, D'Ippolito et al., 1999). Hierdurch kommt es zunächst zu einem Verlust an trabekulärem Knochen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung stellt sich dann ein zunehmender Verlust von kortikalem Knochen ein. Durch die dabei auftretende Trabekularisierung der Kortikalis erhöht sich deren Porosität (Bousson et al., 2001, Riggs et al., 2008).

1.4 Diagnostik

Derzeit ist die Knochendichtemessung mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA-Messung) [g/cm^2] der Goldstandard in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der Osteoporose. Die Knochendichte wird als T-Wert (englisch: T-Score) angegeben. Der T-Wert beschreibt die Abweichung des Messwertes von einem Mittelwert, der aus einem Referenzkollektiv, bestehend aus geschlechtsgleichen, gesunden, 30-jährigen Probanden, abgeleitet wurde. Der diagnostische Grenzwert für Osteoporose liegt laut WHO-Definition bei einem T-Score von $-2,5$ (Looker et al., 1998, 2001), d.h. eine Osteoporose liegt vor, wenn der Messwert den Referenzwert um das 2,5fache der Standardabweichung unterschreitet. Die WHO definiert den Bereich zwischen -1 und $-2,5$ Standardabweichungen als Osteopenie. Die DVO spricht darüberhinaus bei einem T-Wert von <-2 von einer erniedrigten

Knochendichte. Um das Frakturrisiko zu ermitteln, bewertet die DVO den T-Wert in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht und leitet daraus eine Therapieindikation ab (DVO, 2011).

Obwohl das Frakturrisiko mit sinkender Knochendichte zunimmt, hat sich gezeigt, dass bei Frauen etwa ein Drittel und bei Männern gar zwei Drittel der Hüftfrakturen bei Patienten mit einer Knochendichte, die lediglich im Bereich der Osteopenie (T-Score -1 bis -2,5) liegt, auftreten (Stone et al., 2003, Schuit et al., 2004). Auch kann die Senkung des Frakturrisikos unter Therapie nicht ausreichend durch die Zunahme der Knochendichte in der DXA-Messung erklärt werden (Delmas and Seeman, 2004, Sarkar et al., 2002, Cummings et al., 2002). Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass die osteoporotisch bedingte Schädigung der kortikalen und trabekulären Architektur wesentlich mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert ist (Vico et al., 2008, Sornay-Rendu et al., 2009). Solche pathologischen Veränderungen der Knochenarchitektur können jedoch nicht immer in Form einer erniedrigten Knochendichte erfasst werden (Sornay-Rendu et al., 2007). Insbesondere das trabekuläre Netzwerk ist von essentieller Bedeutung für die Knochenfestigkeit (Bouxsein, 2003). Bei gleicher Abnahme der Knochendichte führt die Verringerung der Trabekelanzahl (Tb.N) beispielsweise zu einem größeren Festigkeitsverlust als die Reduktion der Trabekeldicke (Tb.Th) (Silva and Gibson, 1997). Dieser Zusammenhang zwischen Knochenarchitektur und dem Auftreten von Frakturen wurde *ex vivo* bereits in der Vergangenheit untersucht (Milovanovic et al., Ciarelli et al., 2000). Es kann somit vermutet werden, dass die Osteoporosediagnostik und die Risikostratifizierung frakturgefährdeter Patienten neben der alleinigen Knochendichtemessung durch die Erfassung der mechanischen Eigenschaften und die Beurteilung der Mikroarchitektur des Knochens deutlich verbessert werden könnte (Ulrich et al., 1999). Tatsächlich besteht inzwischen

durch moderne Messmethoden die Möglichkeit, die Mikroarchitektur des Knochens *in vivo* zu erfassen.

So kann mit der high resolution peripheral quantitative Computed Tomography (HR-pQCT, z.B. XtremeCT™ von Scanco Medical) nicht nur die Knochendichte gemessen, sondern – im Gegensatz zur DXA-Methode – zusätzlich eine Aussage über die Knochenmikroarchitektur gemacht werden. Dies gelingt durch die Erfassung architektonischer Parameter wie Anzahl und Dicke der Trabekel und durch die Differenzierung zwischen Kortikalis und Spongiosa. Die HR-pQCT-Messung soll dadurch die Vorhersage des Frakturrisikos verbessern und zudem eine differenzierte Indikationsstellung zur Therapie und genauere Überwachung therapeutischer Effekte ermöglichen. Ob dieses Ziel tatsächlich erreicht wird, wurde bisher allerdings nicht hinreichend durch klinische Studien belegt.

1.5 Therapie

Nach DVO besteht eine Indikation zur spezifischen antiosteoporotischen Therapie, wenn eine verminderte Knochendichte (T-Wert <-2) in Zusammenhang mit einem anhand von verschiedenen Risikofaktoren ermittelten, erhöhten Frakturrisiko oder bereits manifesten osteoporotischen Frakturen vorliegt (DVO, 2011).

In der Therapie der Osteoporose kommen verschiedene Wirkmechanismen zum Tragen, die auf unterschiedliche Pathomechanismen abzielen.

1.5.1 Antiresorptive Therapie

Antiresorptive oder antikatabole Therapeutika verlangsamen den Knochenumbau. Bei Patientinnen mit Osteoporose ist der Knochenumbau beschleunigt, wodurch der neugebildete Knochen nicht vollständig mineralisiert wird. Durch den Einsatz antiresorptiver

Therapeutika kann der Mineralgehalt im Knochen gesteigert werden. Dieser erhöhte Mineralgehalt im Knochen ist als ein Anstieg der Knochendichte messbar (Seeman and Delmas, 2001, Meunier and Boivin, 1997). Durch den verminderten Knochenumbau und der damit verhinderten Zerstörung der Knochenstruktur kann die Mikroarchitektur des Knochens erhalten werden (Riggs and Parfitt, 2005).

1.5.1.1 Bisphosphonate

Bisphosphonate gehören zu der Gruppe der antiresorptiven Therapeutika und sind seit langem in der Osteoporosetherapie etabliert. Es sind stabile Pyrophosphat-Analoga, die effektiv die Resorption von Knochen hemmen, indem sie die Rekrutierung und Aktivität von Osteoklasten aus dem Knochenmark hemmen und ihre Apoptose steigern (Kanis et al., 2008). Alendronsäure, ein oral appliziertes Bisphosphonat verhindert den Verlust von Knochenmasse bei postmenopausalen Frauen (Hosking et al., 1998, McClung et al., 1998) und senkt effektiv das Frakturrisiko bei Frauen und Männern mit Osteoporose (Cummings et al., 1998, Black et al., 1996, Orwoll et al., 2000). Risedronsäure, ein ebenfalls oral applizierbares Bisphosphonat, reduziert das Risiko für osteoporotische Frakturen bei Frauen, die an postmenopausaler Osteoporose leiden, signifikant (Harris et al., 1999, Reginster et al., 2000, McClung et al., 2001) und verhindert nicht-vertebrale Frakturen im ersten Therapiejahr effektiver als Alendronat (Silverman et al., 2007). Da die orale Bioverfügbarkeit der Bisphosphonate nur bei etwa 1-3% liegt, sind einige Präparate inzwischen auch zur intravenösen Infusion verfügbar. Ibandronsäure zeigt bei Frauen mit Osteoporose sowohl oral verabreicht (täglich oder intermittierend) eine signifikante Senkung der Inzidenz vertebraler Frakturen (McClung et al., 2004, Delmas et al., 2004, Chesnut et al., 2005) als auch intravenös appliziert eine signifikante Zunahme der Knochendichte (Delmas et al.,

2006). Zoledronsäure, ein neueres Bisphosphonat, das als einmal jährliche intravenöse Infusion zur Osteoporosetherapie zugelassen ist, senkt das Risiko vertebraler, hüftnaher und anderer Frakturen signifikant (Black et al., 2007). Insbesondere Patienten mit mangelnder Compliance könnten von dieser Form der Therapie profitieren.

1.5.2 Osteoanabole Therapie

Osteoanabole Therapeutika steigern den Knochenumbau, wobei die Neubildung von Knochen im Vergleich zum Abbau überwiegt (Riggs and Parfitt, 2005).

1.5.2.1 Teriparatid

Kontinuierliche Parathormonsekretion hat einen katabolen Effekt auf das Skelett, wie beim primären Hyperparathyreoidismus zu beobachten. Parathormon 1-84 und Teriparatid, das 1-34 N-terminale Fragment des Parathormons haben, intermittierend appliziert, einen osteoanabolen Effekt und werden zur antiosteoporotischen Therapie eingesetzt. In dieser Form angewendet führen sie durch direkte und indirekte Effekte auf Osteoblasten und Wachstumssignale (Jilka, 2007) zu einem verstärkten endo- und periostealen Knochenumbau, einer Zunahme der Dicke von Kortikalis und Trabekeln sowie einer Zunahme der Anzahl der Trabekel (Seeman and Delmas, 2001, Jerome et al., 2001, Sato et al., 1997, Dempster et al., 2001, Zanchetta et al., 2003). Eine signifikante Zunahme der Knochendichte und eine Reduktion des Frakturrisikos unter täglichen subkutanen Teriparatid-Injektionen konnten sowohl für postmenopausale Frauen (Neer et al., 2001, Chen et al., 2006) als auch für Männer mit Osteoporose belegt werden (Orwoll et al., 2003, Leder et al., 2009). In Kombination mit einem Bisphosphonat wird die osteoanabole Wirkung von Teriparatid

vermindert (Finkelstein et al., Finkelstein et al., 2006), möglicherweise ist dieser Effekt abhängig von der Art des verwendeten Bisphosphonats (Miller et al., 2008).

1.5.3 Strontiumranelat

Eine weitere Substanz in der Therapie der Osteoporose ist Strontiumranelat, das zum einen die Knochenresorption vermindert und zum anderen den Knochenneubau steigert. Es wirkt also sowohl antiresorptiv als auch osteoanabol (Marie, 2006, Ammann, 2006). Da Strontiumranelat in den Knochen aufgenommen wird (Boivin et al.), kann die Zunahme der Knochendichte in der DXA-Messung nach Strontiumranelatbehandlung überschätzt werden (Christoffersen et al., 1997). Liao et al. konnten zeigen, dass dieser Effekt abhängig vom verwendeten DXA-Gerät ist (Liao et al.).

In der Klinik hat sich Strontiumranelat als effektiv in der Reduktion des vertebrealen und nichtvertebralen Frakturrisikos in der Therapie der postmenopausalen Osteoporose erwiesen (Ortolani and Vai, 2006, Meunier et al., 2004, Reginster et al., 2005).

1.5.4 Denosumab

Ein weiterer Wirkstoff in der antiosteoporotischen Therapie ist Denosumab, ein humaner monoklonaler Antikörper, der die Bindung von RANKL an RANK hemmt. RANK, RANKL und Osteoprotegerin sind Moleküle, die Osteoklastogenese und Aktivierung von Osteoklasten im Knochen steuern (Simonet et al., 1997, Boyle et al., 2003).

Denosumab führt bei postmenopausalen Frauen mit einem verminderten T-Score zu einer Zunahme der Knochendichte nach einer zweijährigen Therapie (Lewiecki et al., 2007). Außerdem konnte eine Reduktion des Frakturrisikos für vertebrale und nichtvertebrale Frakturen bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose gezeigt werden (Cummings et al.,

2009). Zum Zeitpunkt der Datenerfassung war Denosumab noch nicht auf dem Markt und wird deshalb in dieser Arbeit nicht untersucht.

1.6 Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Kurzzeitreproduzierbarkeit der HR-pQCT-Messung zu bestimmen. Des Weiteren soll die mittels HR-pQCT-Messung (Xtreme CT, Scanco Medical) im zeitlichen Verlauf erfasste Veränderung von Dichte- und Strukturparametern der knöchernen Mikroarchitektur postmenopausaler Frauen mit Osteoporose unter unterschiedlichen Therapieregimen im Vergleich zu Patientinnen mit verringerter Knochendichte ohne spezifische antiosteoporotische Therapie beschrieben werden.

2. Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Ein positives Votum der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg zur Durchführung der Arbeit liegt vor, wie im Schreiben vom 18.10.2012 bestätigt wurde.

2.2 Patientinnen

In die retrospektive Studie wurden 101 Patientinnen, die sich ambulant im Osteoporosezentrum Hamburg zwischen 2006 und 2011 vorgestellt hatten, eingeschlossen. Gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Osteologie (DVO, 2011) war bei diesen Patientinnen eine Osteoporose (n=64) beziehungsweise eine Osteopenie (n=37) diagnostiziert worden.

Alle Patientinnen hatten eine Analyse ihrer knöchernen Mikroarchitektur mittels HR-pQCT (XTreme CT®, Scanco Medical, Brütisellen, Switzerland) erhalten. Eine zweite Messung war 12 bis 18 Monate nach der ersten Messung erfolgt. Sofern keine aktuellen DXA-Messergebnisse vorlagen, wurde ergänzend eine Knochendichtemessung mittels DXA-Methode durchgeführt.

Für die Auswertung wurden die Patientinnen mit Osteoporose (n=64) und somit bestehender Indikation zu einer spezifischen antiosteoporotischen Therapie in sechs unterschiedliche Gruppen eingeteilt.

1. Alendronat 70 mg wöchentlich oral; n=12 (*Fosamax*, Merck&Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA)
2. Ibandronat 150 mg monatlich oral oder 3 mg/ml intravenöse Infusion; n=12 (*Bonviva*, Roche, Basel, Schweiz)
3. Risedronat 35 mg wöchentlich oral; n=9 (*Actonel*, Procter & Gamble Pharmaceuticals, Cincinnati, OH, USA)
4. Strontiumranelat 2 mg täglich oral; n=12 (*Protelos*, Servier Laboratories, Gidy, Frankreich)

5. Teriparatid 20 µg subkutane Injektion täglich; n=7 (*Forsteo*, Lilly Deutschland, Bad Homburg, Deutschland)
6. Zoledronat 5 mg intravenöse Infusion jährlich; n=12 (*Aclasta*, Novartis AG, Basel, Schweiz)

37 Patientinnen mit Osteopenie ohne Indikation zur spezifischen antiosteoporotischen Therapie dienten als Kontrollkollektiv.

Ausgeschlossen wurden prämenopausale Patientinnen, Patientinnen mit medikamenteninduzierter Osteoporose oder anderen Formen sekundärer Osteoporose, Patientinnen mit einem BMI <17,5 kg/m². Auch Patientinnen mit einer glomerulären Filtrationsrate <30 ml/min sowie Patientinnen, die in den letzten 1,5 Jahren vor der ersten HR-pQCT-Messung eine spezifische antiosteoporotische Therapie erhalten hatten, wurden nicht in die Untersuchung einbezogen.

2.3 Analyse der knöchernen Mikroarchitektur

Alle Messungen wurden mit einem dreidimensionalen hochauflösenden peripheren quantitativen Computertomographen (HR-pQCT) der Firma Scanco Medical, Switzerland (XTreme-CT®), durchgeführt. Das Gerät verwendet einen zweidimensionalen „Detector array“ und eine Röntgenquelle mit einer „spot-size“ von 80 µm, die die simultane Erfassung paralleler CT-Schnitte mit einer nominalen Auflösung (Voxelgröße) von 82 µm ermöglichen. Außerdem wurden folgende Einstellungen verwendet: Nutzenergie 60 kVp / 40 keV (900 µA), Matrixgröße 1536x1536.

2.3.1 Durchführung der HR-pQCT-Messung

Die Messung mit der HR-pQCT erfolgte jeweils am nichtdominanten Radius bzw. Tibia, im Falle einer anamnestischen Fraktur wurde die Messung an der nicht-frakturierten Seite durchgeführt. Zur Durchführung wurde die zu messende Extremität in einer anatomisch geformten Schiene fixiert und nach Platzierung des Patienten ein sogenanntes „Scout view“, eine Übersichtsaufnahme zur

Festlegung des korrekten Messortes, durchgeführt. Nach Festlegung der Referenzlinie, die bei Radius und Tibia jeweils auf das Plateau gelegt wird, begann die eigentliche Messung am Radius 9,5 mm proximal und an der Tibia 22,5 mm proximal der Referenzlinie. Die Messung nach Standardeinstellung dauerte 2,8 Minuten, die effektive Strahlendosis betrug dabei weniger als 5 μSv . Mit der Standardeinstellung wurden an jeder Extremität 110 CT-Schnittbilder erfasst, die eine dreidimensionale Darstellung eines etwa 9 mm großen Bereichs in proximaler Richtung lieferten. Die Strahlungsdämpfungsdaten wurden in äquivalente Hydroxyapatit (HA)-Dichtewerte umgerechnet.

Zur Qualitätskontrolle wurden tägliche Phantommessungen zur Kontrolle der Dichte unabhängig von der Struktur und wöchentliche Phantommessungen zur Kontrolle der Justierung bzw. der mechanischen Genauigkeit des Geräts durchgeführt.

2.3.2 HR-pQCT-Folgemessungen

Alle Folgemessungen wurden an demselben Arm bzw. Bein durch denselben Untersucher analog zur ersten Messung durchgeführt. Das Gerät ermittelte anschließend mithilfe eines Algorithmus den Parameter CSA (Cross-sectional-area [mm^2]) innerhalb der periostealen Grenzen an Radius und Tibia, um das untersuchte trabekuläre Volumen der ersten Messung mit dem der Folgemessung abzugleichen. Auf diese Weise wurde nur das Knochenvolumen, das bei beiden Messungen identisch war, in die Erfassung von Dichte- und Strukturparametern mit einbezogen (Laib et al., 1997).

2.3.3 Messparameter

Die Messdaten wurden nach einem standardisierten Verfahren von einer ausgebildeten Fachkraft analysiert. Zunächst sah das Standardprotokoll das Abtrennen der periostalen Oberfläche anhand

eines halb-automatisierten Konturierungsmodells vor, gefolgt von einem Schwellen-basierten Algorithmus, um die kortikale und trabekuläre Region zu trennen. Die Extrahierung der mineralisierten Phase geschah vollautomatisiert mittels eines Laplace-Hamming-Filters, gefolgt von einem globalen Schwellenwertverfahren. Aus der morphologischen Standard-Analyse wurden die Messwerte für Gesamtdichte (D100) und trabekuläre Dichte (DTrab) und mittels der „Ridge Extraction Method“ die Anzahl der Trabekel (Tb.N) gewonnen. Das Verhältnis von trabekulärem Knochenvolumen zu gesamten Knochenvolumen (BV/TV) wurde aus der trabekulären Dichte abgeleitet. Aus BV/TV und Tb.N ließen sich die Dicke der Trabekel (Tb.Th) und der Abstand der Trabekel (Tb.Sp) ermitteln. Zusätzlich zu dieser morphologischen Analyse konnte mit einem automatisierten Segmentationsalgorithmus die Porosität, Dicke und Dichte der Kortikalis bestimmt werden. Dies stellt ein robustes System zur Identifizierung von kortikalem Knochen dar und hat eine hohe Reproduzierbarkeit (Burghardt et al.).

Die HR-pQCT erfasst und berechnet folgende Dichte- und Strukturparameter:

2.3.3.1 Dichteparameter

D100 [HA/cm³]: Average Bone Density; durchschnittliche Dichte der gesamten gemessenen Region.

Dcomp/Dcort [HA/cm³]: Compact Bone Density; Dichte der Kortikalis, mithilfe eines schwellen-basierten Algorithmus von der trabekulären Region getrennt. Die Schwelle zur Unterscheidung von kortikalem und trabekulärem Knochen wurde auf ein Drittel der offenbaren Dichte von kortikalem Knochen festgelegt.

Dtrab [HA/cm³]: Trabecular Bone Density; Dichte der Spongiosa, definiert als durchschnittliche trabekuläre Dichte im untersuchten trabekulären Volumen.

Dmeta [HA/cm³]: Meta Trabecular Bone Density; Dichte im subkortikalen Bereich der Spongiosa

Dinn [HA/cm³]: Inner Trabecular Bone Density; Dichte im inneren Bereich der Spongiosa

Meta/Inn [1]: Ratio Meta to Inner Bone Density; Verhältnis der Knochendichte im äußeren Bereich der Spongiosa zum zentralen Teil der Spongiosa

2.3.3.2 Strukturparameter

Zur Erfassung der Strukturparameter wurde ein Dicke-unabhängiger Algorithmus verwendet, da die Dicke einzelner Trabekel nicht genau erfasst werden kann. Um einzelne Trabekel zu identifizieren, wurde eine Mittel-Achsen-Transformationsmethode genutzt. Der Abstand zwischen den trabekulären Elementen wurde dann mittels der „Distance Transform Method“ berechnet.

Ct.Th [mm]: Cortical Thickness; Dicke der Kortikalis, definiert als mittleres kortikales Volumen geteilt durch die Knochenoberfläche.

BV/TV [%]: Trabecular Bone Volume to Trabecular Volume; trabekulärer Knochenvolumenanteil, abgeleitet von D_{trab} in der Annahme, dass vollständig mineralisierter Knochen eine Mineraldichte von $1,2\text{g HA/cm}^3$ hat.

Tb.N [1/mm]: Number of Trabeculae; Anzahl der Trabekel, definiert als die Umkehrfunktion des durchschnittlichen Abstands der Mittelachsen.

Tb.Th [mm]: Trabecular Thickness; Dicke der Trabekel, abgeleitet aus BV/TV und Tb.N
($Tb.Th = (BV/TV) / Tb.N$)

Tb.Sp [mm]: Trabecular Separation; Abstand der Trabekel, ebenfalls abgeleitet aus BV/TV und Tb.N
($Tb.Sp = (1 - BV/TV) / Tb.N$)

Tb.1/N.SD [mm]: Standarddeviation of $1/Tb.N$: Inhomogeneity of Network; intra-individuelle Streuung des Abstandes, gemessen als Standardabweichung der Separation. Der Parameter spiegelt die Heterogenität des trabekulären Netzwerks wider.

CSAcort [mm²]: Cortical cross sectional area; gemessener Bereich kortikalen Knochens

CSAtrab [mm²]: Trabecular cross sectional area; gemessener Bereich trabekulären Knochens

(Laib and Ruegsegger, 1999b, Laib and Ruegsegger, 1999a, Hildebrand and Ruegsegger, 1997).

Neben der oben genannten Differenzierung in Dichte- und Strukturparameter können die einzelnen Variablen auch in trabekuläre (D.Trab, CSA.Trab, Tb.N, T.Th, Tb.Sp, Tb.1/N.SD) und kortikale Parameter (D.Cort, CSA.Cort, Ct.Th) unterteilt werden.

2.4 Berechnung von Präzisionsfehler und Least Significant Change

Um die analytische Qualität der Messergebnisse der HR-pQCT beurteilen zu können, wurde im Rahmen dieser Arbeit die Kurzzeit-Reproduzierbarkeit der aus der HR-pQCT-Messung abgeleiteten o.g. Parameter untersucht.

Hierfür wurden HR-pQCT-Messungen des nichtdominanten Radius von Probanden (n=28; davon 10 Männer und 18 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 52,4 (+/-18,5) Jahren und der Tibia (n=29; davon 10 Männer und 19 Frauen) mit einem durchschnittlichen Alter von 53,7 (+/- 17,5) Jahren herangezogen. Jedes Individuum erhielt jeweils drei Messungen am distalen Radius bzw. der distalen Tibia mit der HR-pQCT innerhalb eines Tages. Aus diesen Messwerten wurden der Präzisionsfehler und die kleinste signifikant messbare Änderung (Least significant change, LSC) für die Messung mit der HR-pQCT kalkuliert. Es wurde zunächst der Präzisionsfehler jeder einzelnen Person als Standardabweichung (SD) der drei Messergebnisse und aus diesem der Präzisionsfehler des Kollektivs (SD_{col}) anhand der Formel $SD_{col} = \sqrt{(\sum_{i=1}^m SD^2)/m}$ berechnet. Der Präzisionsfehler des Kollektivs wurde mit 2,8 multipliziert, um die LSC mit einem Konfidenzintervall von 95% zu berechnen.

2.5 Knochendichtemessung mittels DXA

Sofern nicht bereits aktuelle Ergebnisse einer Knochendichtemessung mittels DXA vorlagen, wurde diese bei beiden Vorstellungen im Osteoporosezentrum an Lendenwirbelsäule und Schenkelhals

durchgeführt. Für diese Messungen wurde der Hologic Discovery benutzt. Die Messungen und tägliche Qualitätskontrollen wurden durch dieselbe Fachkraft durchgeführt.

2.6 Statistische Auswertung

Für jeden Parameter wurden die prozentualen Veränderungen zwischen Ausgangs- und Folgemessung errechnet. Für die Therapiegruppen wurde eine ANCOVA durchgeführt. Da die Untersuchung retrospektiv und die Therapiegruppen somit nicht randomisiert waren, erfolgte eine Anpassung für den jeweiligen Ausgangsmesswert, Alter, BMI, und Tage bis zur nächsten Messung als mögliche Störvariablen. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt. Alle statistischen Tests wurden mit R 2.13 durchgeführt (Team RDC, 2011).

3. Ergebnisse

3.1 Reproduzierbarkeit der Parameter

Um die Kurzzeitreproduzierbarkeit der Messdaten im XtremeCT zu überprüfen, wurde für jeden einzelnen Messparameter die kleinste signifikant messbare Änderung (LSC) anhand des Präzisionsfehlers berechnet. Dabei dient die LSC als Maß für die Genauigkeit, mit der eine Messmethode Änderungen der Messparameter erfassen kann. In Tabelle 1 sind Präzisionsfehler und LSC aufgeführt.

Am Radius liegt der Präzisionsfehler für die Dichteparameter (Gesamtdichte, Kortikalisdichte, trabekuläre Dichte) unter 0,95%. Der Präzisionsfehler der Architekturparameter (Anzahl, Abstand und Dicke der Trabekel) beträgt 3,81-4,17%, während er für die Kortikalisdicke bei 1,69% liegt. Der höchste Präzisionsfehler am distalen Radius wurde mit 4,54% für die Inhomogenität des trabekulären Netzwerkes ermittelt.

Gemessen an der distalen Tibia lagen die Präzisionsfehler für die einzelnen Parameter niedriger, für die Dichteparameter zwischen 0,3% bezogen auf die Kortikalisdichte und 0,51% berechnet für die trabekuläre Dichte. Für die trabekulären Architekturparameter konnten Werte <3,83% ermittelt werden. Für die Kortikalisdicke konnte an der distalen Tibia ein Präzisionsfehler von 0,6% berechnet werden. (I. Frieling, 2008).

Tabelle 1: Präzisionsfehler und Least Significant Change am distalen Radius und der distalen Tibia in der HR-pQCT

Parameter	Radius		Tibia	
	Präzisionsfehler (%)	Least significant change (%)	Präzisionsfehler (%)	Least significant change (%)
D100	0.84	2.34	0.33	0.92
D.Trab	0.93	2.60	0.51	1.44
D.Cort	0.60	1.67	0.30	0.83
BV/TV	0.91	2.56	0.53	1.48
Tb.N	3.84	10.75	3.80	10.64
Tb.Th	3.81	10.67	3.63	10.16
Tb.Sp	4.17	11.68	3.83	10.72
Tb.1/N.SD	4.54	12.70	3.93	11.00
Ct.Th	1.69	4.74	0.60	1.67

3.2 Demographische Eigenschaften

Für diese Arbeit wurden retrospektiv die Daten von 101 Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose (n=64) und Osteopenie (n=37) analysiert, die zwei HR-pQCT-Messungen erhielten. 11 Patientinnen hatten zuvor einmal eine antiosteoporotische Therapie erhalten, diese lag jedoch mindestens 1,5 Jahre zurück (im Mittel 3 +/- 1,5 Jahre). Die 64 Patientinnen, die mit einer postmenopausalen Osteoporose diagnostiziert wurden, erhielten eine spezifische antiosteoporotische Therapie, die gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Osteologie empfohlen wurde (DVO, 2011). Die Patientinnen wurden für die Analyse der Messwerte in 6 Therapiegruppen sowie eine Kontrollgruppe ohne spezifische antiosteoporotische Therapie eingeteilt. Die demographischen Eigenschaften der einzelnen Gruppen sind in Tabelle 2 dargestellt. Die einzelnen Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich Alter, Größe, Gewicht, BMI und Anzahl der Tage zwischen beiden HR-pQCT-Messungen nicht signifikant.

Tabelle 2: Demographische Eigenschaften (Mittelwert +/- Standardabweichung)

Eigenschaften	Alle Pat. (n=101)	Pat. ohne Therapie (n=37)	Alen- dronat (n=12)	Iban- dronat (n=12)	Rise- dronat (n=9)	Strontium Ranelat (n=12)	Teripa- ratid (n=7)	Zole- dronat (n=12)
Alter (Jahre)	66 ± 8,8	62,5 ± 9,2	65,7 ± 9,2	73,9 ± 8,9	69,6 ± 8,2	63,9 ± 4,8	72 ± 5,6	65 ± 5,8
Größe (cm)	164 ± 7,5	165,6 ± 7,8	163,2 ± 5,9	162,7 ± 9,1	162,9 ± 6,6	163,5 ± 6,6	161,2 ± 4,7	164,3 ± 9,5
Gewicht (kg)	63,5 ± 9,7	64,7 ± 10,5	61,7 ± 9,2	61,6 ± 10,7	63,3 ± 6,4	60,5 ± 10,1	65,4 ± 8,8	65,9 ± 9,5
BMI (kg/m ²)	23,7 ± 3,5	23,6 ± 3,7	23,2 ± 3,4	23,2 ± 3,2	24 ± 3,2	22,6 ± 3,7	25,1 ± 2,8	24,6 ± 4,0
Tage bis zweite Messung (Tage)	449,6 ± 80,5	453,1 ± 84,6	445,8 ± 78,8	445,3 ± 73,5	480,7 ± 65,5	437,8 ± 95,7	487,3 ± 84,4	413,4 ± 66

3.3 DXA und HR-pQCT-Messwerte

Die Messwerte zum Ausgangszeitpunkt im DXA sowie im HR-pQCT sind in Tabelle 3, 4 und 5 dargestellt.

Tabelle 3: DXA-Ausgangsmesswerte an Oberschenkelhals und Lendenwirbelsäule (Mittelwert +/- Standardabweichung)

	Alle Pat. (n=101)	Pat. ohne Therapie (n=37)	Alen- dronat (n=12)	Iban- dronat (n=12)	Rise- dronat (n=9)	Strontium Ranelat (n=12)	Teripa- ratid (n=7)	Zole- dronat (n=12)
DXA OSH (T-Score)	-2,4 ± 1,1	-1,8 ± 1,1	-2,4 ± 1,1	-2,6 ± 1,2	-2,4 ± 1,0	-3,0 ± 0,9	-2,9 ± 0,5	-3,1 ± 0,8
DXA LWS (T-Score)	-2,4 ± 1,1	-2,0 ± 1,1	-2,1 ± 0,6	-2,8 ± 1,5	-2,9 ± 0,7	-2,9 ± 1,2	-2,4 ± 1,1	-2,8 ± 0,9

Tabelle 4: HR-pQCT-Ausgangsmesswerte am Radius (Mittelwert +/- Standardabweichung)

	Alle Pat. (n=101)	Pat. ohne Therapie (n=37)	Alen- dronat (n=12)	Iban- dronat (n=12)	Rise- dronat (n=9)	Strontium Ranelat (n=12)	Teripa- ratid (n=7)	Zole- dronat (n=12)
DCort (mg HA/cm ³)	785 ± 97,9	827,9 ± 85	777,4 ± 96,1	738,6 ± 100,8	741 ± 96,3	795 ± 88,9	730,3 ± 72,4	775,2 ± 119,3
DTrab (mg HA/cm ³)	106,9 ± 34,7	125,3 ± 36,9	110,1 ± 27,8	86,3 ± 24,3	108 ± 19,5	81 ± 28,1	96,4 ± 31,7	101,9 ± 33,7
Ct.Th (µm)	0,54 ± 0,21	0,65 ± 0,22	0,53 ± 0,17	0,44 ± 0,18	0,43 ± 0,16	0,54 ± 0,19	0,41 ± 0,12	0,53 ± 0,25
CSA.Cort (mm ²)	37,5 ± 12,3	43,4 ± 12	37 ± 10,5	31,1 ± 10,7	31,6 ± 10,1	36,6 ± 10,6	30,5 ± 9,1	36,2 ± 14,9
CSA.Trab (mm ²)	222,1 ± 51,7	203 ± 53,1	234,3 ± 56,7	235,7 ± 44,4	255,7 ± 40,3	209,9 ± 42,6	257,4 ± 34	218,2 ± 53,1
BV/TV (%)	0,089 ± 0,029	0,104 ± 0,031	0,092 ± 0,023	0,072 ± 0,02	0,09 ± 0,016	0,068 ± 0,023	0,08 ± 0,027	0,085 ± 0,028
Tb.N (1/mm)	1,5 ± 0,3	1,6 ± 0,3	1,5 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,5 ± 0,2	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,5	1,5 ± 0,3
Tb.Th (µm)	0,061 ± 0,011	0,064 ± 0,011	0,062 ± 0,009	0,06 ± 0,011	0,059 ± 0,004	0,055 ± 0,007	0,064 ± 0,02	0,057 ± 0,007
Tb.Sp (µm)	0,674 ± 0,218	0,581 ± 0,134	0,638 ± 0,137	0,831 ± 0,286	0,611 ± 0,106	0,826 ± 0,237	0,795 ± 0,404	0,646 ± 0,145
Tb.1/N.SD	0,404 ± 0,258	0,294 ± 0,108	0,376 ± 0,135	0,622 ± 0,375	0,336 ± 0,107	0,508 ± 0,21	0,604 ± 0,599	0,368 ± 0,128

Tabelle 5: HR-pQCT-Ausgangsmesswerte an der Tibia (Mittelwert +/- Standardabweichung)

	Alle Pat. (n=101)	Pat. ohne Therapie (n=37)	Alen- dronat (n=12)	Iban- dronat (n=12)	Rise- dronat (n=9)	Strontium Ranelat (n=12)	Teripa- ratid (n=7)	Zole- dronat (n=12)
DCort (mgHA/cm ³)	758,7 ± 73,5	794,6 ± 61,4	736,4 ± 74	704,1 ± 54,2	727,5 ± 80,8	771,9 ± 62,4	740,6 ± 49,6	739,4 ± 94,9
DTrab (mgHA/cm ³)	121,4 ± 33,5	135,3 ± 33,8	119,1 ± 34,3	108,5 ± 20,3	123,8 ± 26,9	98,8 ± 20,1	102 ± 42,8	125,5 ± 35,2
Ct.Th (µm)	0,71 ± 0,25	0,83 ± 0,25	0,62 ± 0,23	0,53 ± 0,16	0,56 ± 0,23	0,75 ± 0,21	0,61 ± 0,16	0,7 ± 0,29
CSA.Cort (mm ²)	75 ± 23,9	87,4 ± 23,8	65,4 ± 20,9	59,4 ± 16,7	61,3 ± 20,6	77,9 ± 19	67,3 ± 19,2	72,2 ± 26
CSA.Trab (mm ²)	649,4 ±120,8	621,7 ± 115,8	657,5 ± 131,3	723,7 ± 101,3	708,2 ± 107,1	620 ± 120,6	670,7 ± 92,8	629,8 ± 146
BV/TV (%)	0,101 ± 0,028	0,113 ± 0,028	0,099 ± 0,029	0,09 ± 0,017	0,103 ± 0,023	0,082 ± 0,017	0,085 ± 0,036	0,105 ± 0,029
Tb.N (1/mm)	1,4 ± 0,4	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,4	1,4 ± 0,4	1,5 ± 0,3	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,4	1,6 ± 0,4
Tb.Th (µm)	0,071 ± 0,014	0,075 ± 0,016	0,068 ± 0,016	0,068 ± 0,016	0,07 ± 0,012	0,071 ± 0,008	0,065 ± 0,014	0,067 ± 0,013
Tb.Sp (µm)	0,668 ± 0,197	0,609 ± 0,132	0,65 ± 0,173	0,725 ± 0,295	0,635 ± 0,165	0,821 ± 0,175	0,779 ± 0,245	0,621 ± 0,222
Tb.1/N.SD	0,395 ± 0,231	0,324 ± 0,147	0,331 ± 0,143	0,49 ± 0,37	0,374 ± 0,226	0,581 ± 0,238	0,515 ± 0,256	0,347 ± 0,234

3.4 Veränderungen der Knochendichte in der DXA-Messung

An der Lendenwirbelsäule war für alle Gruppen eine Zunahme der Knochendichte in der DXA-Messung im Vergleich zum Ausgangswert zu erkennen. Signifikant wurde dies jedoch nur für Teriparatid (+0,53; $p < 0,01$) und Zoledronat (+0,28; $p < 0,05$). Am Oberschenkelhals war in allen Gruppen außer Ibandronat (-0,01) eine Zunahme der Knochendichte messbar. Hier war der Unterschied allerdings nur für die Patientinnen, die Zoledronat erhalten hatten, signifikant (+0,47; $p < 0,05$). Die Messwerte sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Absoluter Unterschied der Veränderungen des T-Scores in der DXA-Folgemessung an Oberschenkelhals und Lendenwirbelsäule im Vergleich mit dem Kontrollkollektiv

	Alendronat (n=12)	Ibandronat (n=12)	Risedronat (n=9)	Strontium Ranelat (n=12)	Teriparatid (n=7)	Zoledronat (n=12)
DXA OSH (T-Score)	0,02	-0,01	0,31	0,27	0,15	0,47*
DXA LWS (T-Score)	0,22	0,02	0,02	0,26	0,53**	0,28*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

3.5 Veränderungen in der HR-pQCT: Alle Patientengruppen

Die relativen Veränderungen der trabekulären und kortikalen Parameter von Ausgangs- zu Folgemessung, gemessen an Radius und Tibia, sind für die unterschiedlichen Therapiegruppen sowie für Patientinnen ohne antiosteoporotische Therapie (Kontrollkollektiv) in Abbildung 1 graphisch dargestellt.

Am Radius zeigte sich für die nicht therapierten Patientinnen nur eine geringe relative Veränderung der trabekulären Parameter über die Zeit. Hingegen wiesen die Patientinnen mit antiosteoporotischer Therapie eine deutlich ausgeprägtere relative Veränderung dieser Parameter

auf. Dabei nahmen in allen Therapiegruppen die Anzahl der Trabekel ab und der Abstand der Trabekel zu. Bezüglich der kortikalen Parameter zeigte sich für die nicht therapierten Patientinnen eine relative Abnahme über die Zeit. Dies galt insbesondere für die Kortikalisdicke. Für diesen Parameter war bei den mit Bisphosphonaten therapierten Patientinnen eine relative Zunahme zu beobachten. In der Strontiumranelat- und Teriparatidgruppe nahm die Kortikalisdicke im Vergleich zum Ausgangswert ab.

Auch an der Tibia war für das Kontrollkollektiv eine im Vergleich zu den therapierten Patientinnen – abgesehen von der Alendronatgruppe – geringer ausgeprägte relative Veränderung der trabekulären Parameter zu erkennen. Bei den therapierten Patientinnen zeigten sich hier ausgeprägtere Veränderungen mit einer relativen Abnahme der Trabekelanzahl sowie eine Zunahme der Trabekeldicke, des Trabekelabstandes und der Inhomogenität des trabekulären Netzwerkes. Die Kortikalisdicke nahm im Kontrollkollektiv sowie in der Teriparatidgruppe im Vergleich zur Ausgangsmessung deutlich ab, während in allen anderen Therapiegruppen eine relative Zunahme erkennbar war.

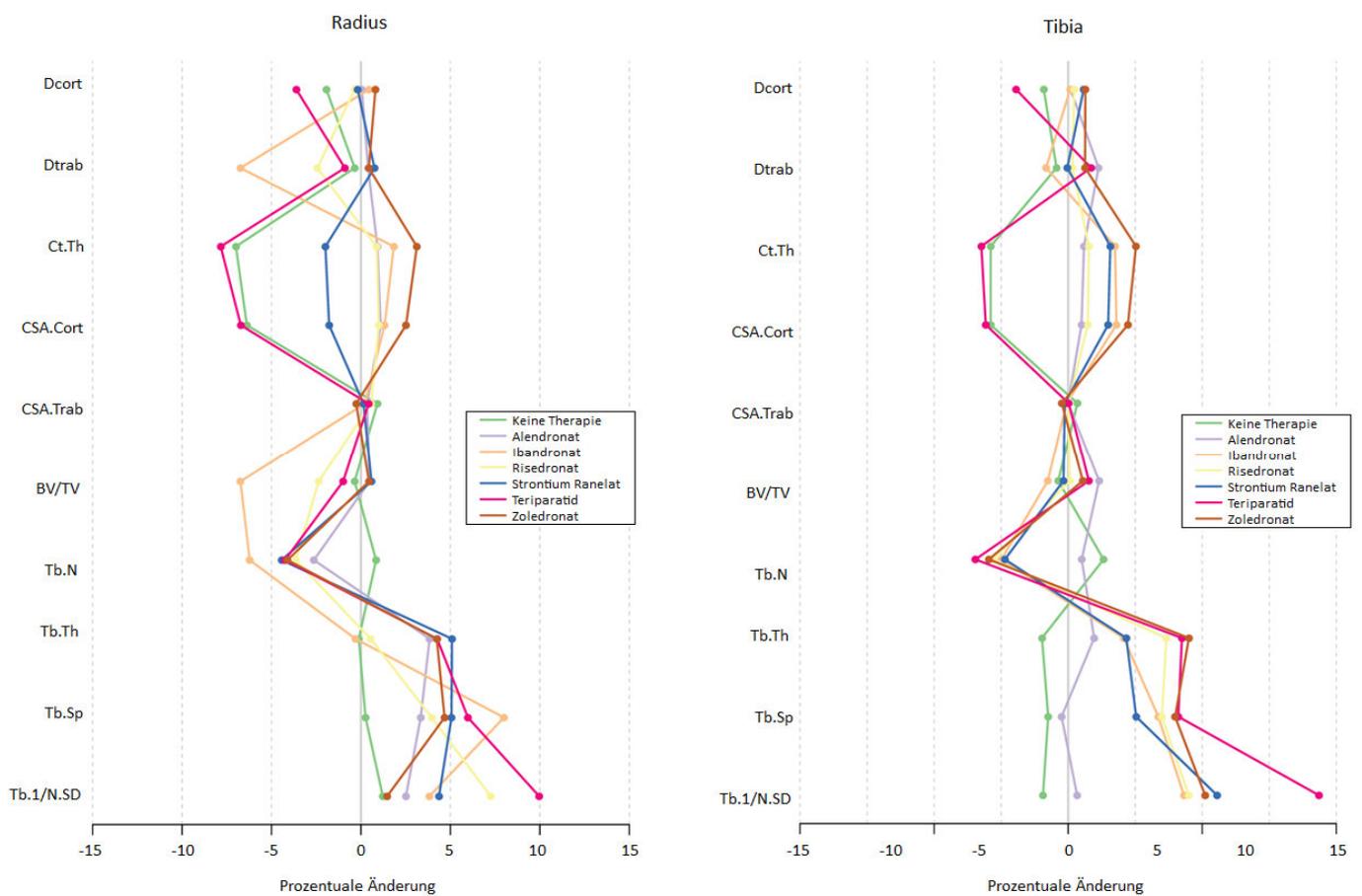


Abbildung 1: Graphische Darstellung der relativen Veränderungen [%] der einzelnen mittels HR-pQCT an Radius und Tibia gemessenen Parameter für die unterschiedlichen Patientengruppen, inklusive Kontrollkollektiv (keine Therapie) im Vergleich zum Ausgangswert

3.6 Veränderungen in der HR-pQCT: therapierte vs. nicht therapierte Patientinnen

3.6.1 Radius

Der Unterschied der relativen Zunahme bzw. Abnahme der Messwerte am Radius zwischen Ausgangs- und Folgemessung verglichen mit dem nicht therapierten Kontrollkollektiv ist in Tabelle 7 dargestellt.

Signifikante Unterschiede der trabekulären Parameter gemessen am distalen Radius im Vergleich zum Kontrollkollektiv waren dabei für Ibandronat erkennbar. Hier zeigte sich eine signifikant größere relative Abnahme der trabekulären Dichte (-6,39%, $p < 0,01$) und des trabekulären Knochenvolumenanteils (-6,39%, $p < 0,001$) sowie der Anzahl der Trabekel (-7,06%, $p < 0,05$). Passend dazu wurde eine - ebenfalls signifikante - stärkere relative Zunahme des Trabekelabstandes beobachtet (+7,73%, $p < 0,05$). Für die Patientinnen, die mit Zoledronat behandelt waren, zeigte sich verglichen mit denjenigen ohne Therapie eine Verminderung von CSA.Trab (-1,19%, $p < 0,05$). Die weiteren trabekulären Parameter gemessen am distalen Radius zeigten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Gruppe der nicht therapierten Patientinnen.

Die Zunahme der Kortikalisdichte in den Gruppen unter Alendronat- (+1,98%, $p < 0,05$), Ibandronat- (+2,39%, $p < 0,05$) und Zoledronattherapie (+2,74%, $p < 0,01$) unterschied sich signifikant vom Kontrollkollektiv. Für diese Gruppen war am Radius auch die Zunahme der Dicke der Kortikalis verglichen mit Patientinnen ohne Therapie signifikant unterschiedlich (Alendronat: +7,91%, $p < 0,01$, Ibandronat: +8,82%, $p < 0,01$, Zoledronat: +10,11%, $p < 0,001$). Dies galt für diesen Parameter auch bei mit Risedronat behandelten Patientinnen (+7,86%, $p < 0,05$). Für Alendronat (+7,48%, $p < 0,01$), Ibandronat (+7,7%, $p < 0,05$), Risedronat (+7,37%, $p < 0,05$) und Zoledronat (+8,9%, $p < 0,01$) war die Zunahme des CSA.Cort im Vergleich zum Kontrollkollektiv signifikant erhöht.

Tabelle 7: Unterschied (Δ) der relativen Veränderungen von Ausgangs- zu Folgemessung (%) der mittels HR-pQCT ermittelten kortikalen und trabekulären Parameter am distalen Radius im Vergleich mit dem Kontrollkollektiv

	Alen- dronat (n=12)	Iban- dronat (n=12)	Rise- dronat (n=9)	Strontium Ranelat (n=12)	Teripa- ratid (n=7)	Zole- dronat (n=12)
Δ DCort (%)	1,98*	2,39*	1,59	1,75	-1,68	2,74**
Δ DTrab (%)	0,75	-6,39**	-2,09	1,1	-0,55	0,79
Δ Ct.Th (%)	7,91**	8,82**	7,86*	5,0	-0,85	10,11***
Δ CSA.Cort (%)	7,48**	7,7*	7,37*	4,6	-0,34	8,9**
Δ CSA.Trab (%)	-0,58	-0,71	-0,35	-0,77	-0,49	-1,19*
Δ BV/TV (%)	0,84	-6,39***	-2,01	0,94	-0,64	0,8
Δ Tb.N (%)	-3,48	-7,06*	-4,49	-5,28	-5,09	-4,95
Δ Tb.Th(%)	3,95	-0,19	0,66	5,21	4,38	4,35
Δ Tb.Sp (%)	3,08	7,73*	3,7	4,8	5,72	4,42
Δ Tb.1/N.SD (%)	1,29	2,61	6,03	3,14	8,74	0,24

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

3.6.2 Tibia

In Tabelle 8 ist der Unterschied der prozentualen Veränderung der Messwerte zwischen Ausgangs- und Folgemessung im Vergleich mit dem Kontrollkollektiv an der distalen Tibia aufgeführt.

Insgesamt zeigten sich an der Tibia mehr statistisch signifikante Unterschiede als am Radius.

An der Tibia war die relative Veränderung der CSA.Trab für alle Therapiegruppen im Vergleich zum Kontrollkollektiv signifikant unterschiedlich (Alendronat: -0,69%, p<0,01; Ibandronat: -0,8%, p<0,01; Risedronat: -0,67%, p<0,05; Strontiumranelat: -0,95%, p<0,001; Teriparatid: -0,65%, p<0,05; Zoledronat: -1,16%, p<0,001). Die Anzahl der Trabekel nahm in allen Gruppen – außer in der Alendronatgruppe - verglichen mit dem Kontrollkollektiv ab, wobei dieser Unterschied statistische

Signifikanz erreichte (Ibandronat (-7,62%, $p < 0,05$), Risedronat (-8,21%, $p < 0,05$), Strontiumranelat (-7,36%, $p < 0,05$), Teriparatid (-9,56%, $p < 0,05$) und Zoledronat (-8,56%, $p < 0,05$)). Damit einhergehend war die Zunahme der Trabekeldicke im Vergleich zum Kontrollkollektiv signifikant unterschiedlich für die mit Risedronat (+9,28%, $p < 0,05$), Teriparatid (+10,44%, $p < 0,05$) und Zoledronat (+10,96%, $p < 0,01$) therapierten Patientengruppen. Dies galt auch für die Zunahme des Abstands zwischen den einzelnen Trabekeln, wobei sich hier zusätzlich ein statistisch signifikanter Unterschied für Patientinnen unter Ibandronattherapie ergab (Ibandronat (+8,21%, $p < 0,05$), Risedronat (+8,47%, $p < 0,05$), Teriparatid (+9,7%, $p < 0,05$) und Zoledronat (+9,46%, $p < 0,05$). Die Zunahme der Inhomogenität des trabekulären Netzwerks war für Strontiumranelat (+12,99%, $p < 0,05$), Teriparatid (+20,58%, $p < 0,01$) und Zoledronat (+12,09%, $p < 0,05$) signifikant unterschiedlich zum Kontrollkollektiv.

Einzig in der Alendronatgruppe war die Zunahme der trabekulären Dichte (+3,13%, $p < 0,01$) sowie von BV/TV (+3,05%, $p < 0,01$) im Vergleich zu den nicht therapierten Patientinnen signifikant erhöht. Für die Kortikalisdicke war in den mit Alendronat (+1,99%, $p < 0,05$), Ibandronat (+1,97%, $p < 0,05$), Risedronat (+2,26%, $p < 0,05$), Strontiumranelat (+2,98%, $p < 0,001$) und Zoledronat (+3,1%, $p < 0,001$) behandelten Patientengruppen verglichen mit dem Kontrollkollektiv eine signifikante Zunahme zu erkennen. Einzig in der Teriparatidgruppe war eine signifikant größere Abnahme der Kortikalisdicke im Vergleich zum Kontrollkollektiv messbar (-2,07%, $p < 0,05$). In den Patientengruppen, die eine Zunahme der Kortikalisdicke zu verzeichnen hatten, war ebenfalls eine signifikante Zunahme der Kortikalisdicke ermittelbar, die sich signifikant von der nicht therapierten Gruppe unterschied (Alendronat: +6,96%, $p < 0,05$; Ibandronat: +9,28%, $p < 0,01$; Risedronat: +7,32%, $p < 0,05$; Strontiumranelat: +8,92%, $p < 0,01$; Zoledronat: +10,83%, $p < 0,001$). Eine Zunahme von CSA.Cort war ebenfalls in allen Gruppen außer der Teriparatidgruppe zu erkennen. Auch hier war der Unterschied zum Kontrollkollektiv signifikant (Alendronat: +6,77%, $p < 0,05$; Ibandronat: +9,38%,

p<0,01; Risedronat: + 7,25%, p<0,05; Strontiumranelat: +8,77%, p<0,01; Zoledronat: +10,24%, p<0,001).

Tabelle 8: Unterschied (Δ) der relativen Veränderungen von Ausgangs- zu Folgemessung (%) der mittels HR-pQCT ermittelten kortikalen und trabekulären Parameter an der distalen Tibia im Vergleich mit dem Kontrollkollektiv

	Alen- dronat (n=12)	Iban- dronat (n=12)	Rise- dronat (n=9)	Strontium Ranelat (n=12)	Teripa- ratid (n=7)	Zole- dronat (n=12)
Δ DCort (%)	1,99*	1,97*	2,26*	2,98***	-2,07*	3,1***
Δ DTrab (%)	3,13**	-0,78	1,19	0,8	2,57	2,12
Δ Ct.Th (%)	6,96*	9,28**	7,32*	8,92**	-0,7	10,83***
Δ CSA.Cort (%)	6,77*	9,38**	7,25*	8,77**	-0,36	10,24***
Δ CSA.Trab (%)	-0,69**	-0,8**	-0,67*	-0,95***	-0,65*	-1,16***
Δ BV/TV (%)	3,05**	-0,78	0,86	0,39	2,29	1,83
Δ Tb.N (%)	-1,63	-7,62*	-8,21*	-7,36*	-9,56*	-8,56*
Δ Tb.Th(%)	3,89	6,1	9,28*	6,29	10,44*	10,96**
Δ Tb.Sp (%)	1,0	8,21*	8,47*	6,56	9,7*	9,46*
Δ Tb.1/N.SD (%)	2,54	10,51	10,87	12,99*	20,58**	12,09*

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

4. Diskussion

Die HR-pQCT ist ein neues diagnostisches Verfahren, mit dem durch Erfassung sowohl von Knochendichte als auch –struktur die Beurteilung der tatsächlichen Knochenstabilität und des Frakturrisikos im Vergleich zu bereits bestehenden Methoden verbessert werden könnte. Inwieweit sich dabei die mit der HR-pQCT erfassten Parameter hinsichtlich ihrer Kurzzeitreproduzierbarkeit überhaupt für eine Verlaufsbeurteilung von Knochendichte und-struktur eignen und wie sich diese unter antiosteoporotischer Therapie in der Bildgebung mit der HR-pQCT verändern, ist bisher nicht hinreichend geklärt und sollte im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden.

Hierfür wurde zunächst die Kurzzeitreproduzierbarkeit der HR-pQCT-Parameter überprüft. Darüberhinaus wurden retrospektiv Daten von 101 postmenopausalen Patientinnen analysiert, die sich im Osteoporosezentrum Hamburg zwischen 2006 und 2011 vorstellten und zwei Messungen mit der HR-pQCT im Abstand zwischen 12 und 18 Monaten erhielten. Dabei wurden Veränderungen der Knochendichte und –struktur bei Patientinnen mit manifester Osteoporose unter verschiedenen Therapieregimen anhand der mittels HR-pQCT an Radius und Tibia erfassten Parameter beschrieben und mit HR-pQCT-Verlaufsmessungen von Osteopenie-Patientinnen ohne spezifische antiosteoporotische Therapie verglichen.

4.1 Präzisionsfehler und Least Significant Change

Zur Untersuchung der Kurzzeitreproduzierbarkeit wurden im Rahmen dieser Arbeit der Präzisionsfehler und die LSC für die Messungen mit der HR-pQCT berechnet. Hieraus ergab sich ein sehr niedriger Präzisionsfehler für die Dichteparameter (Präzisionsfehler 0,6-0,93% am Radius und 0,3-0,51% an der Tibia). Der Präzisionsfehler für die Strukturparameter lag höher (1,69-4,54% am Radius und 0,6-3,93% an der Tibia).

In verschiedenen Veröffentlichungen zur Reproduzierbarkeit der HR-pQCT-Messung wurden vergleichbare Ergebnisse erzielt. So führten Boutroy et al. bei 15 gesunden Frauen drei Messungen am distalen Radius und der distalen Tibia innerhalb eines Monats durch und erhielten Präzisionsfehler von 0,7-1,5% für Dichteparameter sowie 0,9-4,4% für Strukturparameter (Boutroy et al., 2005). In einer Studie von MacNeil et al. wurde ebenfalls eine bessere Kurzzeitreproduzierbarkeit der Dichteparameter als der Strukturparameter ermittelt. In dieser Studie wurde mit einer Messung nach 4 Monaten darüberhinaus auch die Langzeitreproduzierbarkeit der HR-pQCT-Messung untersucht. Es zeigte sich hier kein relevanter Unterschied zwischen Lang- und Kurzzeitreproduzierbarkeit (MacNeil and Boyd, 2008).

Die schlechtere Reproduzierbarkeit der Strukturparameter im Vergleich zu den Dichteparametern ist wahrscheinlich, zumindest teilweise, auf Bewegungsartefakte zurückzuführen, die auf die Erfassung der Knochenstruktur einen größeren Einfluss haben als auf die Messung der Knochendichte. So konnte durch den Vergleich der Reproduzierbarkeit von Patientenmessungen mit derjenigen von Messdaten, die am Kadaver erhoben wurden, gezeigt werden, dass Bewegungsartefakte einen erheblichen Einfluss auf die Reproduzierbarkeit der HR-pQCT-Messungen am lebenden Patienten haben (MacNeil and Boyd, 2008).

Auch der in der vorliegenden Arbeit beobachtete größere Präzisionsfehler für die radialen Messparameter im Vergleich zu den tibialen lässt sich in der Literatur nachvollziehen (Engelke et al., Kazakia et al., 2008) und ist vermutlich ebenfalls auf unterschiedlich ausgeprägte Bewegungsartefakte zurückzuführen. In einigen Veröffentlichungen ist beschrieben, dass Bewegungsartefakte am Radius häufiger auftreten als an der Tibia (Pialat et al., MacNeil and Boyd, 2008). Ein Grund hierfür könnte die verglichen mit dem Radius festere Fixierung der Tibia in Neutralposition während der HR-pQCT-Messung sein.

Bei der Knochendichtemessung mittels DXA-Methode liegt der Präzisionsfehler für die Kurzzeitreproduzierbarkeit meist zwischen 0,5-3% in Abhängigkeit vom anatomischen Messort, Gerätetyp sowie Gerätesoftware (Pocock et al., 1997, Fan et al., 2008, Shepherd et al., 2006). In einer Untersuchung von Tohill und Hannan lag der Präzisionsfehler für die Langzeitreproduzierbarkeit (2,3-2,7% an Gesamthüfte bzw. Schenkelhals) beinahe doppelt so hoch wie für die Kurzzeitreproduzierbarkeit (1,2-1,4% an Gesamthüfte bzw. Schenkelhals) (Tohill and Hannan, 2007). Eine andere Studie zeigte, dass eine Bestimmung der Reproduzierbarkeit in der DXA durch wiederholte Messungen am selben Tag den Präzisionsfehler systematisch unterschätzt (Leslie, 2008).

Die Kurzzeitreproduzierbarkeit der mit der HR-pQCT ermittelten Dichteparameter ist der der DXA-Messung, insbesondere an der distalen Tibia, überlegen. Der in der vorliegenden Arbeit berechnete Präzisionsfehler der HR-pQCT-Messungen lässt auf eine exzellente Kurzzeitreproduzierbarkeit der Dichteparameter schließen. Schon geringfügige Änderungen dieser Parameter können demnach mit der HR-pQCT valide erfasst werden. Der Präzisionsfehler der mittels HR-pQCT bestimmten Strukturparameter liegt zwar höher, ist in seiner Größenordnung allerdings vergleichbar mit dem Präzisionsfehler der DXA-Messung (0,6-4,45% vs. 0,5-3%) und wäre somit klinisch ebenfalls akzeptabel.

Die Langzeitreproduzierbarkeit der HR-pQCT-Methode wurde in dieser Arbeit nicht untersucht, hat allerdings in einer o.g. Untersuchung (MacNeil and Boyd, 2008) vielversprechende Ergebnisse gezeigt und sollte in weiteren Studien bestätigt werden.

Zusammenfassend kann anhand der in dieser Arbeit ermittelten Messpräzision der HR-pQCT die Durchführung von Untersuchungen zur Veränderung der mit ihr bestimmten Knochendichte- und Knochenstrukturparameter gerechtfertigt werden.

Um die Reproduzierbarkeit der Messparameter in Zukunft noch weiter zu verbessern, sollten Möglichkeiten zur Verminderung von Bewegungsartefakten gesucht und in klinischen Studien überprüft werden.

4.2 Veränderungen des kortikalen und trabekulären Knochens in der HR-pQCT unter verschiedenen antiosteoporotischen Therapien

Im Folgenden wird der Einfluss der im untersuchten Patientenkollektiv verwendeten antiosteoporotischen Therapieregime auf die mittels HR-pQCT erfasste Veränderung von Knochendichte und –struktur diskutiert.

4.2.1 Bisphosphonattherapie

Im untersuchten Patientenkollektiv kamen vier verschiedenen Bisphosphonate (Alendronat, Ibandronat, Risedronat und Zoledronat) zum Einsatz.

Alle hier untersuchten Bisphosphonate zeigten in der HR-pQCT-Verlaufsmessung eine Zunahme des kortikalen Knochens an Radius und Tibia. Diese Unterschiede erreichten im Vergleich zu Patientinnen ohne spezifische antiosteoporotische Therapie statistische Signifikanz – abgesehen von der Kortikalisdichte unter Risedronattherapie. Am Radius zeigte sich für alle vier untersuchten Substanzen hingegen eine Degeneration des trabekulären Netzwerkes, die in diesem Ausmaß nicht für Patientinnen ohne Therapie auftrat, sich allerdings nur für Ibandronat statistisch signifikant von diesen unterschied. Dies galt an der Tibia ebenfalls für Ibandronat, Risedronat und Zoledronat, hier mit statistischer Signifikanz im Vergleich zu untherapierten Patientinnen. Einzig Alendronat wies eine leichte Verbesserung trabekulärer Parameter an der Tibia auf. Die Zunahme von D.Trab und BV/TV war verglichen mit dem Kontrollkollektiv signifikant größer.

Es ist bekannt, dass sich die verwendeten Bisphosphonate, vermutlich aufgrund verschiedener chemischer und biochemischer Eigenschaften, in ihrer Effektivität unterscheiden (Russell et al., 2008). Zudem könnte die Art der Applikation Einfluss auf die Wirksamkeit haben. Mit Ibandronat und Zoledronat standen zwei der untersuchten Bisphosphonate als intravenöse Injektion zur Verfügung. Intravenös applizierte Bisphosphonate haben sich im Vergleich zu oralen Bisphosphonaten als möglicherweise effektiver erwiesen (Delmas et al., 2006, Recker et al.). Dies könnte darin begründet sein, dass die orale Bioverfügbarkeit der zugelassenen Substanzen sehr niedrig ist (Cremers et al., 2005, Lin, 1996) und von Faktoren wie gleichzeitiger Nahrungsaufnahme, insbesondere kalziumhaltiger Lebensmittel, beeinflusst wird (Gertz et al., 1995, Ezra and Golomb, 2000). Mangelnde Patientencompliance in der Einnahme oraler Bisphosphonate führt zusätzlich zu einer Verminderung des Therapieeffektes und einem erhöhten Frakturrisiko (Penning-van Beest et al., 2008, Gallagher et al., 2008, Rabenda et al., 2008). Die langfristige Einhaltung der Einnahme oraler Bisphosphonate ist in mehreren Studien untersucht worden und als inadäquat befunden worden (Hadji et al., Rabenda et al., 2008, Siris et al., 2009). Im Rahmen der vorliegenden Studie war die intravenöse Bisphosphonattherapie der oralen nicht überlegen. Den besten Effekt auf in der HR-pQCT erfasste Knochendichte- und Knochenstrukturparameter hatte in unserer Untersuchung Alendronat, ein wöchentlich oral verabreichtes Präparat. Eine Begründung hierfür könnte sein, dass die Compliance von der Einnahmefrequenz abhängig ist. So sind Regime mit wöchentlicher oder monatlicher Einnahme einer täglichen Einnahme überlegen (Cotte et al., Recker et al., 2005).

Wie wir in der vorliegenden Arbeit zeigen konnten, lässt sich mit der HR-pQCT für alle Patientinnen unter Bisphosphonattherapie eine Verbesserung der kortikalen Knochenparameter nachweisen. Ähnliche Ergebnisse wurden bereits von anderen Arbeitsgruppen publiziert (Burghardt et al., Seeman et al., Chapurlat et al., Hansen et al.). Es ist bekannt, dass die Dicke der Kortikalis

unabhängig von der mittels DXA gemessenen Gesamtknochendichte einen großen Anteil an der Knochenstabilität hat (Wang et al., 2009, Walker et al., 2009, Liu et al.). So weisen Patienten mit prävalenten Wirbelkörperfrakturen eine dünnere Kortikalis als vergleichbare Patienten ohne Fraktur auf (Oleksik et al., 2000). Es konnte darüberhinaus gezeigt werden, dass die Bestimmung der Kortikalisdicke mittels HR-pQCT eine valide Abschätzung des Frakturrisikos ermöglicht (Melton et al., 2007). Anhand der von uns erzielten Ergebnisse kann angenommen werden, dass die durch Studien gut belegte Senkung des Frakturrisikos unter Bisphosphonattherapie (Cummings et al., 1998, Black et al., 1996, Reginster et al., 2000, Silverman et al., 2007, Delmas et al., 2004, Black et al., 2007) überwiegend durch positive Effekte auf den kortikalen Knochen, insbesondere durch Zunahme der Kortikalisdicke, zustande kommt. Ob die zusätzliche Verbesserung der trabekulären Parameter durch Alendronattherapie – wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt – zu einer klinischen Überlegenheit dieser Substanz im Vergleich zu den übrigen Bisphosphonaten führt, sollte in zukünftigen prospektiven Studien untersucht werden.

4.2.2 Strontiumranelattherapie

Für die mit Strontiumranelat behandelte Patientinnengruppe zeigte sich in dieser Arbeit in der HR-pQCT am Radius weder für kortikale noch für trabekuläre Parameter ein positiver Effekt, wobei sich insbesondere die trabekulären Parameter in der Tendenz trotz Therapie verschlechterten. Am Radius ergaben sich hinsichtlich der in der HR-pQCT erfassten Parameter keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Patientinnen ohne Therapie.

An der Tibia nahm die Kortikalisdichte- und -dicke unter Strontiumranelattherapie signifikant im Vergleich zu Patientinnen ohne Therapie zu. Auch hier ließ sich allerdings in der HR-pQCT eine Verschlechterung der trabekulären Parameter unter Therapie nachweisen, mit statistischer Signifikanz im Vergleich zum Kontrollkollektiv für die Trabekelanzahl und Netzwerkhomogenität.

In der Literatur finden sich Studien, in denen bei Patienten mit Osteoporose unter Strontiumranelattherapie an der Tibia – im Unterschied zur vorliegenden Arbeit - eine Verbesserung sowohl der kortikalen als auch der trabekulären Parameter in der HR-pQCT nachgewiesen wurde (Rizzoli et al.). So fanden Rizzoli et al. nach zwölf Monaten Strontiumranelattherapie in der HR-pQCT an der distalen Tibia eine signifikante Zunahme der Kortikalisdicke und –dicke, der Trabekelanzahl, der trabekulären Dichte sowie eine Abnahme des Abstands der Trabekel und der Inhomogenität des trabekulären Netzwerkes. Zudem zeigte sich Strontiumranelat in Hinsicht auf Zuwachs der Kortikalisdicke, des trabekulären Knochenvolumenanteils und der trabekulären Dichte gegenüber Alendronat überlegen (Rizzoli et al.). Es muss dabei allerdings kritisch angemerkt werden, dass in den genannten Studien keine Aussage über die Veränderung von Dichte- und Strukturparametern am Radius unter Strontiumranelattherapie gemacht wurde. Dies ist insbesondere von Bedeutung, da – wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt – die positiven Effekte auf den kortikalen Knochen am Radius geringer ausfallen als an der Tibia. Die konträren Ergebnisse der genannten Studien und dieser Dissertation verdeutlichen, die Notwendigkeit einer prospektiven, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie mit HR-pQCT-Untersuchungen von Radius und Tibia bei Patienten unter Strontiumranelattherapie, um den tatsächlichen Effekt der Substanz auf Knochendichte und -struktur evaluieren zu können.

4.2.3 Teriparatidtherapie

In der Patientinnengruppe unter Teriparatidtherapie zeigte sich an beiden Messorten eine Abnahme des kortikalen Knochens sowie eine Rarefizierung des trabekulären Netzwerkes. Signifikante Unterschiede im Vergleich zum nichttherapierten Patientinnenkollektiv zeigten sich am Radius nicht, an der Tibia nahmen Kortikalisdicke und Trabekelanzahl signifikant stärker ab,

während Trabekeldicke, Trabekelabstand und die Inhomogenität des Netzwerkes im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant stärker zunahmen.

Die von uns erhobenen Daten sind kongruent zu Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen, die den Effekt von Teriparatid auf die mit der HR-pQCT gemessenen Parameter untersuchten (Hansen et al.), (S. Kirmani, 2007), (Macdonald et al.). Beispielsweise stellten MacDonald et al. unter 18-monatiger Teriparatidtherapie an Radius und Tibia eine signifikante Abnahme der Kortikalisdichte und Verschlechterung trabekulärer Parameter in der HR-pQCT fest (Macdonald et al.).

Eine Ursache für diesen scheinbar negativen Effekt der Teriparatidtherapie, könnte die Tatsache sein, dass Teriparatid aktuell nur zur Behandlung von Patienten zugelassen ist, die bereits osteoporotische Frakturen erlitten haben (Bundesvereinigung, 2007). Das Vorliegen osteoporotischer Frakturen spricht dabei nicht nur klinisch für eine schwergradige Osteoporose sondern geht auch in der HR-pQCT und anderen hochauflösenden bildgebenden Verfahren mit einer deutlich verminderten kortikalen und trabekulären Knochenqualität einher (Boutroy et al., 2005, Gordon et al., 1998, Ito et al., 2005, Sornay-Rendu et al., 2007, Majumdar et al., 1999, Schneider et al., 2001, Stein et al., Sornay-Rendu et al., 2009, Vico et al., 2008). Die Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit zur Veränderung der Knochenmikroarchitektur unter Teriparatidtherapie könnten also Ausdruck einer bezüglich der Grunderkrankung schwerer betroffenen Patientinnengruppe sein und spiegeln somit nicht unbedingt einen geringeren therapeutischen Effekt dieser Substanz im Vergleich zu anderen Therapien wider. Möglicherweise liegt bei sehr fortgeschrittener Osteoporose eine derart ausgeprägte Störung des Knochenstoffwechsels vor, dass keine Verbesserung der kortikalen und trabekulären Struktur durch eine medikamentöse Intervention mehr erreicht werden kann. Die HR-pQCT scheint – wie u.a. in dieser Arbeit gezeigt – eine valide Methode zu sein, Patienten mit einer solch schweren Osteoporose zu identifizieren und von der Knochendichte unabhängige Therapieeffekte zu quantifizieren. Ob die Verschlechterung

der HR-pQCT-Parameter unter Teriparatidtherapie tatsächlich auch mit einer klinischen Aggravierung der Osteoporose einhergeht, wurde in dieser Arbeit nicht untersucht und sollte Ziel zukünftiger wissenschaftlicher Anstrengungen sein.

4.3 Messortabhängige Veränderungen

Prinzipiell sind Radius und Tibia geeignete Orte, um Knochendichte und –struktur in der HR-pQCT zu untersuchen, da die an ihnen gemessenen Mikroarchitekturparameter und daraus abgeleiteten biomechanischen Eigenschaften mit allen Typen von Frakturen in Korrelation stehen (Vilayphiou et al.). Allerdings wurden in der vorliegenden Arbeit an der Tibia mehr signifikante Unterschiede zwischen den HR-pQCT-Verlaufsparemtern von therapierten und nichttherapierten Patientinnen ermittelt als am Radius. Auch in anderen Studien mit der HR-pQCT wurden ausgeprägtere therapeutische Effekte antiosteoporotischer Medikamente an der Tibia im Vergleich zum Radius beobachtet (Burghardt et al., Chapurlat et al.).

Ursache hierfür könnte die stärkere mechanische Belastung der Tibia im Vergleich zum Radius sein. Es ist gut belegt, dass mechanische Belastung des Knochens zu einer Verbesserung von Knochendichte und –struktur führt (Courteix et al., 1998, Barak et al.). Darüberhinaus werden die von antiosteoporotischen Medikamenten hervorgerufenen positiven Effekte auf den Knochenstoffwechsel durch Kombination mit physikalischer Beanspruchung potenziert (Fuchs et al., 2007).

Zudem ist die Messung am Radius stärker durch Bewegungsartefakte beeinflusst, so dass geringe Veränderungen in Dichte und Struktur weniger gut erfassbar sind als an der Tibia.

Wie in der vorliegenden Dissertation gezeigt, scheinen demnach Effekte der medikamentösen Antiosteoporosetherapie in der HR-pQCT-Messung an der Tibia deutlicher und früher messbar zu sein als am Radius.

4.4 Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde eine valide Kurzzeitreproduzierbarkeit der HR-pQCT-Messungen ermittelt, die der DXA-Messung mindestens äquivalent bzw. in Teilen überlegen ist. Bezüglich der Langzeitreproduzierbarkeit der HR-pQCT-Messungen kann anhand dieser Studie keine Aussage getroffen werden. Diese sollte in einer zukünftigen Untersuchung überprüft werden.

Das im Rahmen dieser retrospektiven Studie untersuchte Patientenkollektiv bestand aus verschiedenen Therapiegruppen von nur geringer Größe (7-12 Patientinnen pro Gruppe), was die statistische Aussagekraft der erhobenen Daten grundsätzlich einschränkt. In dieser Arbeit stand die Beschreibung der Veränderungen der HR-pQCT-Parameter bei an Osteoporose erkrankten Patientinnen mit und ohne spezifische Therapie im Vordergrund. Daher wurde der Therapieeffekt der einzelnen Substanzen nicht durch ein Placebo kontrolliert sondern lediglich mit dem Verlauf der HR-pQCT-Messungen einer Kontrollgruppe von Osteopenie-Patientinnen ohne Therapieindikation verglichen. Um tatsächlich eine Aussage zur Wirksamkeit der für die Studie verwendeten Therapeutika machen zu können, ist die Durchführung einer großen, randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelt-verblindeten, prospektiven Studie mit Erfassung von HR-pQCT-Verlaufsparemtern zu festgelegten Zeitpunkten erforderlich.

Denosumab, ein vollhumaner monoklonaler Antikörper, stand zum Zeitpunkt dieser Arbeit noch nicht als antiosteoporotisches Therapeutikum zur Verfügung. Die Effekte dieser neuen Substanz auf die Mikroarchitektur des Knochens sollten ebenfalls in der Zukunft mit der HR-pQCT auf Studienbasis evaluiert werden.

Wir konnten im Rahmen dieser Arbeit zeigen, dass sich die HR-pQCT dazu eignet, bei Patientinnen mit Osteoporose Verlaufskontrollen mit detaillierter Erfassung der Knochenstruktur durchzuführen und therapeutische Effekte zu überwachen. Zukünftige Untersuchungen sollten zum Ziel haben, den Verlauf der HR-pQCT-Messwerte unter Therapie mit klinischen Parametern – insbesondere der

Frakturhäufigkeit – zu korrelieren und mit der herkömmlichen Methode, der DXA-Messung, zu vergleichen.

5. Zusammenfassung

Mittels DXA-Messung kann die Reduktion des Frakturrisikos unter antiosteoporotischer Therapie nur unzureichend erklärt werden. Die HR-pQCT-Messung kann neben der Knochendichte auch die Mikroarchitektur des Knochens am distalen Radius und Tibia erfassen und könnte diese Limitation überwinden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Kurzzeitreproduzierbarkeit der HR-pQCT-Parameter überprüft. Zudem wurden Daten von 101 Patientinnen mit zwei HR-pQCT-Messungen im Abstand von 12 bis 18 Monaten retrospektiv analysiert. Dabei wurde die Veränderung der Messparameter von Patientinnen unter unterschiedlichen antiosteoporotischen Therapien mit der von Patientinnen ohne antiosteoporotische Therapie (Kontrollkollektiv; n=37) verglichen.

Hinsichtlich der Kurzzeitreproduzierbarkeit wurde ein Präzisionsfehler der Dichteparameter von 0,6-1,17% für den Radius und 0,3-0,68% für die Tibia ermittelt. Für die untersuchten Therapeutika Alendronat (n=12), Ibandronat (n=12), Risedronat (n=9), Zoledronat (n=12), Strontiumranelat (n=12) und Teriparatid (n=7) wurden unterschiedliche Effekte auf die Mikroarchitektur des Knochens beobachtet. Unter Bisphosphonattherapie zeigte sich ein positiver Effekt auf die kortikalen Messparameter an beiden Messorten, für Alendronat wurde an der Tibia auch ein positiver Effekt auf trabekuläre Parameter nachgewiesen. Patientinnen unter Strontiumranelattherapie wiesen nur an der Tibia eine Verbesserung der kortikalen, jedoch eine Verschlechterung der trabekulären Parameter auf. Für teriparatidtherapierte Patientinnen wurde an beiden Messorten eine Abnahme des kortikalen Knochens und des trabekulären Netzwerks ermittelt. Insgesamt zeigten sich für alle Therapiegruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe an der Tibia ausgeprägtere Veränderungen als am Radius.

Mit der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass die HR-pQCT ein präzises Verfahren zur Erfassung von Veränderungen der Mikroarchitektur des Knochens darstellt. Es lassen sich mit ihrer Hilfe unter

verschiedenen antiosteoporotischen Therapieregimen insbesondere an der Tibia differenzierte Effekte auf den kortikalen und trabekulären Knochen beobachten.

6. Abkürzungsverzeichnis

- BMI: Body Mass Index
- BMU: Basic multicellular Unit
- BV/TV [%]: Trabecular Bone Volume to Trabecular Volume; trabekulärer Knochenvolumenanteil, abgeleitet von D_{trab} in der Annahme, dass vollständig mineralisierter Knochen eine Mineraleichte von $1,2\text{g HA/cm}^3$ hat.
- CSAcort [mm^2]: Cortical cross sectional area; gemessener Bereich kortikalen Knochens
- CSAtrab [mm^2]: Trabecular cross sectional area; gemessener Bereich trabekulären Knochens.
- Ct.Th [mm]: Cortical Thickness; Dicke der Kortikalis, definiert als mittleres kortikales Volumen geteilt durch die Knochenoberfläche.
- D100 [HA/cm^3]: Average Bone Density; durchschnittliche Dichte der gesamten gemessenen Region
- Dcomp [HA/cm^3]: Compact Bone Density; Dichte der Kortikalis
- Dcort [HA/cm^3]: Dichte der Kortikalis
- Dinn [HA/cm^3]: Inner Trabecular Bone Density; Dichte im inneren Bereich der Spongiosa
- Dmeta [HA/cm^3]: Meta Trabecular Bone Density; Dichte im subkortikalen Bereich der Spongiosa
- Dtrab [HA/cm^3]: Trabecular Bone Density; Dichte der Spongiosa
- DVO: Dachverband Osteologie e.V.
- DXA: Dual X-ray Absorptiometrie
- HR-pQCT: High resolution peripheral quantitative Computed Tomography
- LSC: Least significant change; kleinste signifikant messbare Änderung

-
- LWS: Lendenwirbelsäule
 - Meta/Inn [1]: Ratio Meta to Inner Bone Density; Verhältnis der Knochendichte im äußeren Bereich der Spongiosa zum zentralen Teil der Spongiosa
 - μ CT: Mikro-Computertomographie
 - OSH: Oberschenkelhals
 - Tb.1/N.SD [mm]: Standarddeviation of 1/Tb.N: Inhomogeneity of Network; intra-individuelle Streuung des Abstandes, gemessen als Standardabweichung der Separation. Der Parameter spiegelt die Heterogenität des trabekulären Netzwerks wider.
 - Tb.N [1/mm]: Number of Trabeculae; Anzahl der Trabekel, definiert als die Umkehrfunktion des durchschnittlichen Abstands der Mittelachsen.
 - Tb.Th [mm]: Trabecular Thickness; Dicke der Trabekel, abgeleitet aus BV/TV und Tb.N
($Tb.Th = (BV/TV)/Tb.N$)
 - Tb.Sp [mm]: Trabecular Separation; Abstand der Trabekel, ebenfalls abgeleitet aus BV/TV und Tb.N ($Tb.Sp = (1-BV/TV)/Tb.N$)

7. Literaturverzeichnis

(2001) Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*, 285, 785-95.

AARON, J. E., MAKINS, N. B. & SAGREIYA, K. (1987) The microanatomy of trabecular bone loss in normal aging men and women. *Clin Orthop Relat Res*, 260-71.

AMMANN, P. (2006) Strontium ranelate: a physiological approach for an improved bone quality. *Bone*, 38, 15-8.

BARAK, M. M., LIEBERMAN, D. E. & HUBLIN, J. J. A Wolff in sheep's clothing: trabecular bone adaptation in response to changes in joint loading orientation. *Bone*, 49, 1141-51.

BLACK, D. M., CUMMINGS, S. R., KARPF, D. B., CAULEY, J. A., THOMPSON, D. E., NEVITT, M. C., BAUER, D. C., GENANT, H. K., HASKELL, W. L., MARCUS, R., OTT, S. M., TORNER, J. C., QUANDT, S. A., REISS, T. F. & ENSRUD, K. E. (1996) Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet*, 348, 1535-41.

BLACK, D. M., DELMAS, P. D., EASTELL, R., REID, I. R., BOONEN, S., CAULEY, J. A., COSMAN, F., LAKATOS, P., LEUNG, P. C., MAN, Z., MAUTALEN, C., MESENBRINK, P., HU, H., CAMINIS, J., TONG, K., ROSARIO-JANSEN, T., KRASNOW, J., HUE, T. F., SELLMAYER, D., ERIKSEN, E. F. & CUMMINGS, S. R. (2007) Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 356, 1809-22.

BOIVIN, G., FARLAY, D., KHEBBAB, M. T., JAURAND, X., DELMAS, P. D. & MEUNIER, P. J. In osteoporotic women treated with strontium ranelate, strontium is located in bone formed during treatment with a maintained degree of mineralization. *Osteoporos Int*, 21, 667-77.

BOUSSON, V., MEUNIER, A., BERGOT, C., VICAUT, E., ROCHA, M. A., MORAIS, M. H., LAVAL-JEANTET, A. M. & LAREDO, J. D. (2001) Distribution of intracortical porosity in human midfemoral cortex by age and gender. *J Bone Miner Res*, 16, 1308-17.

BOUTROY, S., BOUXSEIN, M. L., MUNOZ, F. & DELMAS, P. D. (2005) In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 6508-15.

BOUXSEIN, M. L. (2003) Mechanisms of osteoporosis therapy: a bone strength perspective. *Clin Cornerstone*, Suppl 2, S13-21.

- BOYLE, W. J., SIMONET, W. S. & LACEY, D. L. (2003) Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 423, 337-42.
- BUNDESVEREINIGUNG, K. (2007) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 4: Therapiehinweis zu Teriparatid vom 21. November 2006. *Deutsches Ärzteblatt*, 104, A-1043 / B-928 / C-884.
- BURGHARDT, A. J., BUIE, H. R., LAIB, A., MAJUMDAR, S. & BOYD, S. K. Reproducibility of direct quantitative measures of cortical bone microarchitecture of the distal radius and tibia by HR-pQCT. *Bone*, 47, 519-28.
- BURGHARDT, A. J., KAZAKIA, G. J., SODE, M., DE PAPP, A. E., LINK, T. M. & MAJUMDAR, S. A longitudinal HR-pQCT study of alendronate treatment in postmenopausal women with low bone density: Relations among density, cortical and trabecular microarchitecture, biomechanics, and bone turnover. *J Bone Miner Res*, 25, 2558-71.
- CHAPURLAT, R. D., LAROCHE, M., THOMAS, T., ROUANET, S., DELMAS, P. D. & DE VERNEJOUL, M. C. Effect of oral monthly ibandronate on bone microarchitecture in women with osteopenia—a randomized placebo-controlled trial. *Osteoporos Int*.
- CHEN, P., MILLER, P. D., DELMAS, P. D., MISURSKI, D. A. & KREGG, J. H. (2006) Change in lumbar spine BMD and vertebral fracture risk reduction in teriparatide-treated postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 21, 1785-90.
- CHESNUT, C. H., ETTINGER, M. P., MILLER, P. D., BAYLINK, D. J., EMKEY, R., HARRIS, S. T., WASNICH, R. D., WATTS, N. B., SCHIMMER, R. C. & RECKER, R. R. (2005) Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. *Curr Med Res Opin*, 21, 391-401.
- CHRISTOFFERSEN, J., CHRISTOFFERSEN, M. R., KOLTHOFF, N. & BARENHOLDT, O. (1997) Effects of strontium ions on growth and dissolution of hydroxyapatite and on bone mineral detection. *Bone*, 20, 47-54.
- CIARELLI, T. E., FYHRIE, D. P., SCHAFFLER, M. B. & GOLDSTEIN, S. A. (2000) Variations in three-dimensional cancellous bone architecture of the proximal femur in female hip fractures and in controls. *J Bone Miner Res*, 15, 32-40.
- COTTE, F. E., FARDELLONE, P., MERCIER, F., GAUDIN, A. F. & ROUX, C. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. *Osteoporos Int*, 21, 145-55.

- COURTEIX, D., LESPESSAILLES, E., PERES, S. L., OBERT, P., GERMAIN, P. & BENHAMOU, C. L. (1998) Effect of physical training on bone mineral density in prepubertal girls: a comparative study between impact-loading and non-impact-loading sports. *Osteoporos Int*, 8, 152-8.
- CREMERS, S. C., PILLAI, G. & PAPAPOULOS, S. E. (2005) Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates: use for optimisation of intermittent therapy for osteoporosis. *Clin Pharmacokinet*, 44, 551-70.
- CUMMINGS, S. R., BLACK, D. M., THOMPSON, D. E., APPLGATE, W. B., BARRETT-CONNOR, E., MUSLINER, T. A., PALERMO, L., PRINEAS, R., RUBIN, S. M., SCOTT, J. C., VOGT, T., WALLACE, R., YATES, A. J. & LACROIX, A. Z. (1998) Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*, 280, 2077-82.
- CUMMINGS, S. R., KARPFF, D. B., HARRIS, F., GENANT, H. K., ENSRUD, K., LACROIX, A. Z. & BLACK, D. M. (2002) Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med*, 112, 281-9.
- 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, 756-65.
- D'IPPOLITO, G., SCHILLER, P. C., RICORDI, C., ROOS, B. A. & HOWARD, G. A. (1999) Age-related osteogenic potential of mesenchymal stromal stem cells from human vertebral bone marrow. *J Bone Miner Res*, 14, 1115-22.
- DELMAS, P. D., ADAMI, S., STRUGALA, C., STAKKESTAD, J. A., REGINSTER, J. Y., FELSEBERG, D., CHRISTIANSEN, C., CIVITELLI, R., DREZNER, M. K., RECKER, R. R., BOLOGNESE, M., HUGHES, C., MASANAUSKAITE, D., WARD, P., SAMBROOK, P. & REID, D. M. (2006) Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum*, 54, 1838-46.
- DELMAS, P. D., RECKER, R. R., CHESNUT, C. H., 3RD, SKAG, A., STAKKESTAD, J. A., EMKEY, R., GILBRIDE, J., SCHIMMER, R. C. & CHRISTIANSEN, C. (2004) Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int*, 15, 792-8.
- DELMAS, P. D. & SEEMAN, E. (2004) Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with anti-resorptive therapy. *Bone*, 34, 599-604.

- DEMPSTER, D. W., COSMAN, F., KURLAND, E. S., ZHOU, H., NIEVES, J., WOELFERT, L., SHANE, E., PLAVETIC, K., MULLER, R., BILEZIKIAN, J. & LINDSAY, R. (2001) Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res*, 16, 1846-53.
- DVO (2011) Guideline 2009 for Prevention, Diagnosis and Therapy of Osteoporosis in Adults. *Osteologie*, 20, 55-77.
- ENGELKE, K., STAMPA, B., TIMM, W., DARDZINSKI, B., DE PAPP, A. E., GENANT, H. K. & FUERST, T. Short-term in vivo precision of BMD and parameters of trabecular architecture at the distal forearm and tibia. *Osteoporos Int*.
- EZRA, A. & GOLOMB, G. (2000) Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. *Adv Drug Deliv Rev*, 42, 175-95.
- FAN, B., LEWIECKI, E. M., SHERMAN, M., LU, Y., MILLER, P. D., GENANT, H. K. & SHEPHERD, J. A. (2008) Improved precision with Hologic Apex software. *Osteoporos Int*, 19, 1597-602.
- FINKELSTEIN, J. S., LEDER, B. Z., BURNETT, S. M., WYLAND, J. J., LEE, H., DE LA PAZ, A. V., GIBSON, K. & NEER, R. M. (2006) Effects of teriparatide, alendronate, or both on bone turnover in osteoporotic men. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 2882-7.
- FINKELSTEIN, J. S., WYLAND, J. J., LEE, H. & NEER, R. M. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 95, 1838-45.
- FRIELING, I., ACHNER, L., KRUSE, H.-P. (2008) High resolutional peripheral quantitative CT: Precision of bone mineral density measurements and of analyses of bone microarchitecture; . *Osteologie*, 1, A46.
- FROST, H. (1973) *Bone Remodeling and Its Relationship to Metabolic Bone Disease*, Springfield, IL, Charles C. Thomas.
- FUCHS, R. K., SHEA, M., DURSKI, S. L., WINTERS-STONE, K. M., WIDRICK, J. & SNOW, C. M. (2007) Individual and combined effects of exercise and alendronate on bone mass and strength in ovariectomized rats. *Bone*, 41, 290-6.
- GALLAGHER, A. M., RIETBROCK, S., OLSON, M. & VAN STAA, T. P. (2008) Fracture outcomes related to persistence and compliance with oral bisphosphonates. *J Bone Miner Res*, 23, 1569-75.

-
- GERTZ, B. J., HOLLAND, S. D., KLINE, W. F., MATUSZEWSKI, B. K., FREEMAN, A., QUAN, H., LASSETER, K. C., MUCKLOW, J. C. & PORRAS, A. G. (1995) Studies of the oral bioavailability of alendronate. *Clin Pharmacol Ther*, 58, 288-98.
- GORDON, C. L., LANG, T. F., AUGAT, P. & GENANT, H. K. (1998) Image-based assessment of spinal trabecular bone structure from high-resolution CT images. *Osteoporos Int*, 8, 317-25.
- HADJI, P., CLAUS, V., ZILLER, V., INTORCIA, M., KOSTEV, K. & STEINLE, T. GRAND: the German retrospective cohort analysis on compliance and persistence and the associated risk of fractures in osteoporotic women treated with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int*, 23, 223-31.
- HANSEN, S., HAUGE, E. M., JENSEN, J. E. & BRIXEN, K. Differing effects of PTH 1-34, PTH 1-84 and zoledronic acid on bone microarchitecture and estimated strength in postmenopausal women with osteoporosis. An 18 month open-labeled observational study using HR-pQCT. *J Bone Miner Res*.
- HARRIS, S. T., WATTS, N. B., GENANT, H. K., MCKEEVER, C. D., HANGARTNER, T., KELLER, M., CHESNUT, C. H., 3RD, BROWN, J., ERIKSEN, E. F., HOSEYNI, M. S., AXELROD, D. W. & MILLER, P. D. (1999) Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA*, 282, 1344-52.
- HAUSSLER, B., GOTHE, H., GOL, D., GLAESKE, G., PIENKA, L. & FELSENBURG, D. (2007) Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany--the BoneEVA Study. *Osteoporos Int*, 18, 77-84.
- HILDEBRAND, T. & RUEGSEGGER, P. (1997) Quantification of Bone Microarchitecture with the Structure Model Index. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, 1, 15-23.
- HOSKING, D., CHILVERS, C. E., CHRISTIANSEN, C., RAVN, P., WASNICH, R., ROSS, P., MCCLUNG, M., BALSKE, A., THOMPSON, D., DALEY, M. & YATES, A. J. (1998) Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. *N Engl J Med*, 338, 485-92.
- ITO, M., IKEDA, K., NISHIGUCHI, M., SHINDO, H., UETANI, M., HOSOI, T. & ORIMO, H. (2005) Multi-detector row CT imaging of vertebral microstructure for evaluation of fracture risk. *J Bone Miner Res*, 20, 1828-36.
- JERGAS, M. & SCHMID, G. (1999) [Conventional radiology of osteoporosis and radiographic absorptiometry]. *Radiologe*, 39, 174-85.

- JEROME, C. P., BURR, D. B., VAN BIBBER, T., HOCK, J. M. & BROMMAGE, R. (2001) Treatment with human parathyroid hormone (1-34) for 18 months increases cancellous bone volume and improves trabecular architecture in ovariectomized cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Bone*, 28, 150-9.
- JILKA, R. L. (2007) Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. *Bone*, 40, 1434-46.
- KAMEL, H. K., HUSSAIN, M. S., TARIQ, S., PERRY, H. M. & MORLEY, J. E. (2000) Failure to diagnose and treat osteoporosis in elderly patients hospitalized with hip fracture. *Am J Med*, 109, 326-8.
- KANIS, J. A., BURLET, N., COOPER, C., DELMAS, P. D., REGINSTER, J. Y., BORGSTROM, F. & RIZZOLI, R. (2008) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 19, 399-428.
- KAZAKIA, G. J., HYUN, B., BURGHARDT, A. J., KRUG, R., NEWITT, D. C., DE PAPP, A. E., LINK, T. M. & MAJUMDAR, S. (2008) In vivo determination of bone structure in postmenopausal women: a comparison of HR-pQCT and high-field MR imaging. *J Bone Miner Res*, 23, 463-74.
- LAIB, A., HILDEBRAND, T., HAUSELMANN, H. J. & RUEGSEGGER, P. (1997) Ridge number density: a new parameter for in vivo bone structure analysis. *Bone*, 21, 541-6.
- LAIB, A. & RUEGSEGGER, P. (1999a) Calibration of trabecular bone structure measurements of in vivo three-dimensional peripheral quantitative computed tomography with 28-microm-resolution microcomputed tomography. *Bone*, 24, 35-9.
- LAIB, A. & RUEGSEGGER, P. (1999b) Comparison of structure extraction methods for in vivo trabecular bone measurements. *Comput Med Imaging Graph*, 23, 69-74.
- LEDER, B. Z., NEER, R. M., WYLAND, J. J., LEE, H. W., BURNETT-BOWIE, S. M. & FINKELSTEIN, J. S. (2009) Effects of teriparatide treatment and discontinuation in postmenopausal women and eugonadal men with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 94, 2915-21.
- LESLIE, W. D. (2008) Factors affecting short-term bone density precision assessment and the effect on patient monitoring. *J Bone Miner Res*, 23, 199-204.
- LEWIECKI, E. M., MILLER, P. D., MCCLUNG, M. R., COHEN, S. B., BOLOGNESE, M. A., LIU, Y., WANG, A., SIDDHANTI, S. & FITZPATRICK, L. A. (2007) Two-year treatment with denosumab (AMG

- 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *J Bone Miner Res*, 22, 1832-41.
- LIAO, J., BLAKE, G. M., MCGREGOR, A. H. & PATEL, R. The effect of bone strontium on BMD is different for different manufacturers' DXA Systems. *Bone*, 47, 882-7.
- LIN, J. H. (1996) Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone*, 18, 75-85.
- LIU, X. S., WALKER, M. D., MCMAHON, D. J., UDESKY, J., LIU, G., BILEZIKIAN, J. P. & GUO, X. E. Better skeletal microstructure confers greater mechanical advantages in Chinese-American women versus white women. *J Bone Miner Res*, 26, 1783-92.
- LOOKER, A. C., WAHNER, H. W., DUNN, W. L., CALVO, M. S., HARRIS, T. B., HEYSE, S. P., JOHNSTON, C. C., JR. & LINDSAY, R. (1998) Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int*, 8, 468-89.
- MACDONALD, H. M., NISHIYAMA, K. K., HANLEY, D. A. & BOYD, S. K. Changes in trabecular and cortical bone microarchitecture at peripheral sites associated with 18 months of teriparatide therapy in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*, 22, 357-62.
- MACNEIL, J. A. & BOYD, S. K. (2008) Improved reproducibility of high-resolution peripheral quantitative computed tomography for measurement of bone quality. *Med Eng Phys*, 30, 792-9.
- MAJUMDAR, S., LINK, T. M., AUGAT, P., LIN, J. C., NEWITT, D., LANE, N. E. & GENANT, H. K. (1999) Trabecular bone architecture in the distal radius using magnetic resonance imaging in subjects with fractures of the proximal femur. Magnetic Resonance Science Center and Osteoporosis and Arthritis Research Group. *Osteoporos Int*, 10, 231-9.
- MANOLAGAS, S. C. (2000) Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev*, 21, 115-37.
- MARIE, P. J. (2006) Strontium ranelate: a physiological approach for optimizing bone formation and resorption. *Bone*, 38, S10-4.
- MCCLUNG, M., CLEMMESSEN, B., DAIFOTIS, A., GILCHRIST, N. L., EISMAN, J., WEINSTEIN, R. S., FULEIHAN, G. E.-H., REDA, C., YATES, A. J. & RAVN, P. (1998) Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double-blind, randomized, controlled trial. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. *Ann Intern Med*, 128, 253-61.

- MCCLUNG, M. R., GEUSENS, P., MILLER, P. D., ZIPPEL, H., BENSEN, W. G., ROUX, C., ADAMI, S., FOGELMAN, I., DIAMOND, T., EASTELL, R., MEUNIER, P. J. & REGINSTER, J. Y. (2001) Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med*, 344, 333-40.
- MCCLUNG, M. R., WASNICH, R. D., RECKER, R., CAULEY, J. A., CHESNUT, C. H., 3RD, ENSRUD, K. E., BURDESKA, A. & MILLS, T. (2004) Oral daily ibandronate prevents bone loss in early postmenopausal women without osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 19, 11-8.
- 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, 1005-10.
- MELTON, L. J., 3RD, RIGGS, B. L., KEAVENY, T. M., ACHENBACH, S. J., HOFFMANN, P. F., CAMP, J. J., ROULEAU, P. A., BOUXSEIN, M. L., AMIN, S., ATKINSON, E. J., ROBB, R. A. & KHOSLA, S. (2007) Structural determinants of vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res*, 22, 1885-92.
- MEUNIER, P. J. & BOIVIN, G. (1997) Bone mineral density reflects bone mass but also the degree of mineralization of bone: therapeutic implications. *Bone*, 21, 373-7.
- MEUNIER, P. J., ROUX, C., SEEMAN, E., ORTOLANI, S., BADURSKI, J. E., SPECTOR, T. D., CANNATA, J., BALOGH, A., LEMMEL, E. M., PORS-NIELSEN, S., RIZZOLI, R., GENANT, H. K. & REGINSTER, J. Y. (2004) The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 350, 459-68.
- MILLER, P. D., DELMAS, P. D., LINDSAY, R., WATTS, N. B., LUCKEY, M., ADACHI, J., SAAG, K., GREENSPAN, S. L., SEEMAN, E., BOONEN, S., MEEVES, S., LANG, T. F. & BILEZIKIAN, J. P. (2008) Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risedronate. *J Clin Endocrinol Metab*, 93, 3785-93.
- MILOVANOVIC, P., DJONIC, D., MARSHALL, R. P., HAHN, M., NIKOLIC, S., ZIVKOVIC, V., AMLING, M. & DJURIC, M. Micro-structural basis for particular vulnerability of the superolateral neck trabecular bone in the postmenopausal women with hip fractures. *Bone*, 50, 63-8.
- 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, 1434-41.
- OLEKSIK, A., OTT, S. M., VEDI, S., BRAVENBOER, N., COMPSTON, J. & LIPS, P. (2000) Bone structure in patients with low bone mineral density with or without vertebral fractures. *J Bone Miner Res*, 15, 1368-75.

-
- ORTOLANI, S. & VAI, S. (2006) Strontium ranelate: an increased bone quality leading to vertebral antifracture efficacy at all stages. *Bone*, 38, 19-22.
- ORWOLL, E., ETTINGER, M., WEISS, S., MILLER, P., KENDLER, D., GRAHAM, J., ADAMI, S., WEBER, K., LORENC, R., PIETSCHMANN, P., VANDORMAEL, K. & LOMBARDI, A. (2000) Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med*, 343, 604-10.
- ORWOLL, E. S., SCHEELE, W. H., PAUL, S., ADAMI, S., SYVERSEN, U., DIEZ-PEREZ, A., KAUFMAN, J. M., CLANCY, A. D. & GAICH, G. A. (2003) The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 18, 9-17.
- PARFITT, A. M. (1994) Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem*, 55, 273-86.
- PENNING-VAN BEEST, F. J., ERKENS, J. A., OLSON, M. & HERINGS, R. M. (2008) Loss of treatment benefit due to low compliance with bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int*, 19, 511-7.
- PIALAT, J., BURGHARDT, A. J., SODE, M., LINK, T. M. & MAJUMDAR, S. Visual grading of motion induced image degradation in high resolution peripheral computed tomography: Impact of image quality on measures of bone density and micro-architecture. *Bone*, 50, 111-8.
- PIETSCHMANN, P. & PETERLIK, M. (1999) [Pathophysiology and therapy of osteoporosis]. *Radiologe*, 39, 228-34.
- POCOCK, N. A., NOAKES, K. A., GRIFFITHS, M., BHALERAO, N., SAMBROOK, P. N., EISMAN, J. A. & FREUND, J. (1997) A comparison of longitudinal measurements in the spine and proximal femur using lunar and hologic instruments. *J Bone Miner Res*, 12, 2113-8.
- RABENDA, V., MERTENS, R., FABRI, V., VANOVERLOOP, J., SUMKAY, F., VANNECKE, C., DESWAEF, A., VERPOOTEN, G. A. & REGINSTER, J. Y. (2008) Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women. *Osteoporos Int*, 19, 811-8.
- RECKER, R. R., GALLAGHER, R. & MACCOSBE, P. E. (2005) Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. *Mayo Clin Proc*, 80, 856-61.
- RECKER, R. R., STE-MARIE, L. G., LANGDAHL, B., CZERWINSKI, E., BONVOISIN, B., MASANAUSKAITE, D., ROWELL, L. & FELSEBERG, D. Effects of intermittent intravenous ibandronate injections on bone quality and micro-architecture in women with postmenopausal osteoporosis: the DIVA study. *Bone*, 46, 660-5.

- REGINSTER, J., MINNE, H. W., SORENSEN, O. H., HOOPER, M., ROUX, C., BRANDI, M. L., LUND, B., ETHGEN, D., PACK, S., ROUMAGNAC, I. & EASTELL, R. (2000) Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int*, 11, 83-91.
- REGINSTER, J. Y., SEEMAN, E., DE VERNEJOU, M. C., ADAMI, S., COMPSTON, J., PHENEKOS, C., DEVOGELAER, J. P., CURIEL, M. D., SAWICKI, A., GOEMAERE, S., SORENSEN, O. H., FELSEBERG, D. & MEUNIER, P. J. (2005) Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 2816-22.
- RIGGS, B. L., MELTON, L. J., ROBB, R. A., CAMP, J. J., ATKINSON, E. J., MCDANIEL, L., AMIN, S., ROULEAU, P. A. & KHOSLA, S. (2008) A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. *J Bone Miner Res*, 23, 205-14.
- RIGGS, B. L. & PARFITT, A. M. (2005) Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res*, 20, 177-84.
- RIGGS, B. L., WAHNER, H. W., SEEMAN, E., OFFORD, K. P., DUNN, W. L., MAZESS, R. B., JOHNSON, K. A. & MELTON, L. J., 3RD (1982) Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. Differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. *J Clin Invest*, 70, 716-23.
- RIZZOLI, R., LAROCHE, M., KRIEG, M. A., FRIELING, I., THOMAS, T., DELMAS, P. & FELSEBERG, D. Strontium ranelate and alendronate have differing effects on distal tibia bone microstructure in women with osteoporosis. *Rheumatol Int*, 30, 1341-8.
- RUSSELL, R. G., WATTS, N. B., EBETINO, F. H. & ROGERS, M. J. (2008) Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int*, 19, 733-59.
- S. KIRMANI, M. H., S. KHOSLA (2007) Effects of One Year Treatment with PTH (1-34) on Bone Microstructure at the Ultradistal Radius. *J Bone Miner Res*, 22.
- SARKAR, S., MITLAK, B. H., WONG, M., STOCK, J. L., BLACK, D. M. & HARPER, K. D. (2002) Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res*, 17, 1-10.

- SATO, M., ZENG, G. Q. & TURNER, C. H. (1997) Biosynthetic human parathyroid hormone (1-34) effects on bone quality in aged ovariectomized rats. *Endocrinology*, 138, 4330-7.
- SCHNEIDER, P., REINERS, C., COINTRY, G. R., CAPOZZA, R. F. & FERRETTI, J. L. (2001) Bone quality parameters of the distal radius as assessed by pQCT in normal and fractured women. *Osteoporos Int*, 12, 639-46.
- SCHUIT, S. C., VAN DER KLIFT, M., WEEL, A. E., DE LAET, C. E., BURGER, H., SEEMAN, E., HOFMAN, A., UITTERLINDEN, A. G., VAN LEEUWEN, J. P. & POLS, H. A. (2004) Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*, 34, 195-202.
- SEEMAN, E. (2002) Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet*, 359, 1841-50.
- SEEMAN, E. & DELMAS, P. D. (2001) Reconstructing the skeleton with intermittent parathyroid hormone. *Trends Endocrinol Metab*, 12, 281-3.
- SEEMAN, E., DELMAS, P. D., HANLEY, D. A., SELLMAYER, D., CHEUNG, A. M., SHANE, E., KEARNS, A., THOMAS, T., BOYD, S. K., BOUTROY, S., BOGADO, C., MAJUMDAR, S., FAN, M., LIBANATI, C. & ZANCHETTA, J. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *J Bone Miner Res*, 25, 1886-94.
- SHEPHERD, J. A., FAN, B., LU, Y., LEWIECKI, E. M., MILLER, P. & GENANT, H. K. (2006) Comparison of BMD precision for Prodigy and Delphi spine and femur scans. *Osteoporos Int*, 17, 1303-8.
- SHEVDE, N. K., BENDIXEN, A. C., DIENGER, K. M. & PIKE, J. W. (2000) Estrogens suppress RANK ligand-induced osteoclast differentiation via a stromal cell independent mechanism involving c-Jun repression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 7829-34.
- SILVA, M. J. & GIBSON, L. J. (1997) Modeling the mechanical behavior of vertebral trabecular bone: effects of age-related changes in microstructure. *Bone*, 21, 191-9.
- SILVERMAN, S. L., WATTS, N. B., DELMAS, P. D., LANGE, J. L. & LINDSAY, R. (2007) Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int*, 18, 25-34.
- SIMONET, W. S., LACEY, D. L., DUNSTAN, C. R., KELLEY, M., CHANG, M. S., LUTHY, R., NGUYEN, H. Q., WOODEN, S., BENNETT, L., BOONE, T., SHIMAMOTO, G., DEROSE, M., ELLIOTT, R., COLOMBERO, A., TAN, H. L., TRAIL, G., SULLIVAN, J., DAVY, E., BUCAY, N., RENSHAW-GEGG, L., HUGHES, T. M., HILL, D., PATTISON, W., CAMPBELL, P., SANDER, S., VAN, G., TARPLEY, J.,

-
- DERBY, P., LEE, R. & BOYLE, W. J. (1997) Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, 89, 309-19.
- SIRIS, E. S., MILLER, P. D., BARRETT-CONNOR, E., FAULKNER, K. G., WEHREN, L. E., ABBOTT, T. A., BERGER, M. L., SANTORA, A. C. & SHERWOOD, L. M. (2001) Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA*, 286, 2815-22.
- SIRIS, E. S., SELBY, P. L., SAAG, K. G., BORGSTROM, F., HERINGS, R. M. & SILVERMAN, S. L. (2009) Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe. *Am J Med*, 122, S3-13.
- SORNAY-RENDU, E., BOUTROY, S., MUNOZ, F. & DELMAS, P. D. (2007) Alterations of cortical and trabecular architecture are associated with fractures in postmenopausal women, partially independent of decreased BMD measured by DXA: the OFELY study. *J Bone Miner Res*, 22, 425-33.
- SORNAY-RENDU, E., CABRERA-BRAVO, J. L., BOUTROY, S., MUNOZ, F. & DELMAS, P. D. (2009) Severity of vertebral fractures is associated with alterations of cortical architecture in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*, 24, 737-43.
- STEIN, E. M., LIU, X. S., NICKOLAS, T. L., COHEN, A., THOMAS, V., MCMAHON, D. J., ZHANG, C., YIN, P. T., COSMAN, F., NIEVES, J., GUO, X. E. & SHANE, E. Abnormal microarchitecture and reduced stiffness at the radius and tibia in postmenopausal women with fractures. *J Bone Miner Res*, 25, 2572-81.
- STONE, K. L., SEELEY, D. G., LUI, L. Y., CAULEY, J. A., ENSRUD, K., BROWNER, W. S., NEVITT, M. C. & CUMMINGS, S. R. (2003) BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res*, 18, 1947-54.
- TEAM RDC, R. D. C. T. (Ed.) (2011) *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. , Vienna, Austria, R Foundation for Statistical Computing.
- TOTHILL, P. & HANNAN, W. J. (2007) Precision and accuracy of measuring changes in bone mineral density by dual-energy X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int*, 18, 1515-23.
- ULRICH, D., VAN RIETBERGEN, B., LAIB, A. & RUEGSEGGER, P. (1999) The ability of three-dimensional structural indices to reflect mechanical aspects of trabecular bone. *Bone*, 25, 55-60.

-
- VICO, L., ZOUCHE, M., AMIROUCHE, A., FRERE, D., LAROCHE, N., KOLLER, B., LAIB, A., THOMAS, T. & ALEXANDRE, C. (2008) High-resolution pQCT analysis at the distal radius and tibia discriminates patients with recent wrist and femoral neck fractures. *J Bone Miner Res*, 23, 1741-50.
- VILAYPHIOU, N., BOUTROY, S., SORNAY-RENDU, E., VAN RIETBERGEN, B., MUNOZ, F., DELMAS, P. D. & CHAPURLAT, R. Finite element analysis performed on radius and tibia HR-pQCT images and fragility fractures at all sites in postmenopausal women. *Bone*, 46, 1030-7.
- WALKER, M. D., MCMAHON, D. J., UDESKY, J., LIU, G. & BILEZIKIAN, J. P. (2009) Application of high-resolution skeletal imaging to measurements of volumetric BMD and skeletal microarchitecture in Chinese-American and white women: explanation of a paradox. *J Bone Miner Res*, 24, 1953-9.
- WANG, X. F., WANG, Q., GHASEM-ZADEH, A., EVANS, A., MCLEOD, C., IULIANO-BURNS, S. & SEEMAN, E. (2009) Differences in macro- and microarchitecture of the appendicular skeleton in young Chinese and white women. *J Bone Miner Res*, 24, 1946-52.
- 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, 539-43.

8. Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Professor Doktor Hans-Peter Kruse für die Unterstützung in den Anfängen dieser Arbeit und die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten bedanken.

Professor Doktor Michael Amling danke ich dafür, dass er die Betreuung meiner Promotion übernommen und mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt hat.

Des Weiteren gilt mein Dank Frau Doktor Isolde Frieling für die Idee zu dieser Arbeit und ihrer Begeisterung für die Osteologie. Ich danke ihr und ihren Mitarbeiterinnen für die immerwährende Hilfe.

Doktor Stefan Breer danke ich für die intensive Betreuung und unermüdliches Korrekturlesen. Ich danke Eik Vettorazzi für die Unterstützung in statistischen Fragen.

Und natürlich gilt mein Dank meiner Familie, insbesondere meinem Vater, und meinem Freund Niklas, für Alles.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Lara Achner
Geburtsdatum: 20.09.1985
Geburtsort: Hamburg

Schullaufbahn:

1991-1995 Schule Schulkamp Nienstedten, Hamburg
1995-2004 Gymnasium Christianeum, Hamburg

Studienlaufbahn:

2005-2011 Studium der Humanmedizin an der Georg-August Universität Göttingen
2007 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2009 Auslandssemester Aarhus Universitet, Aarhus, Dänemark
2011 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufslaufbahn:

Seit Februar 2012: Assistenzärztin in der Weiterbildung zum Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe; Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und gynäkologische Onkologie des Diakoniekrankenhauses Rotenburg (Wümme)

10. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: