

# Osteoporose

Diagnostik- u. Therapiezentrum München

Dr. med. Helmut Radspieler

Karlsplatz 4 (Stachus)  
D - 80335 München  
Tel.: +49(0)89 - 59 25 24  
Fax: +49(0)89 - 550 25 13  
info@osteoporosezentrum.de  
www.osteoporosezentrum.de

## Jenseits der Knochendichte...

... virtuelle (nicht invasive) Knochenbiopsie mittels  
hochauflösender Mikro - CT (Xtreme-CT) zur  
dreidimensionalen Strukturdarstellung und quantitativen  
Strukturbestimmung in vivo!



Tibia, Querschnitt, Frau, 74 Jahre alt mit Osteoporose

**Die Zukunft hat schon begonnen!**

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
Vorwort: Knochendichte war gestern - die virtuelle Knochenbiopsie ist heute!	3
Osteoporose und „Knochendichte“	4
Knochenfestigkeit - die neue Osteoporosedefinition oder „Knochendichte“ ist nicht alles!	6
Osteoporosediagnostik heute - jenseits der Knochendichte	7
Quantitative Strukturbeurteilung mit dem Xtreme-CT	11
Bildbeispiele Xtreme-CT	13
Weitere Möglichkeiten des Xtreme-CT	14
Welche Rolle spielt der Messort?	16
Trabekuläres Knochenvolumen im Radius und im Wirbelkörper	17
Strukturparameter und Knochenfestigkeit	18
Ist die These, die DXA-Messung sei der „Goldstandard“, heute noch haltbar?	18
7 verbreitete Irrtümer bezüglich der DXA-Messung oder „Siebene auf einen Streich“!	19
1. Irrtum: die DXA-Messung, eine neue Methode	19
2. Irrtum: mit der DXA-Messung wird die Knochendichte gemessen	19
3. Irrtum: ein T-Score < - 2,5SD entspricht einer Osteoporose	20
4. Irrtum: nur mit der DXA-Messung kann eine Osteoporose diagnostiziert werden	21
5. Irrtum: die DXA-Messung: das genaueste Instrument zur Frakturrisikobestimmung	22
6. Irrtum: die DXA-Messung kann über die Notwendigkeit einer Therapie entscheiden	23
7. Irrtum: die DXA-Messung kann zuverlässig den Verlauf unter Therapie aufzeigen	24
Die DXA-Messung hat als Goldstandard ausgedient	26
„Es war schon immer teurer, einen besonderen Geschmack zu haben ...“	27

**Vorwort:**

***Knochendichte war gestern - die virtuelle Knochenbiopsie ist heute!***

*Galt bis vor kurzem noch die Knochendichtemessung als die Methode der Wahl zur Diagnose der Osteoporose, hat mittlerweile ein Paradigmenwechsel stattgefunden. Die neue Osteoporose-Definition stellt die Knochenfestigkeit in den Mittelpunkt und hat die Knochendichte, die nur zu einem kleinen Teil mit zur Knochenfestigkeit beiträgt, in ihrer Bedeutung erheblich gemindert. Andere Faktoren wie die dreidimensionale Knochenmikroarchitektur, die Knochengeometrie, die Knochenoberfläche, die Materialeigenschaften, das Trabekelnetzwerk etc. sind die für die Knochenfestigkeit entscheidenden Parameter.*

*Damit werden aber auch grundlegend andere Anforderungen an die diagnostischen Methoden gestellt: hin zu anderen Bereichen „jenseits“ der Knochendichte! Wir sind stolz darauf, Ihnen in dieser Broschüre den Generationswechsel in der Diagnostik vorstellen zu dürfen - das Xtreme-CT (Fa. Scanco Medical AG, Zürich).*

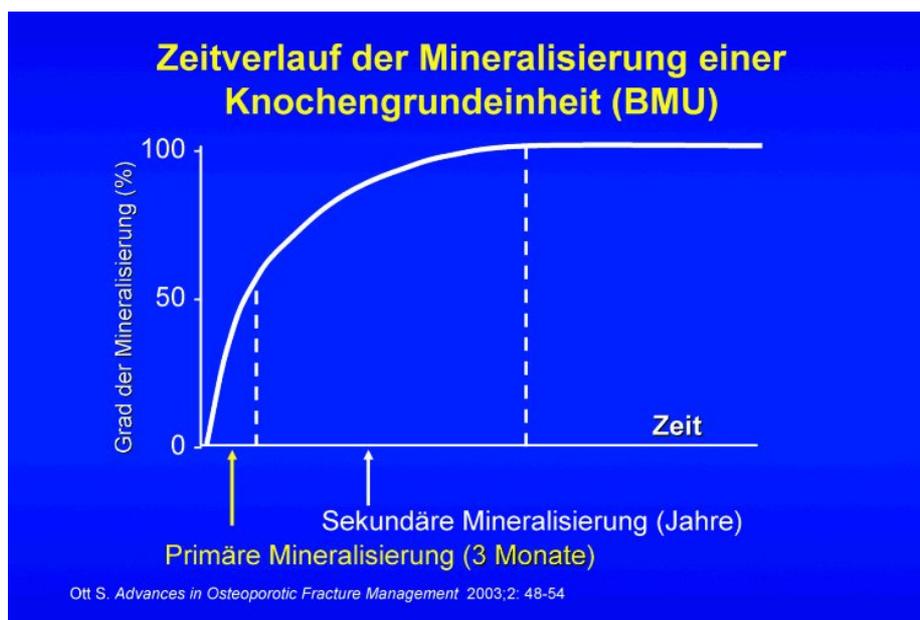
*Erstmals ist damit eine 3-dimensionale Darstellung der trabekulären und kortikalen Mikro-Architektur in vivo mit einer sehr hohen Auflösung von 80 Mikrometer (!) möglich und - neben der selektiven Messung der trabekulären und kortikalen Knochendichten - auch eine echte, quantitative Strukturanalyse! Wie bei Knochenproben aus Biopsien können jetzt die für die Knochenfestigkeit entscheidenden Parameter wie die Trabekelanzahl, die Trabekeldicke, die mittleren Trabekelabstände, das trabekuläre Knochenvolumen, der „Vernetzungsgrad“ der Trabekel (Anisotropie bzw. Homogenität) und die Kortikalisdicken in vivo, also ohne Eingriff (!), mit hoher Präzision gemessen werden!*

*Weltweit waren davon bis Mai 2006 erst 24 Geräte ausgeliefert (das erste an die Majo-Klinik in USA, insgesamt 3 in Deutschland). Als erstes ambulantes Osteoporosezentrum in Deutschland arbeiten nunmehr auch wir seit September 2005 mit dem neuen Xtreme-CT!*

## Osteoporose und „Knochendichte“

Gemäß der alten WHO-Definition liegt eine Osteoporose vor, wenn der T-Score unter  $-2,5$  SD, bzw. eine Osteopenie, wenn der T-Score zwischen  $-1$  SD und  $-2,5$  SD, bezogen auf den Mittelwert junger, gesunder Frauen, liegt. Einschränkend muss dazu bemerkt werden, dass diese Definition nur für „Knochendichtemessungen“ mittels der DXA-Methode am Schenkelhals postmenopausaler Frauen gilt. Dass bei anderen Messmethoden wie QCT oder Ultraschall ebenfalls der T-Score zur Diagnose einer Osteoporose herangezogen wird, ist nicht zulässig, weil nicht ausreichend belegt, obwohl gängige Praxis! **Die Beurteilung über den T-Score stellt zwar ein einfaches Instrument zur Diagnose dar, ob es aber sinnvoll ist, 6 Milliarden Menschen nur in die drei Schubladen „Osteoporose“, „Osteopenie“ und „normaler Knochen“ einzuteilen und inwieweit man damit auch wirklich die tatsächlichen Verhältnisse erfassen kann, ist höchst fraglich.**

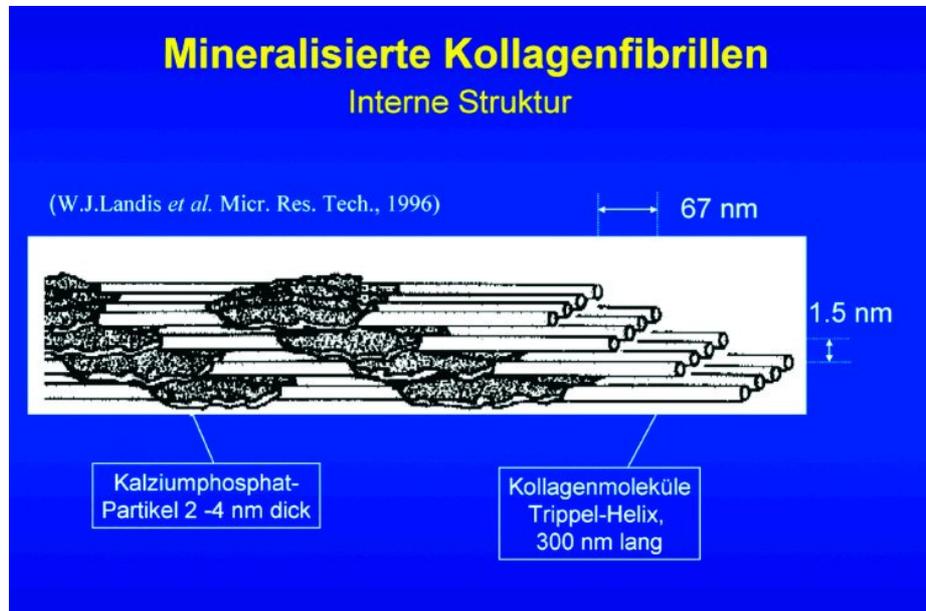
Knochen ist ein sehr komplexes, lebendiges System, welches sich im Lauf des Lebens ständig ändert. Dieser Prozess - Remodeling - hat neben der Aufgabe, den Knochen an die wechselnden Belastungssituationen im Leben anzupassen, vor allem auch die Funktion, alten, hochmineralisierten Knochen durch frischen, jungen Knochen, welcher zunächst nur gering mineralisiert ist, zu ersetzen. Nach Auffüllung der von den Osteoklasten gebildeten Lakunen durch Osteoid (Osteoblasten) mit primärer Mineralisation (ca. 3 Monate) setzt die Jahre dauernde Phase der sekundären Mineralisation ein.



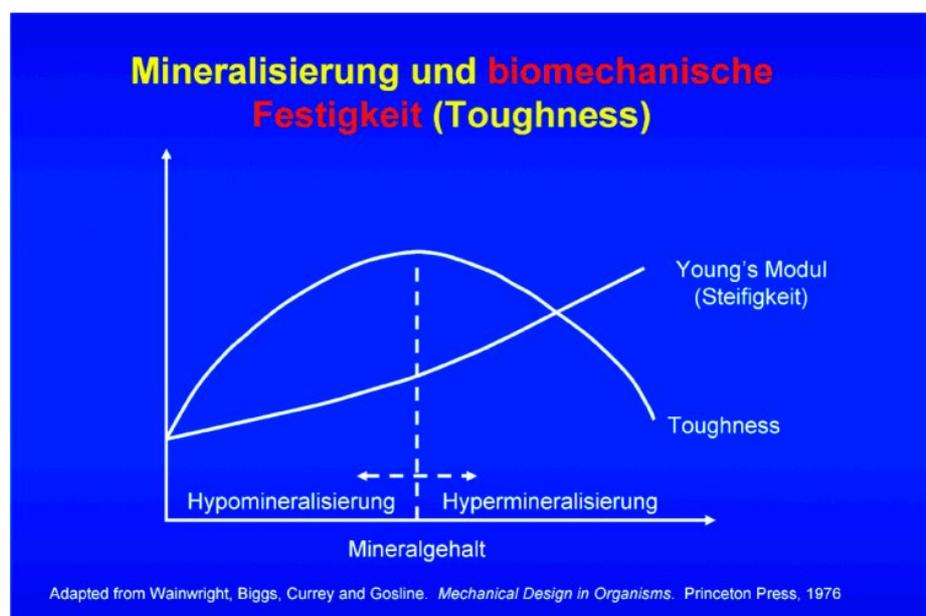
5 - 10 % unseres gesamten Skelettes werden auf diese Weise jährlich erneuert. Sinn dieses Remodelings ist vor allem auch die Vermeidung einer Skelettüberalterung. Knochen besteht ja aus zwei Grundbestandteilen: Kollagenen und Calciumphosphatkristallen. Die Kollagene sind für die Elastizität und Verformbarkeit des Knochens wichtig, die eingelagerten Kalziumphosphatkristalle verleihen dem Knochen die erforderliche Festigkeit. Im Prinzip sind hier die Eigenschaften zweier völlig unterschiedlicher Materialeigenschaften wie Gummi (Kollagene), welcher sehr elastisch und verformbar ist aber nicht brechen kann, und Glas (Calciumphosphat), das überhaupt nicht verformbar aber dafür fest ist und leicht brechen kann, ideal kombiniert. Die Kalziumphosphatpartikel sind dabei, wie auf der folgenden Abbildung ersichtlich, zwischen die Kollagenfibrillen eingelagert.

Das Verhältnis und die Verflechtung dieser beiden Grundbestandteile sind u.a. wichtig für die sog. Materialeigenschaften des Knochens. Nur wenn dieses Verhältnis ausgewogen ist, also eine optimale Mineralisierung besteht, kann der Knochen seine Aufgaben bezüglich Festigkeit oder Widerstandskraft gegen Frakturen bestmöglich erfüllen. Leider existieren derzeit noch keine Möglichkeiten, diese „Materialeigenschaften“ am lebenden Individuum auch wirklich zu erfassen bzw. zu überprüfen. Die Knochendichtemes-

sung kann zwar grobe Angaben über den „Mineralisierungszustand“ des Knochens machen, aber nur bezüglich der Gesamtmenge an insgesamt im untersuchten Bereich vorhandenem Mineral- oder Calciumgehalt. Hier kann aber insbesondere die DXA-Messung nicht zwischen Calcium aus dem Knochen bzw. aus der Umgebung, also extraossärer Verkalkungen wie z.B. Aortenverkalkungen, Muskelverkalkungen etc. oder Calcium aus beispielsweise Spondylophyten unterscheiden.



Je mehr desto besser? Dieser Grundsatz gilt hier nicht. Enthält der Knochen nämlich zu wenig Calciummineral, nimmt die Knochenfestigkeit ebenso ab, wie wenn der Mineralgehalt zu stark ansteigt (Abb. unten). Der Knochen würde dann zu spröde und damit trotz eines erhöhten Mineralgehaltes brüchiger. Dies ist u. a. auch wichtig während einer Therapie mit Bisphosphonaten, welche ja die Remodelingaktivität erheblich reduzieren und damit den Knochen im Endeffekt schneller „altern“ lassen.



## Knochenfestigkeit - die neue Osteoporosedefinition oder „Knochendichte“ ist nicht alles!

Ziel der Knochendichtemessung ist letztlich die Abschätzung des Frakturrisikos. Das Frakturrisiko selbst ist abhängig von der Knochenfestigkeit (und natürlich vom Sturzrisiko). Die Knochenfestigkeit wird wiederum von zahlreichen Faktoren auf ganz verschiedenen mikro- und makromolekularen Ebenen bestimmt - siehe nächste Abbildung (nach Prof. Dieter Felsenberg). Die in ihrer Bedeutung leider noch immer weit überschätzte Knochendichte stellt dabei nur einen kleinen Teilaspekt dar und ist nur zu einem kleinen Teil für die Knochenfestigkeit (mit-)verantwortlich.

**Um Modelle zu entwickeln, die das Frakturrisiko vermindern, müssen wir die Determinanten der Knochenfestigkeit verstehen und die Kräfte, die auf den Knochen wirken.**

· Kollagen  
· Kristalle

Matrix

Lamellen

Gewebe

Geometrie

Dieter Felsenberg 2005

**Applizierte Kraft**  
**Knochenfestigkeit** >1 = hohe Frakturwahrscheinlichkeit

Vielmehr sind es vor allem Strukturparameter, Materialeigenschaften (u. a. die erwähnte Mineralisierung), Remodelingaktivität, Matriceigenschaften sowie geometrische Verhältnisse, welche alle zusammen die tatsächliche Knochenfestigkeit bestimmen. Die Diagnose der Osteoporose nur über die Messung eines einzigen dieser Parameter - der Knochendichte - zu stellen, ähnelt dem Versuch, die Stabilität des Eiffelturms nur aufgrund seines Gewichts beurteilen zu wollen.

## Determinanten der Knochenfestigkeit

### Materialeigenschaften und Masseverteilung

- Materialeigenschaften
  - **Mineralisation**
    - Materialdichte
    - Kristallgröße
    - Homogenität
  - **Kollagen**
  - **Micro cracks**
  - Knochenoberfläche
- Geometrie/Struktur
  - **Durchmesser**
    - Röhrenknochen
    - Trabekuläre Form
  - **Masseverteilung**
    - Trabekuläres Netzwerk

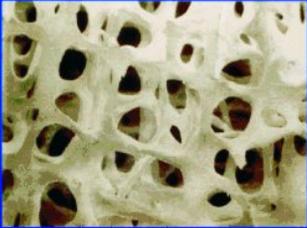
Bone Turnover/  
Remodeling

**Deshalb stellt die neue Definition der Osteoporose seit 2001 folgerichtig auch die Knochenfestigkeit in den Mittelpunkt.** Der Knochendichte kommt dabei nur noch eine Statistenrolle zu. Zu den Verfassern der „Leitlinien Osteoporose“ scheinen die sich aus dieser neuen Definition (siehe Folgeseite) ergebenden Konsequenzen aber noch nicht durchgedrungen zu sein, weshalb hier die Messung des Knochenmineralgehaltes mittels DXA immer noch als sog. „Gold-Standard“ angepriesen wird. Die neue Definition hat die ältere Konsensusdefinition von 1990/1993 (Hongkong/ Kopenhagen) und vor allem die letztlich doch unglückliche, weil viel zu sehr eingeschränkte und nur auf die Knochendichte fixierte WHO-Definition mittlerweile abgelöst, da sie der Realität sehr viel näher kommt, allerdings auf Kosten der „Einfachheit“. Aber die Natur ist nun mal komplex und unsere Beschreibungen der Natur müssen sich nach den Gegebenheiten richten und nicht umgekehrt.

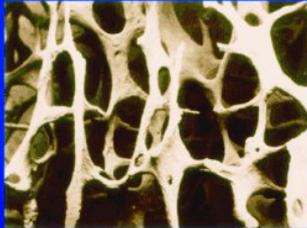
**Neue Definition der Osteoporose**

**Osteoporose ist als Skeletterkrankung definiert, die durch eine unzureichende **Knochenfestigkeit** charakterisiert ist, welche zu einem erhöhten Frakturrisiko prädisponiert. Die Knochenfestigkeit spiegelt dabei primär das Zusammenwirken von **Knochendichte** und **Knochenqualität** wieder.**

NIH Consensus Conference 2001



**normal**



**osteoporotisch**

NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis. JAMA 285 (2001): 785-95

### **Osteoporosediagnostik heute - jenseits der Knochendichte**

Die Messung der Knochendichte ist definitiv nicht ausreichend, um eine Bewertung der tatsächlichen Knochenfestigkeit zu liefern. Die Aussagekraft der Knochendichtemessung ist lediglich auf die Einschätzung des statistischen Frakturrisikos beschränkt, wobei jede Verminderung um eine Standard- Abweichung das statistische Frakturrisiko in etwa verdoppelt. Ein weiteres Problem, welches sich bei der Beurteilung der Knochendichte ergibt, ist die fehlende Information bezüglich der ursprünglichen Gipfelknochenmasse (peak-bone-mass), die bereits um das 20. Lebensjahr weitgehend erreicht ist.



Die Gesamtknochendichte ist bei dem rechten Knochen mit 332 mg/ml sogar signifikant höher als bei dem linken Knochen mit 296 mg/ml. Die selektiv gemessene trabekuläre Knochendichte ist links (126 mg/ml) aber mehr als doppelt so hoch als rechts (56 mg/ml), wo die Trabekel schon massiv zerstört sind (Pfeile), während die kortikale Knochendichte bei dem linken Knochen (843 mg/ml) um ca. 20 % niedriger ausfällt als bei dem rechten Knochen (1010 mg/ml). Die trabekuläre Knochendichte in den inneren Bereichen (Dinn) liegt bei der rechten Patientin (38 Jahre, 1,65 m Körpergröße, nur 38 kg (!) Körpergewicht, früher Anorexie) nur noch bei 8 (!) mg/ml, bei der linken Patientin immerhin fast 10mal höher bei 79 mg/ml. **Eine Knochendichtemessung mittels QCT an der LWS ergab bei der rechten Patientin übrigens einen identischen trabekulären Dichtewert von ebenfalls nur noch 8 mg/ml!**

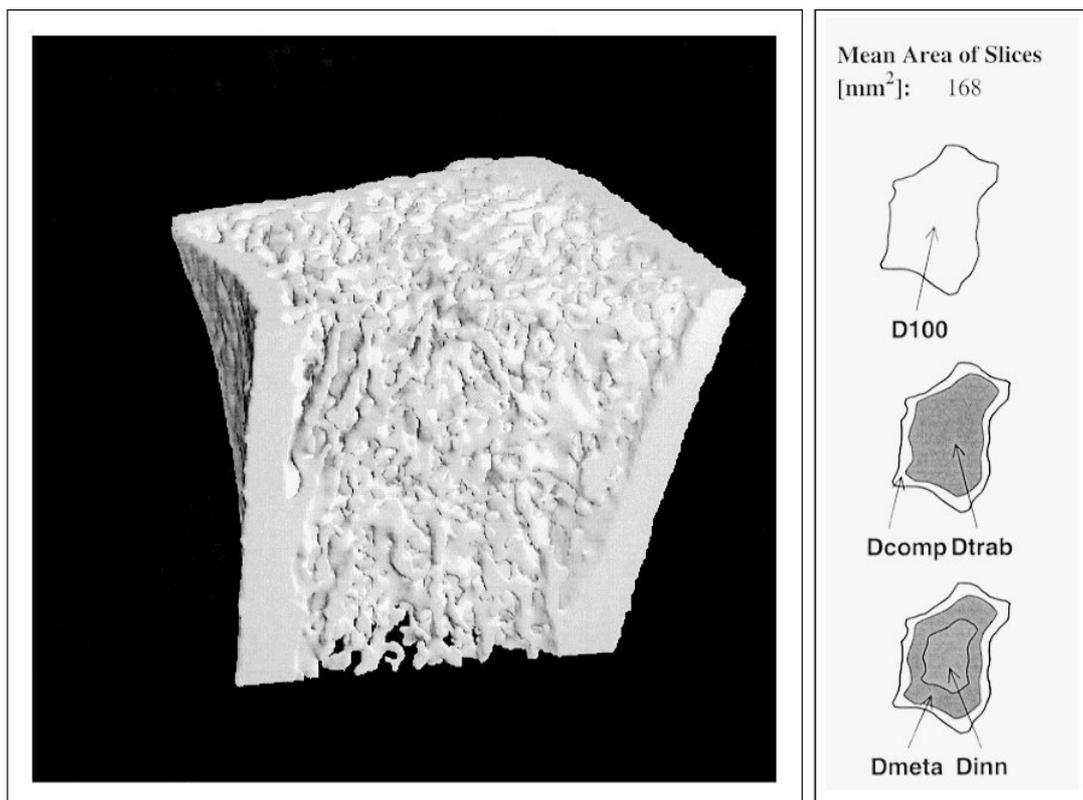
Nun ist ja bekannt, dass eine DXA-Messung des Knochenmineralgehaltes nicht zwischen trabekulärem und kortikalem Knochen unterscheiden kann (gemessen wird mit der DXA ja ein integraler Knochenmineralgehalt), sondern nur eine auf die projizierte Fläche bezogene „Gesamtknochendichte“ in g/cm angibt und dass die Dichte des kortikalen Knochens normalerweise bis zu 10 mal höher ist als die des trabekulären Knochens. Da der kortikale Knochen der rechten Patientin signifikant dicker ist als bei der linken Patientin und keine intrakortikale Defekte aufweist, wird die deutlich niedrigere trabekuläre Knochendichte rechts durch den hohen kortikalen Dichtewert maskiert. Eine Beurteilung nur über die Gesamtknochendichte würde der rechten Patientin daher einen noch normalen Knochen bescheinigen (!), der linken Patientin aber schon eine beginnende Osteopenie. Aufgrund der ausgeprägten Zerstörungen des trabekulären Knochens bei der rechten Patientin können nur mit bildgebenden Darstellungen die richtigen Diagnosen gestellt werden: eine ausgeprägte trabekuläre Osteoporose bei der rechten Patientin und eine leichte Osteopenie bei der linken Patientin. **Nur aufgrund einer einfachen Knochendichtemessung hätte die rechte Patientin einen normalen Knochen.**

Gefordert sind daher diagnostische Methoden, welche eben diese für die Beurteilung der Knochenfestigkeit relevanten Parameter, insbesondere die Geometrie und die Struktureigenschaften bzw. die Masseverteilung, beurteilen können. Schon unsere Vorgängermethode, das Densiscan 1000, konnte eine 2-dimensionale, qualitative Strukturbeurteilung leisten. Das Xtreme-CT kann dies quantitativ und 3-dimensional in sehr hoher Auflösung in vivo!

### **Quantitative Strukturbeurteilung mit dem Xtreme-CT**

**Erstmals ist mit dem Xtreme-CT also eine echte quantitative Strukturbeurteilung am lebenden Menschen ohne Eingriff möglich, was insbesondere auch bei Verlaufsmessungen genauere und vor allem reproduzierbarere Ergebnisse liefert als eine Knochenbiopsie.**

Gemessen werden können mit dem Xtreme-CT neben den selektiven trabekulären und den kortikalen Knochendichten erstmals auch das trabekuläre Knochenvolumen im Vergleich zum Gesamtvolumen (BV/TV), die mittlere Trabekelanzahl pro mm, die mittleren Trabekeldicken in mm, die mittleren Trabekelabstände in mm, die Homogenität der Trabekelverteilung (Anisotropie) und die Kortikalisdicke in mm mit einer Auflösung von 80 µm **in vivo** (Abbildung unten)!



Densities			Structure		
D100	[mg HA/ccm]	388	BV/TV	[1]	0.126
Dtrab	[mg HA/ccm]	151	Tb.N	[1/mm]	1.82
Dmeta	[mg HA/ccm]	212	Tb.Th	[mm]	0.069
Dinn	[mg HA/ccm]	109	Tb.Sp	[mm]	0.480
Ratio: Meta/Inn	[1]	1.95	Tb.1/N.SD	[mm]	0.199
Dcomp	[mg HA/ccm]	1010	Ct.Th	[mm]	0.84

D100	Average Bone Density	BV/TV	Trab. Bone Volume to Tissue Volume
Dtrab	Trabecular Bone Density	Tb.N	Number of Trabeculae
Dmeta	Meta Trab. Bone Density	Tb.Th	Trabecular Thickness
Dinn	Inner Trab. Bone Density	Tb.Sp	Trabecular Separation
Meta/Inn	Ratio Meta to Inner Density	Tb.1/N.SD	StDev of 1/Tb.N: Inhomogeneity of Network
Dcomp	Compact Bone Density	Ct.Th	Cortical Thickness

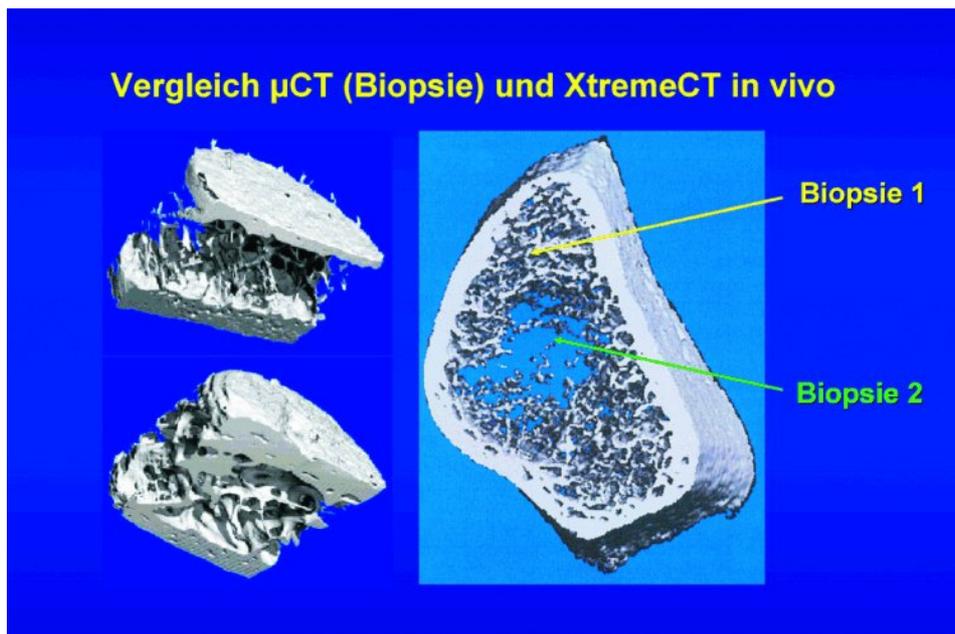
Das Routine-Datenblatt zeigt einen Querschnitt durch den Knochen (in diesem Fall Radius) und gibt die Messwerte für die verschiedenen (selektiven) trabekulären und kortikalen Knochendichten (linke Spalte: „Densities“) sowie die quantitativen Strukturparameter (rechte Spalte: „Structure“) an.

D100 gibt dabei die Gesamtdichte (trabekulärer + kortikaler Knochen) in mg/ccm an. Dtrab entspricht der gesamten trabekulären Knochendichte (in mg/ccm), Dmeta und Dinn differenziert die trabekulären Dichtewerte für die mehr äußeren (subkortikalen, Dmeta) bzw. die mehr inneren (zentralen, Dinn) Bereiche. Dies ist wichtig, da der osteoporotische Knochenabbau in der Regel von innen nach außen fortschreitet und sich in den inneren trabekulären Bereichen meist früher bemerkbar macht. Der Quotient außen zu innen (Ratio: Meta/Inn), bei knochengesunden Patienten meist nicht höher als 2, stellt ein Maß für die Homogenität der trabekulären Masseverteilung dar. Hiermit ist eine differenziertere Beurteilung der unterschiedlichen Knochendichten möglich als mit herkömmlichen Messungen.

Die eigentlich revolutionären Daten zeigt die rechte Spalte. BV/TV gibt das trabekuläre Knochenvolumen im Vergleich zum gesamten untersuchten Gewebenvolumen an. Normale Knochen weisen ein trabekuläres Volumen von ca. 14 - 20 % auf (osteopenische zwischen 8 und 14 %, osteoporotische unterhalb von 8 % - hierbei handelt es sich aber noch um vorläufige Daten). Tb.N gibt die durchschnittliche Anzahl der Trabekel pro mm im gesamten untersuchten Knochenvolumen an, die sich bei gesunden Knochen in der Regel zwischen ca. 1,6 und 2 pro mm bewegt, Tb.Th die durchschnittliche Trabekeldicke in mm, die in der Regel zwischen 0,07 und 0,09 mm beträgt. Tb.Sp gibt die mittleren Abstände der Trabekel in mm an und bewegt sich normalerweise in einem Bereich unterhalb von etwa 0,5 mm. Der Ausdruck Tb.1/N.SD ist ein Maß für die Homogenität der Trabekelausrichtung. Der Ausdruck Ct.Th gibt die mittlere Kortikalisdicke in mm an.

Gerade bei Verlaufsmessungen kann hier sehr gut zwischen einer Abnahme der Knochendichte aufgrund einer Verminderung der Trabekelanzahl (Zerstörung von Verbindungen und damit einer reduzierten Konnektivität) oder aufgrund einer Verminderung der Trabekeldicke bei gleich bleibender Trabekelanzahl unterschieden werden. Die Knochenfestigkeit sollte natürlich bei einer Verringerung der Trabekelanzahl und damit der Trabekelverbindungen stärker abnehmen als nur bei einer Reduktion der Trabekeldicke aber gleich bleibenden trabekulären Verknüpfungen (Trabekelanzahl).

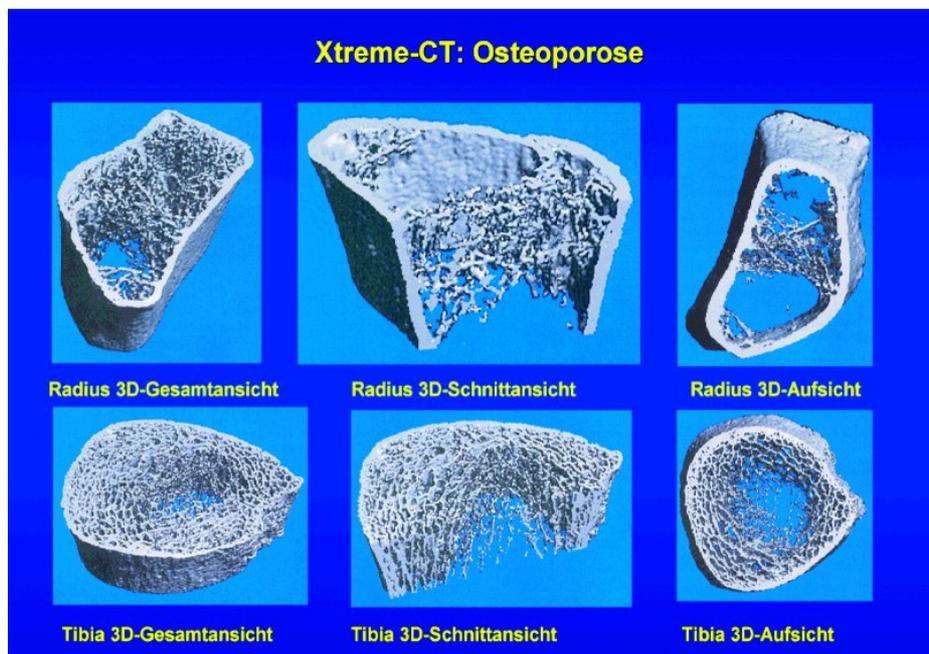
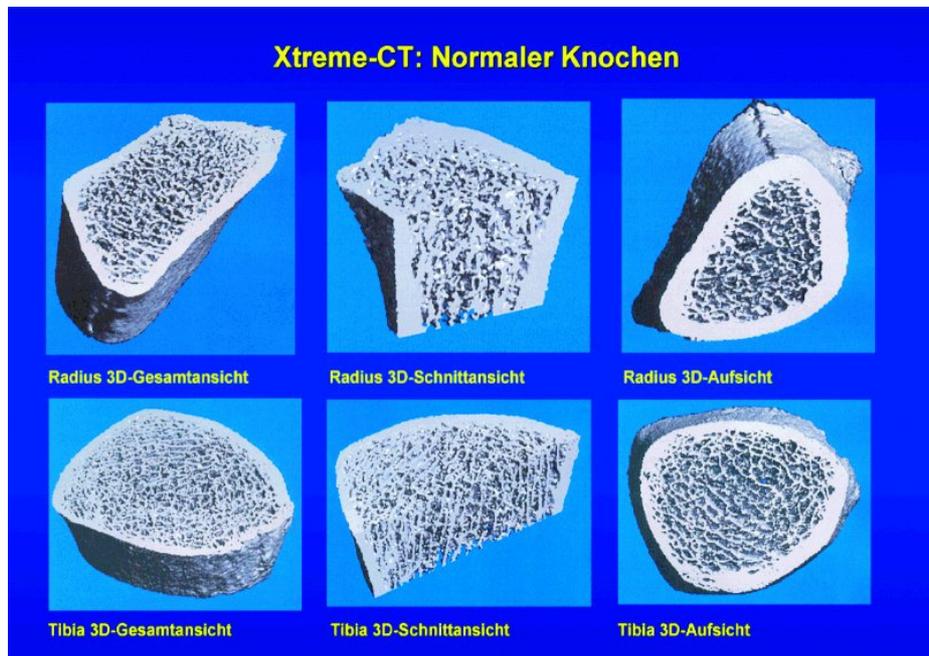
Die entscheidenden Unterschiede zu einer echten Knochenbiopsie liegen einmal in dem fehlenden Eingriff (nicht invasive, virtuelle Knochenbiopsie) und vor allem darin, dass bei einer Kontrolluntersuchung tatsächlich auch das identische Knochenstück untersucht werden kann, was bei einer invasiven Biopsie natürlich nicht mehr möglich ist, da das ursprüngliche Knochenstück ja mit der ersten Biopsie entfernt wurde und somit unwiederbringlich verloren ist (Abbildung unten).



Die beiden linken Bilder zeigen jeweils eine Beckenkammbiopsie der gleichen Patientin zu Beginn (oben links) und nach 21 Monaten Therapie mit Forsteo (unten links). Diese beiden Bilder werden seit Einführung von Forsteo auf allen Kongressen weltweit gezeigt, um die ausgeprägt osteoanabole Wirkung von Forsteo zu demonstrieren. Wie das Beispiel einer Aufnahme mit unserem Xtreme-CT zeigt, spielt es allerdings eine wichtige Rolle, wo die (Blind)-Biopsie entnommen wird. **Die Biopsie 1 (gelber Pfeil) würde offensichtlich ein völlig verschiedenes Ergebnis liefern als Biopsie 2 (grüner Pfeil).**

## Bildbeispiele Xtreme-CT

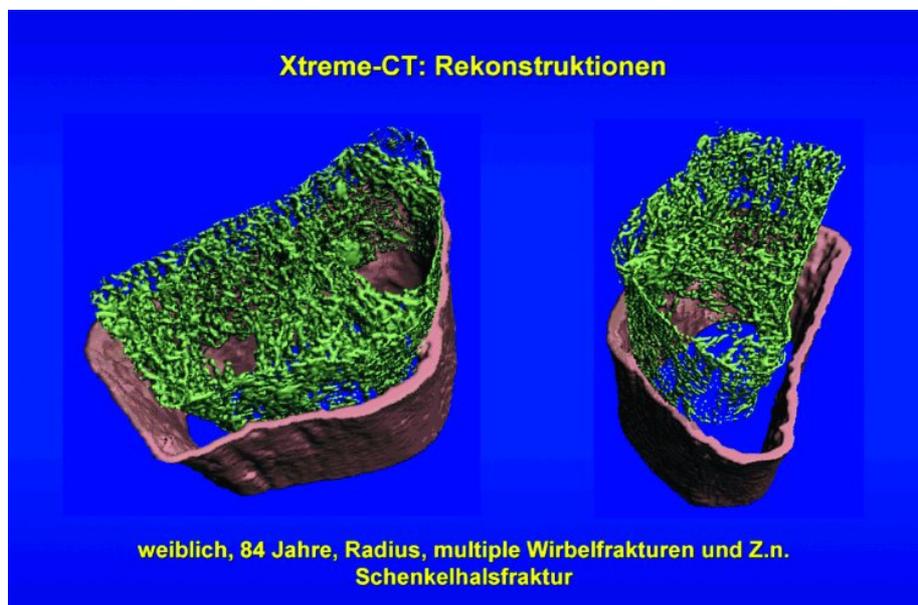
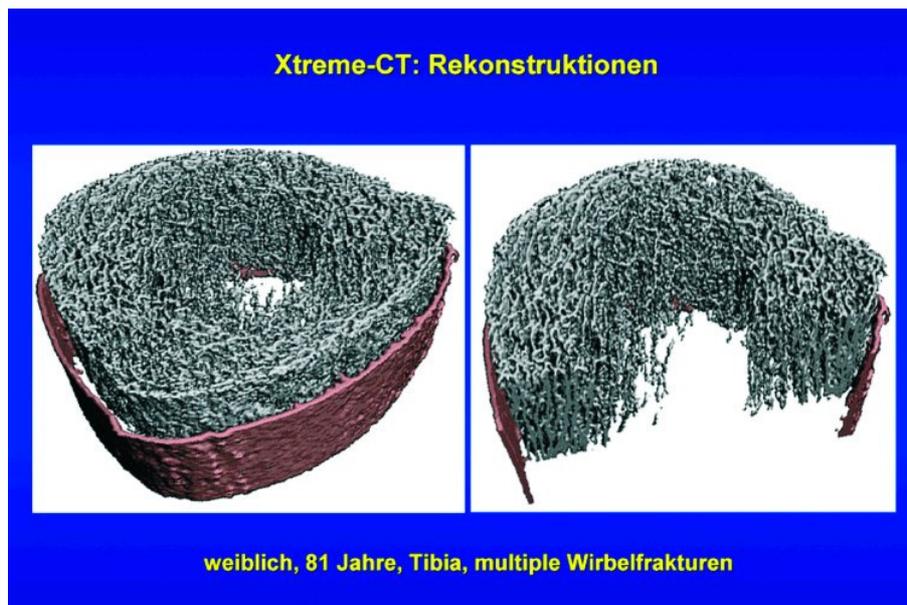
Untersucht werden jeweils Radius (als nicht körperrgewichtstragender) und Tibia (als körperrgewichtstragender) Knochen. In unseren Befunden sind in der Regel jeweils 3 Ansichten der beiden Knochen eingebettet, eine 3D-Gesamtansicht, eine 3D-Schnittansicht und eine 3D-Aufsicht, hier geht der Blick praktisch vom Inneren des Knochens in Richtung Hand- bzw. Fußgelenk.



Die beiden oberen Reihen zeigen einen gesunden, normalen Knochen, die beiden unteren Reihen jeweils einen deutlich osteoporotischen Knochen. Letzterer weist ausgeprägte bis teilweise vollständige Zerstörungen der trabekulären Mikroarchitektur mit nur noch wenigen Resttrabekeln und im Vergleich zum ge-

sunden Knochen auch eine bereits erheblich verschmälerte Kortikalis auf, mit schon zahlreichen intrakortikalen Defekten (Tibia). Im gewichtsbelasteten Knochen (Tibia) ist der Trabekelabbau hier noch weniger weit fortgeschritten als im Radius, der gegenüber (trabekulären) Knochenmasseverlusten im allgemeinen sensibelsten Region, die in der Regel auch eine sehr gute Korrelation mit der Wirbelsäulenspongiosa aufweist.

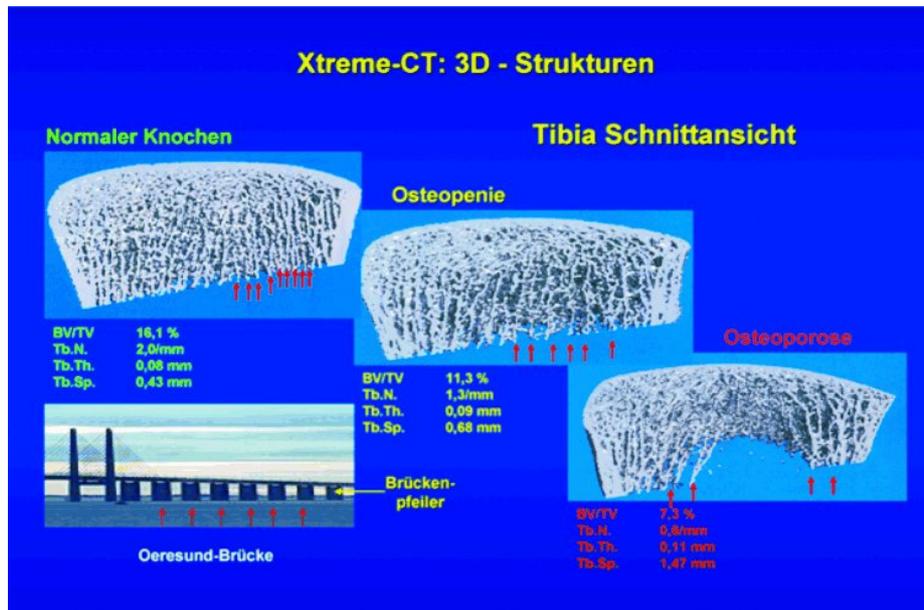
Mittels spezieller (allerdings auch etwas aufwendigeren) Rekonstruktionsverfahren lassen sich trabekulärer und kortikaler Knochen getrennt darstellen, was zusätzliche und eindrucksvolle Einsichten in das Knocheninnere ermöglicht.



#### Weitere Möglichkeiten des Xtreme-CT

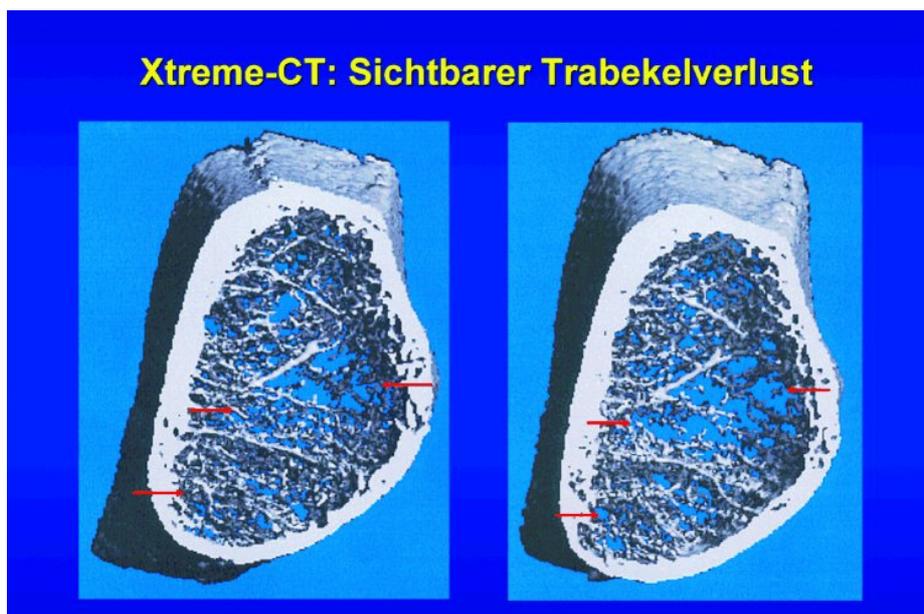
So lassen die hochauflösenden 3-dimensionalen Darstellungen der knöchernen Mikroarchitektur eine im wahrsten Sinne des Wortes „anschauliche“ Beurteilung des Knochens zu, wie das folgende Bild-Beispiel

der tragenden, vertikalen Trabekel im Vergleich mit den Brückenpfeilern der Öresund-Brücke zwischen Dänemark und Schweden verdeutlicht.



Je mehr die tragenden vertikalen Trabekel („Brückenpfeiler“) verschwinden, umso größer werden die Abstände zwischen den Trabekeln und um so mehr steigt das Bruchrisiko (oder die Einsturzgefahr im Falle der Brücke) an. **Schön zu sehen ist die Abnahme der Trabekelanzahl (Tb.N) von 2,0 pro mm beim gesunden Knochen über 1,3 pro mm beim osteopenischen bis hin zu nur noch 0,6 pro mm beim osteoporotischen Knochen. Parallel mit der abnehmenden Trabekelanzahl nimmt natürlich auch das trabekuläre Knochenvolumen im Vergleich zum Gesamtvolumen (BV/TV) von 16,1% (gesunder Knochen) über 11,3% (Osteopenie) bis auf nur noch 7,3% bei dem osteoporotischen Knochen ab, während die mittleren Abstände zwischen den Trabekeln (Tb.Sp.) von 0,43 mm beim gesunden über 0,68 mm bei dem osteopenischen bis zu 1,47 mm bei dem osteoporotischen Knochen auf das 3-fache zunehmen!**

Auch für Verlaufskontrollen zur Beurteilung von Therapieeffekten oder eines evtl. Knochenmasse- und Strukturverlustes eröffnet das Xtreme-CT völlig neue Möglichkeiten.



Die roten Pfeile auf dem linken Knochen weisen auf Stellen hin, an denen ursprünglich noch Trabekel vorhanden waren, die auf dem rechten Bild, ca. 9 Monate danach, aber nicht mehr vorhanden sind! Es handelt sich hier um den osteoporotischen Knochen einer 70-jährigen Frau mit Z. n. Brustkrebs und aktueller antihormoneller Therapie, der trotz begleitender Therapie mit Aminobisphosphonaten einen deutlichen, weiteren Knochenmasse- und Strukturverlust aufwies.

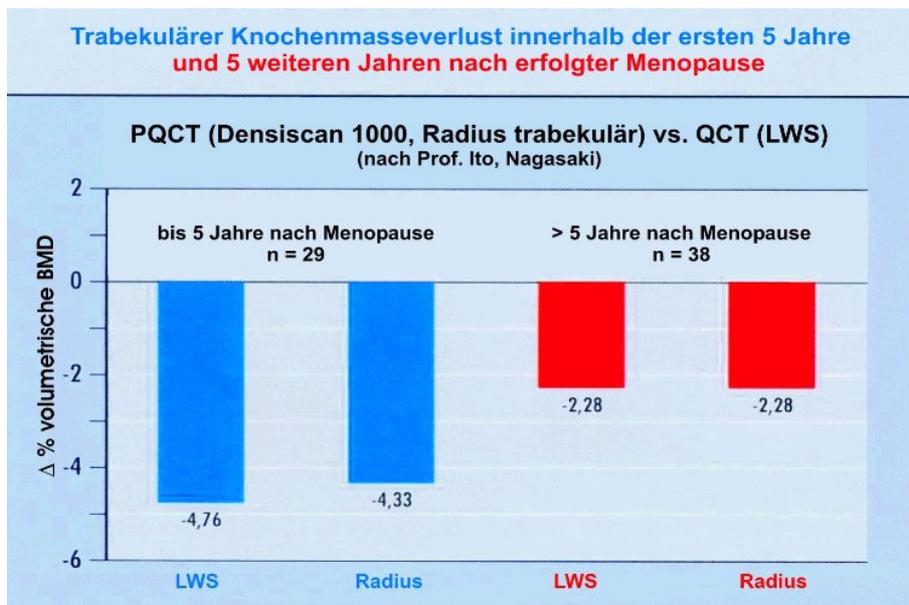
<b>DICHTEWERTE:</b>		<b>absolut in mg/cm<sup>3</sup></b>		<b>absolut in mg/cm<sup>3</sup></b>	
Radius:			Tibia:		
Gesamtdichte (D100):	199	(- 4,8%)	Gesamtdichte (D100):	169	(- 1,6%)
Dichte trabekulär gesamt:	67	(- 9,5%)	Dichte trabekulär gesamt:	109	(- 1,9%)
Dichte trabekulär subkortikal:	155	(- 2,5%)	Dichte trabekulär subkortikal:	192	(+ 0,1%)
Dichte trabekulär zentral:	6		Dichte trabekulär zentral:	52	(- 6,4%)
Dichte Kortikalis:	812	(- 0,8%)	Dichte Kortikalis:	718	(- 0,9%)
 Strukturparameter:					
Radius			Tibia:		
Knochenvolumen/Totalvolumen:	5,6%	(- 9,6%)	Knochenvolumen/Totalvol.:	8,9%	(- 1,9%)
Trabekelanzahl:	0,73/mm	(- 9,8%)	Trabekelanzahl:	1,22/mm	(- 0,6%)
Trabekeldicke:	0,077mm	(+ 1,3%)	Trabekeldicke:	0,073mm	(- 1,3%)
Trabekelabstand:	1,333mm	(+12,7%)	Trabekelabstand:	0,748mm	(+ 0,8%)
Kortikalisdicke:	0,55mm	(- 3,5%)	Kortikalisdicke:	0,52mm	(- 1,5%)

Dies belegen quantitativ auch die gemessenen Strukturparameter: Eine Abnahme der Trabekelanzahl bei gleichzeitiger Zunahme der mittleren Trabekelabstände aber weitgehend identischer mittlerer Trabekeldicke. Als Folge haben vor allem auch die trabekulären Knochendichten abgenommen.

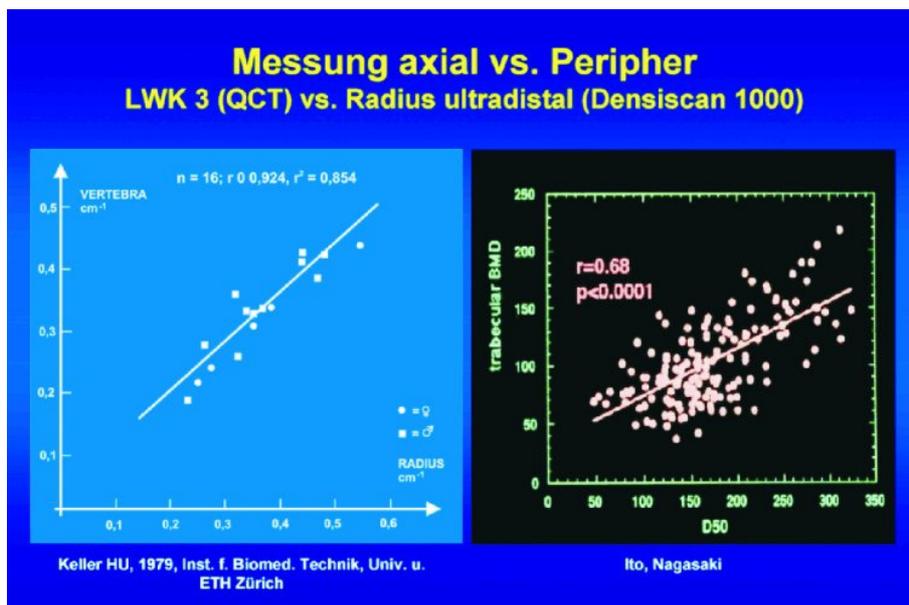
### Welche Rolle spielt der Messort?

Teilweise werden die Messorte Radius und Tibia immer noch als Manko angesehen, da die herkömmlichen DXA-Messungen an der LWS und an der Hüfte durchgeführt werden, weil dort ja die folgenschwersten osteoporotischen Frakturen auftreten, wie meist zur Begründung angeführt wird.

Das stimmt zwar, jedoch ist der Frakturort vor allem Ausdruck des Unfallmechanismus und der darauf folgenden Reaktion (oder „Nichtreaktion“) des „Systems“ Mensch und hat keinesfalls damit zu tun, dass Wirbelkörper und Oberschenkelhals die schwächsten Skelettbereiche per se darstellen. **Sofern wirklich Gleiches mit Gleichem, also Spongiosa mit Spongiosa und Kortikalis mit Kortikalis verglichen werden, sind Messwerte aus verschiedenen Skelettbereichen durchaus übertragbar.** Die folgende Studie von Prof. Ito, Nagasaki, zeigt einen Vergleich des trabekulären Knochenmasseverlustes bei postmenopausalen Frauen in den ersten 5 Jahren nach der Menopause sowie 5 Jahre nach erfolgter Menopause am nichtdominanten Radius, gemessen mit unserer Vorgängermethode, dem Densiscan 1000 bzw. mit QCT an der LWS. Wie die Grafik eindrucksvoll zeigt, sind die jeweiligen Verlustraten am Radius und an der LWS praktisch identisch.



Ebenso wie Ito erhielten Keller et al. vom Institut für Biomedizinische Technik der Universität Zürich und der ETH Zürich auch nahezu identische Dichtewerte für die Spongiosa am ultradistalen Radius und am LWK3.



### Trabekuläres Knochenvolumen im Radius und im Wirbelkörper

Frau Professor L. Mosekilde vom Department of Cell Biology der Universität Aarhus untersuchte in diesem Zusammenhang 1998 Wirbelkörper von verstorbenen jungen, knochengesunden (20 – 40 Jahre alten), älteren (70 - 80 Jahre alten) osteopenischen sowie osteoporotischen Personen. Gemessen wurden u.a. das trabekuläre Knochenvolumen im Vergleich zum Gesamtvolumen (BV/TV), die tatsächlichen Knochendichten nach Veraschung der Wirbelkörper (ash-density) und die Kraft, die notwendig war, um einen Wirbelkörper einbrechen zu lassen (Loadbearing Capacity in kg).

## Dynamic changes in human vertebral architecture

Age, years	20-40	70-80	Osteoporosis
Trab. Bone Vol. BV/TV in %	15-20	8-12	4-8
Ash-density, g/cm <sup>3</sup>	0,22-0,25	0,10-0,15	0,06-0,09
Connectivity density	?	?	?
Cortical thickness, $\mu$ m	400-500	200-300	120-150
Loadbearing Capacity, kg	1000-1200	150-250	60-150
Loadbearin Capacity of cortical rim as % of total	25-30	70-80	80-90

L.Mosekilde, Dep. of Cell Biology, Univ. Aarhus, 1998

**Sehr interessant ist dabei, dass das trabekuläre Knochenvolumen im Vergleich zum Gesamtvolumen (BV/TV) bei knochengesunden jungen, den älteren (osteopenischen) und den osteoporotischen Personen nahezu identisch ist mit den Werten für das BV/TV, die wir bei knochengesunden, osteopenischen und osteoporotischen Patienten mit dem Xtreme-CT am Radius messen, nämlich ca. 14 - 20% bei knochengesunden, 8 - 14% bei osteopenischen und unter 8% bei osteoporotischen Patienten (siehe auch Abschnitt: quantitative Strukturbeurteilung mit dem Xtreme-CT). Auch dies sind überzeugende Argumente für die Äquivalenz der Messorte!**

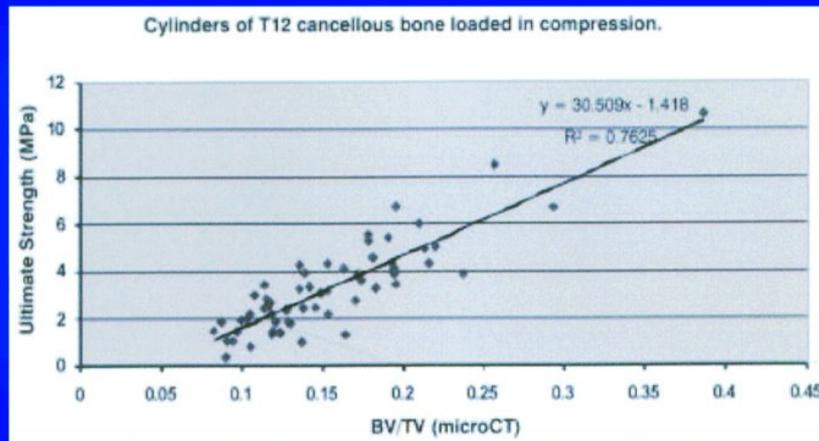
Interessant erscheinen in diesem Zusammenhang auch die Ergebnisse der Belastungsversuche, aus denen die zunehmende Bedeutung der Kortikalis für die Knochenfestigkeit bei osteoporotischen Wirbelkörpern hervorgeht, die bei osteoporotischen Wirbelkörpern trotz abnehmender Dicke einen immer größeren Anteil an der Belastungsfestigkeit (Loadbearing Capacity) übernimmt (bei osteoporotischen Wirbelkörpern 80 - 90 % im Vergleich zu nur 25 - 30 % bei Wirbelkörpern junger Erwachsener). Hier zeigt sich wie wichtig es ist, gerade auch die Kortikalisdicke und die Kortikalisdichte zu messen, wie es mit dem Xtreme-CT erstmals in vivo möglich ist!

Ebenfalls interessant sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse der Veraschungsdichte. Nur diese entspricht tatsächlich der echten (trabekulären) Knochendichte. Mittels CT-Messungen kann zwar eine volumetrische Dichte in mg/ml gemessen werden, jedoch nur als Calciumhydroxylapatitäquivalent, was in etwa 2/3 der echten (Veraschung) - Knochendichte entspricht. 2/3 der Veraschungsdichte der von Frau Mosekilde bestimmten Wirbelkörper (220 bis 250 mg) bei jungen, gesunden Personen (20 - 40 Jahre) entsprechen dabei 150 bis 170 mg/ml Calciumhydroxylapatitäquivalent. Auch das ist nahezu identisch mit den mit dem Xtreme-CT bei gesunden Patientinnen gemessenen mittleren trabekulären Dichtewerten (D<sub>trab</sub>) von etwa 160 mg/ccm. Auch die Dichtewerte (D<sub>trab</sub>) bei osteopenischen (80 - 120 mg/ml) und osteoporotischen Patientinnen (unterhalb 80 mg/ml) gemessen als Calciumhydroxylapatitäquivalent passen extrem gut in dieses Raster.

### Strukturparameter und Knochenfestigkeit

Dass gerade das trabekuläre Knochenvolumen im Vergleich zum Gesamtvolumen (BV/TV) ein guter Prediktor des Frakturrisikos zu sein scheint, belegen u. a. Daten von David Fyhrie (J Musculoskelet Neuronal Intract 2005; 5: 318-320). Er unterzog Knochenzylinder aus Knochenbiopsien von Brustwirbeln (BWK 12) Kompressionstests und bestimmte jeweils auch das BV/TV. **Dabei ergab sich eine gute Korrelation zwischen BV/TV und der Knochenfestigkeit!**

## BV/TV und Knochenfestigkeit



Nach Fyhrie DP, 2005

### Ist die These, die DXA Messung sei der „Goldstandard“, heute noch haltbar?

In Tageszeitungen und in der Yellow-Press, auffällig häufig auch in München, wird von verschiedenen Experten immer noch die DXA-Messung als Goldstandard bezeichnet. Auch in den (deutschen) Leitlinien für Osteoporose wird diese immer noch favorisiert (anders als z.B. in der Schweiz oder in den USA, wo auch pQCT und QCT-Messungen schon lange Bestandteil der Leitlinien sind). Zwar ist die DXA-Messung sicher nach wie vor die am besten evaluierte Methode wenn es nur um die Messung des Mineralgehaltes geht, auf Basis der neuen Erkenntnisse bezüglich Mikroarchitektur des Knochens und Funktion des Remodelings und der deswegen geänderten Definition der Osteoporose als verminderte **Knochenfestigkeit** kann die Bezeichnung „Goldstandard“ für die DXA-Messung jedoch keinesfalls mehr weiter aufrechterhalten werden. Im Übrigen gibt es einige Missverständnisse bezüglich Technik und Aussagekraft der DXA-Messung, die im Folgenden kritisch beleuchtet werden sollen.

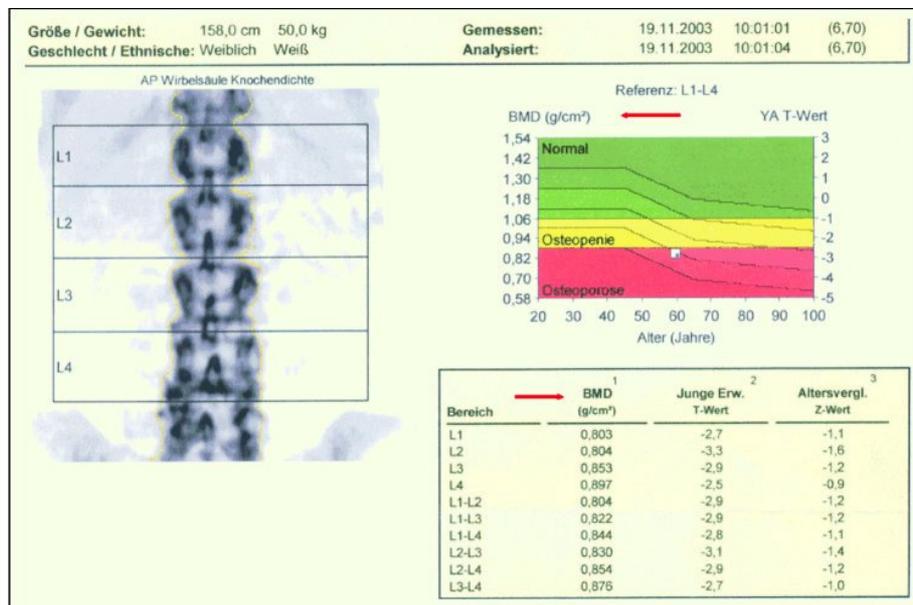
### 7 verbreitete Irrtümer bezüglich der DXA-Messung oder „Siebene auf einen Streich“!

#### 1. Irrtum: die DXA-Messung, eine neue Methode

Die Osteoporose wird (glücklicherweise) auch in der Presse immer präsenter! Allerdings wird auch hier noch meist, auffälligerweise auch wieder besonders häufig im Münchner Raum, die DXA-Methode als neu bezeichnet. Neu sind aber allenfalls die Geräte der jeweiligen Kollegen, die Methode selbst ist wenigstens 30 Jahre alt und wurde aus den ursprünglichen SPA- und DPA-Methoden weiterentwickelt. Neu ist an den aktuellen Geräten lediglich, dass zum Teil eine morphometrische Darstellung der Wirbelkörper möglich ist, weshalb man dann u. U. auf zusätzliche Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule zum Ausschluss von Wirbelfrakturen verzichten kann. Ansonsten wird hier allenfalls versucht, das Rad neu zu erfinden. **Die wirklich wichtigen „Meinungsbildner“ bezüglich der Osteoporose weltweit haben auf den letzten großen Kongressen in den USA und in Europa die DXA-Methode zunehmend in Frage gestellt, einige geben ihr sogar nur noch einige Jahre bis zum völligen Verschwinden!**

#### 2. Irrtum: mit der DXA-Messung wird die Knochendichte gemessen

Wie, ein Irrtum? Aber die DXA gilt (galt?) doch als die Standardmethode zur Knochendichtemessung! Das mag sein, trotzdem misst die DXA-Methode keine Knochendichte, sondern nur einen Mineralgehalt in Gramm pro Quadratzentimeter!



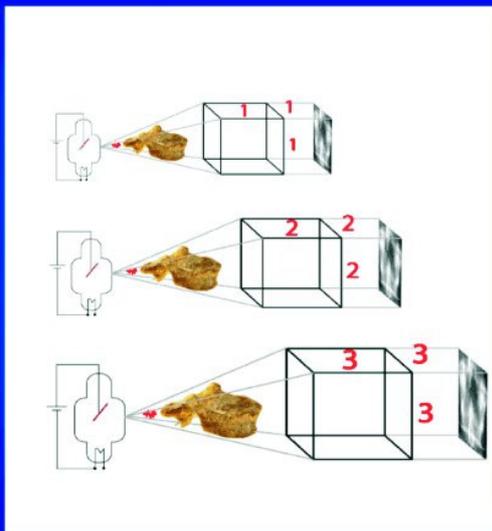
Dichte ist Masse pro Volumen (das ist Schulstoff im Physikunterricht der 7. Klasse). Die Einheit der Dichte ist Gramm pro Kubikzentimeter oder pro Milliliter! Ob Unwissenheit (Mediziner zeichnen sich ja im Allgemeinen nicht durch überragende Physikkenntnisse aus) oder nur Gewöhnung an eine falsche Bezeichnung die Ursache hierfür ist, soll in diesem Zusammenhang egal sein. Richtig interpretiert wird mit der DXA-Methode eine Absorption von Röntgenstrahlung über die durchstrahlte Fläche gemessen, welche als Calciummineralgehalt in Gramm pro Quadratzentimeter angegeben wird (siehe rote Pfeile, Bild oben).

### 3. Irrtum: ein T-Score < - 2,5 SD entspricht einer Osteoporose

Laut WHO - Definition natürlich ja. Aber die hat mittlerweile ausgedient! Die Messung des Knochenmineralgehaltes pro Fläche unterschlägt eben leider die 3. Dimension. Deshalb ist ja auch mittels DXA keine echte, volumetrische Knochendichtemessung möglich. Hier spielt die Geometrie des Knochens eine entscheidende Rolle. Je nachdem, ob es sich um einen „dickeren“ oder „dünnen“ Knochen handelt, fällt auch der Mineralgehalt unterschiedlich aus. Falsch positive Ergebnisse (also Osteoporose, obwohl nicht vorhanden) entstehen häufig bei großen und vor allem schlanken Personen, falsch negative Ergebnisse (keine Osteoporose, obwohl eine solche vielleicht vorliegt) sind nicht selten durch degenerative Veränderungen (z.B. Spondylophytenbildung) an den Wirbelkörpern bedingt, da diese natürlich ebenso eine Absorption von Röntgenstrahlung verursachen. Dies hat aber überhaupt nichts mit der Knochendichte zu tun. Da diese spondylotischen Veränderungen vor allem bei älteren Patienten auftreten, wird jenseits des 60. Lebensjahres dann auch eher die DXA-Messung an der Hüfte empfohlen. Hier kann allerdings die nicht unproblematische Lagerung der Patienten zu falschen Ergebnissen führen.

Die 3 Wirbelkörper der folgenden Abbildung, jeweils schematisch als Quader mit 1, 2 bzw. 3 cm Kantenlänge dargestellt, haben ein unterschiedliches Volumen, nämlich 1 , 2 , bzw. 3 cm<sup>3</sup>, also 1cm (1x1x1cm), 8cm (2x2x2cm) sowie 27cm (3x3x3cm) und entsprechend einen Mineralgehalt (BMC = Bone Mineral Content) von 1,8 bzw. 27 Gramm. Die mittels DXA gemessene Fläche beträgt 1cm (1x1= 1cm<sup>2</sup>), 4cm (2x2= 4cm<sup>2</sup>) bzw. 9cm (3x3 = 9cm<sup>2</sup>), die daraus resultierende BMD (Bone Mineral Density) an den 3 Quadern 1g/cm (1g/1cm<sup>2</sup> = 1g/cm<sup>2</sup>) bzw. 2g/cm (4g/2cm<sup>2</sup> = 2g/cm<sup>2</sup>) bzw. 9g/cm (27g/9cm<sup>2</sup> = 3g/cm<sup>2</sup>). **Die echte volumetrische Dichte beträgt jedoch in jedem der 3 Wirbelkörper 1g/cm<sup>3</sup>, d.h. mit der DXA-Methode wird bei dem 2. und 3. Wirbelkörper der doppelte bzw. dreifache Mineralgehalt gemessen, trotz identischer volumetrischer Knochendichte bei allen 3 Wirbelkörpern.**

## Einfluss der Knochengröße auf die DXA-BMD



BMC in g	AREA in cm <sup>2</sup>	BMD in g/cm <sup>2</sup>
1	1	1
8	4	2
27	9	3

„richtiger“ Dichte-Wert = 1 g/cm<sup>3</sup>

Nach Carter DR, et al. J Bone Miner Res 1992

Ebenso weisen „dünne“ oder zarte Knochen einen niedrigeren Mineralgehalt auf, weswegen bei schlanken Patienten dann oft fälschlicherweise eine Osteoporose diagnostiziert wird. Der „Holzgehalt“ der Äste eines gesunden Baumes dürfte ziemlich identisch sein, sieht man einmal von der unterschiedlichen Qualität eines z.B. schon abgestorbenen Astes ab. Würde man aber den „Holzgehalt“ verschiedener Äste mit einer der DXA-Messung äquivalenten Methode bestimmen, kämen damit wohl völlig verschiedene Ergebnisse bezüglich des „Holzgehaltes“ und insofern natürlich auch bezüglich des Bruchrisikos an den Tag. „Gesunde“ Äste würden krank gemacht, nur weil sie dünner sind (Bild nächste Seite). Würde man z.B. alle Models vor einer Modemesse obligatorisch einer DXA-Messung unterziehen, um sicher zu stellen, dass sie sich auf dem Laufsteg keine osteoporotischen Knochenbrüche zuziehen, müssten die Modeschauen künftig wohl ausfallen. Da man wahrscheinlich bei 80% der Models aufgrund der Konstitution (Größe um die 1,80 Meter, Gewicht um die 50 kg) eine Osteoporose oder wenigstens eine fortgeschrittene Osteopenie feststellen würde, gäbe es sicher bald eine entsprechende, neue EU - Richtlinie, welche das „Modeln“ für schlanke Models aufgrund des hohen Frakturrisikos verbieten würde, was letztlich vielleicht sogar unser Schönheitsideal ändern könnte!

## Was misst die DXA?



Ein dicker Ast bricht leichter als ein dünner Ast, bei gleicher Holzqualität oder „Holzdichte“!

Die Konstitution („dünner“ oder „dicker“ Knochen) spielt also eine entscheidende Rolle, und es ist auch unter diesen Aspekten keineswegs gerechtfertigt, jeden mittels DXA gemessenen Mineralgehalt unter einem T-Score von  $-2,5SD$  als Osteoporose zu werten!

#### 4. Irrtum: nur mit der DXA-Messung kann eine Osteoporose diagnostiziert werden

Das entspricht zwar der WHO - Definition, aber die gilt ja nicht mehr. Auch der Ausdruck „Osteoporose“ ist keineswegs eindeutig. Genau genommen wird mit der DXA-Messung nur ein statistisches Knochenbruchrisiko bestimmt. Jede Abweichung um eine Standardabweichung entspricht statistisch (wie schon erwähnt) in etwa einer Verdoppelung des Frakturrisikos. Ein T-Score von  $-1 SD$  heißt also nichts anderes, als dass das Frakturrisiko bei dieser Patientin doppelt so hoch ist wie bei einer Patientin mit einem T-Score von  $\pm 0 SD$ . Bei einem T-Score von  $-2 SD$  ist das statistische Frakturrisiko  $2 \times 2$ , also 4mal so hoch als bei einem T-Score von  $\pm 0SD$  und so weiter. **Mehr Aussagen lässt die DXA-Messung einfach nicht zu.** Deshalb unterscheidet man auch die sog. „präklinische Osteoporose“ bei einer Patientin mit einem T-Score von zwar unter  $-2,5 SD$  ohne osteoporotischen Frakturen von der manifesten Osteoporose mit bereits vorangegangenen osteoporotischen Frakturen. Nur die manifeste Osteoporose besitzt aber tatsächlich eine Krankheitswertigkeit! Die präklinische Osteoporose, die nur aufgrund eines gegenüber dem Normalkollektiv unterdurchschnittlichen Mineralgehaltes diagnostiziert wird, sagt uns nur, dass diese Patientin statistisch ein höheres Knochenbruchrisiko aufweist. Ob dieses erhöhte Knochenbruchrisiko aber durch einen vorangegangenen Knochenabbau mit entsprechender Zerstörung der Knochenmikroarchitektur bedingt ist oder z.B. nur durch geometrische (Beispiel dünner oder dicker Ast) oder genetische Faktoren (niedrigere peak-bone-mass), kann mit der DXA-Messung nicht unterschieden werden. Vor allem auch deshalb wird in der Neufassung der „Leitlinien Osteoporose“ die Therapienotwendigkeit von bereits vorangegangenen osteoporotischen Frakturen und vom Vorliegen entsprechender Risikofaktoren abhängig gemacht und nicht nur vom Ergebnis der DXA-Messung wie früher.

Das Gewicht des Eiffelturms und einer Müllhalde mag ja durchaus gleich sein, ob aber eine bestimmte Menge an Stahl unkoordiniert auf einem Schuttabladeplatz landet oder zu einem komplexen Gebilde wie dem Eiffelturm verarbeitet wird, ist eine ganz andere Sache! Eine Messung nur des „Stahlgehaltes“ (also des Gewichtes des vorhandenen Stahls) ohne weitere Information darüber, wie der Stahl angeordnet ist, könnte nicht unterscheiden, ob wir einen Schrottplatz oder den Eiffelturm vor uns haben würden! Schon ein einfaches Polaroidfoto würde die Nichteignung der Messung des „Stahlgehaltes“ als Goldstandard zur Entscheidung dieser Frage aufdecken!

Masse allein macht eben noch keine Struktur!



## 5. Irrtum: die DXA-Messung: das genaueste Instrument zur Frakturrisikobestimmung

Empfehlungen der International Osteoporosis Foundation (IOF) und der National Osteoporosis Foundation (NOF, USA) zu Folge, sollten aufgrund neuer Daten künftig die für Frakturen anstatt wie bisher das relative Frakturrisiko zur Beurteilung des individuellen Frakturrisikos herangezogen werden, um z.B. mit größerer Sicherheit über die Notwendigkeit oder „Nichtnotwendigkeit“ einer Therapie entscheiden zu können. So sinkt das Frakturrisiko bezogen auf das allgemeine Frakturrisiko der Bevölkerung mit steigendem Alter paradoxerweise sogar ab, da der entsprechende Bevölkerungsanteil mit Osteoporose mit zunehmendem Alter deutlich ansteigt. Zwar sinkt auch die 10-Jahres-Frakturwahrscheinlichkeit ab 75 Jahre wieder etwas ab, der Grund dafür ist aber ganz banal das höhere Sterblichkeitsrisiko dieser Altersgruppe, d.h. das Risiko innerhalb von 10 Jahren zu sterben ist bei Hochbetagten einfach höher als das Risiko für eine Fraktur.

Wie überhaupt das Alter ein ganz wichtiger Faktor bezüglich einer Therapieentscheidung und der im Prinzip wichtigste Risikofaktor bezüglich osteoporotischer Frakturen überhaupt ist. So hat ein T-Score von z.B. -3,0 SD bei einer 50-jährigen Patientin eine völlig andere Bedeutung hinsichtlich der 10-Jahres-Frakturwahrscheinlichkeit als beispielsweise bei einer 70-jährigen Patientin. **Letztere hat trotz des gleichen T-Scores eine wesentlich höhere absolute 10-Jahres Frakturwahrscheinlichkeit als die 50-jährige.** Daher gehen aktuelle Empfehlungen auch dahin, unter 50 Jahren den T-Score gar nicht mehr zu verwenden und stattdessen einen Z-Score bis -2,0 SD als für das Alter normal anzusehen! Daraus ergeben sich aber auch andere Konsequenzen für die bisher übliche Praxis der Therapieentscheidung. Eine medikamentöse Osteoporosetherapie bei einer jüngeren Patientin von z.B. 40 Jahren mit einem T-Score von -3,0 SD ohne gravierende Risikofaktoren bzw. ohne vorangegangene Frakturen ist gemäß den neuen Kriterien in der Regel schon fast obsolet. Trotzdem erleben wir immer wieder, dass junge (oft schlanke) Patientinnen im Alter von 30 bis 40 Jahren ohne osteoporosetypische Beschwerden und ohne Frakturanamnese nur aufgrund eines niedrigen T-Scores z.B. völlig unnötigerweise mit Aminobisphosphonaten behandelt werden, ungeachtet einer noch möglichen Schwangerschaft! Bisphosphonate verbleiben über Jahre im Knochen und dürften mit nicht absehbaren Folgen auch in den Knochen des Fötus eingelagert werden.

**Absolutes Frakturrisiko angepasst an BMD**

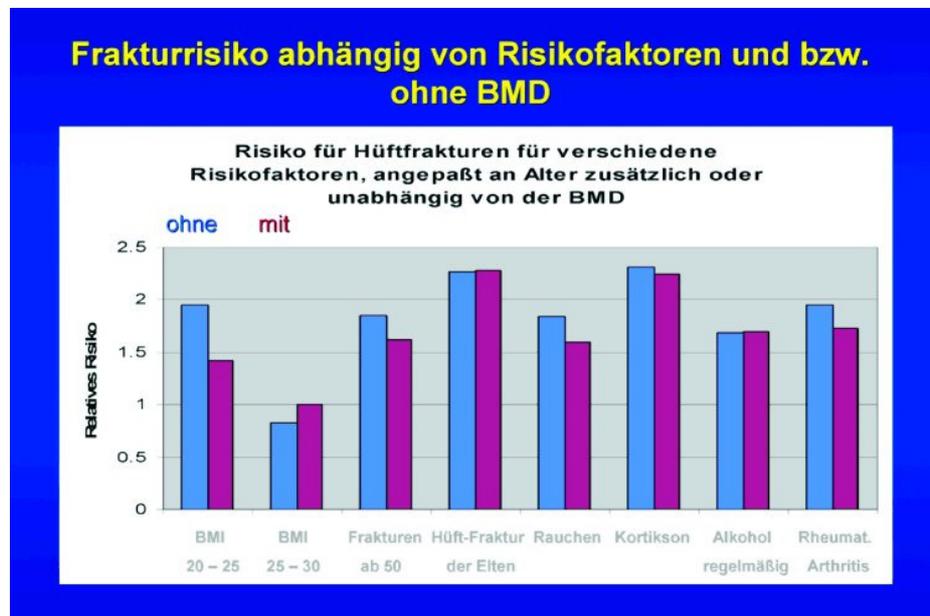
10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für Femurfrakturen in Abhängigkeit BMD am Schenkelhals und Alter in Schweden (Frauen rechts, Männer links)

Alter (Jahre)	T-Score (SD)							Alter (Jahre)	T-Score (SD)						
	+1	0	-1	-2	-2.5	-3	-4		+1	0	-1	-2	-2.5	-3	-4
<b>Frauen</b>								<b>Männer</b>							
50	0,4	0,6	1,1	2,0	2,6	3,5	6,1	50	0,5	0,9	1,5	2,5	3,2	4,1	6,9
55	0,4	0,7	1,4	2,5	3,4	4,6	8,3	55	0,6	1,0	1,7	2,9	3,8	5,0	8,5
60	0,6	1,0	1,9	3,4	4,6	6,1	11,0	60	0,7	1,1	1,9	3,1	3,9	5,0	8,1
65	0,8	1,4	2,6	4,7	6,2	8,3	14,6	65	0,9	1,4	2,2	3,4	4,2	5,3	8,3
70	0,8	1,6	2,9	5,5	7,4	10,0	18,0	70	1,1	1,8	2,9	4,7	6,0	7,6	12,2
75	0,7	1,3	2,5	5,0	6,9	9,5	17,9	75	1,1	1,9	3,3	5,6	7,2	9,4	15,6
80	0,7	1,2	2,4	4,6	6,3	8,7	16,1	80	1,3	2,1	3,4	5,5	6,9	8,7	13,7
85	0,6	1,1	2,1	4,0	5,5	7,5	13,6	85	1,2	1,9	2,9	4,4	5,4	6,7	10,1

nach John A. Kanis, Osteoporosis Int. June, 2005

Eine sinnvolle Beurteilung des Frakturrisikos nur mit einer DXA-Messung ist gemäß den neuen Daten nicht ausreichend möglich. John Kanis (der englische „Osteoporosepapst“ aus Sheffield) konnte belegen, dass das statistische Frakturrisiko für Hüftfrakturen nur aufgrund bestimmter „harter“ Risikofaktoren letztlich sogar genauer bestimmt werden kann, als mit der BMD, gemessen mittels DXA am Schenkelhals, wie die folgende Abbildung zeigt. Hier wird das jeweilige Frakturrisiko für Hüftfrakturen (angepasst an das

Alter) für die sog. harten Risikofaktoren BMI, frühere Frakturen, vorangegangene Hüftfraktur, Rauchen, Kortisoneinnahme, Alkohol und Rheuma alleine und in Kombination mit der BMD am Schenkelhals verglichen. Überraschenderweise wird das Frakturrisiko von jedem einzelnen der aufgeführten Risikofaktoren mindestens ebenso genau, bzw. zum Teil sogar genauer, vorhergesagt, als von der BMD bzw. der Kombination Risikofaktor plus BMD (John A. Kanis, June 2005)!

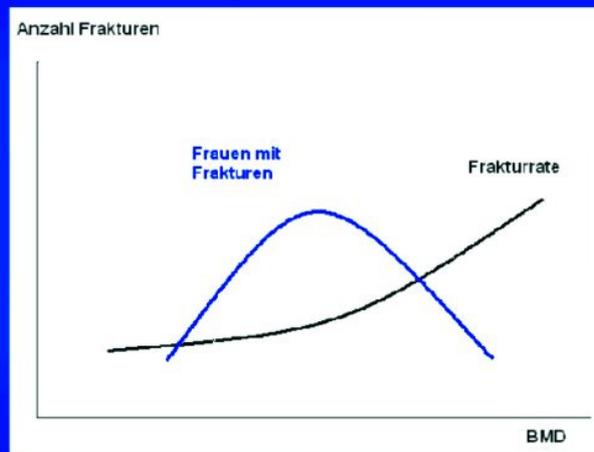


**Ein gründliches Risiko-Assessment ist danach ein mindestens ebenso guter, wenn nicht sogar besserer Prediktor für das Frakturrisiko, wie die Messung des Knochenmineralgehaltes mittels DXA-Messung am Schenkelhals - ein erstaunliches Ergebnis!** Natürlich kann man geteilter Meinung darüber sein, ob es sinnvoll ist, nur nach Risikofaktoren zu behandeln, ich meine eher nicht, aber eben auch nicht nur aufgrund einer DXA-Messung!

#### 6. Irrtum: die DXA-Messung kann über die Notwendigkeit einer Therapie entscheiden

Das ist Schnee von gestern, nicht nur gemäß den neuen „Leitlinien Osteoporose“ des DVO. Entgegen den vorhandenen Daten wird immer noch vor allem der T-Score, gemessen mittels DXA, mit dem Frakturrisiko assoziiert: je niedriger der T-Score umso höher das Frakturrisiko. **Tatsächlich treten aber wenigstens die Hälfte aller Frakturen bei einem T-Score oberhalb des von der WHO propagierten Schwellenwertes von - 2,5 SD für eine Osteoporose auf - also bei osteopenischen Frauen, wie die nächste Abbildung zeigt!**

## Frakturrisiko und BMD



nach John A. Kanis

Bei den 116 von 671 postmenopausalen Frauen mit insgesamt 158 Frakturen in der OFELY Studie traten 8% aller vertebralen und nicht vertebralen Frakturen bei normalen, **aber 48% bei osteopenischen** und nur 44% bei osteoporotischen Frauen auf! In der NORA-Studie (149.524 Frauen) wiesen **82% der insgesamt 2.259 Frauen mit Frakturen einen T-Score oberhalb von - 2,5 SD** auf und in der Rotterdam-Studie (insgesamt 4.731 Frauen) traten bei **749 Frauen mit Frakturen 44% aller nicht vertebralen Frakturen bei einem T-Score oberhalb der WHO-Schwelle von - 2,5 SD** auf!

**Boutroy (group Delmas, Lyon) verglichen in diesem Zusammenhang DXA und Xtreme-CT Messungen von 106 postmenopausalen osteopenischen Frauen mit (n=40) und ohne (n=66) frühere Frakturen und konnten zeigen, dass zwar kein Unterschied hinsichtlich der DXA-BMD bestand, dass aber Frauen mit früheren Frakturen eine signifikant niedrigere volumetrische Knochendichte, eine niedrigere mittlere Trabekelanzahl und größere Trabekelabstände, gemessen jeweils mit dem Xtreme-CT, aufwiesen!**

### 7. Irrtum: die DXA-Messung kann zuverlässig den Verlauf unter Therapie aufzeigen

Wie schon in dem Abschnitt „Osteoporose und Knochendichte“ angemerkt, wird mit der Knochendichtemessung letztlich nur der Mineralisierungsgrad erfasst, da vor allem das Knochencalcium Röntgenstrahlen absorbiert. Gerade von den **Aminobisphosphonaten** wird immer wieder behauptet, diese würden eine Zunahme von Knochenmasse bewirken bzw. eine Neubildung von Knochen induzieren. Das ist aber falsch. Bisphosphonate hemmen wie alle antiresorptiven Medikamente den osteoklastären Knochenabbau, was ja durchaus erwünscht ist, gleichzeitig aber auch die Osteoblasten (nachweisbar u. a. durch einen ebenso eindeutigen Abfall der Knochenaufbaumarker im Serum wie z.B. Osteocalcin als auch der Knochenabbaumarker wie z.B. die Crosslinks). **Eigentlich handelt es sich bei den sog. Antiresorptiva also um „Remodelinghemmer“**, da letztlich das gesamte Remodeling unterdrückt wird. Da das Remodeling aber vor allem auch die Aufgabe hat, hochmineralisierten „alten“ Knochen durch gering mineralisierten neuen Knochen zu ersetzen, um u. a. optimale elastische Eigenschaften des Knochens zu garantieren, wird der Knochen unter einer antiresorptiven Therapie „älter“, da ja eben dieser Ersatz von „altem“ hochmineralisierten Knochen durch frischen, jungen Knochen unterbunden oder zumindest doch stark reduziert wird. Die messbare Zunahme der Knochendichte bzw. des Knochenmineralgehaltes ist hier keineswegs durch Neubildung von Trabekeln bedingt, sondern nur durch eine Zunahme des Mineralgehaltes des älteren Knochens. Daher sollte man auch vorsichtig mit einer Langzeittherapie mit beispielsweise Bisphosphonaten über mehr als 3 bis 5 Jahre sein. Die unter **Raloxifen** z.B. deutlich geringer ausfallende Absenkung der Serumknochenmarker im Vergleich zu Bisphosphonaten im Sinne einer weniger starken Reduktion der Remodelingaktivitäten ist also keinesfalls ein Nachteil, sondern könnte für eine Langzeittherapie durchaus sinnvoll sein, da der Knochen unter Raloxifen weniger zu altern scheint und damit mög-

licherweise elastischer bleibt - zumal die Reduktion des vertebralen Frakturrisikos unter Aminobisphosphonaten und Raloxifen weitgehend identisch ist!

Unter einer anabolen Therapie mit z.B. **Parathormon** kommt es anscheinend zu einer tatsächlichen Neubildung von Trabekeln und zu einer Zunahme der Trabekeldicke. Dies ist aber mittels DXA-Messungen nur leider nicht nachweisbar, da nur der Gesamtgehalt an Calcium erfasst wird und nicht, wie die Calciumkristalle angeordnet sind. Ob also die Anzahl der Trabekel gleich bleibt und der Knochen durch zunehmende Mineralisierung „dichter“ (aber auch älter) wird oder ob der höhere Messwert tatsächlich durch neu gebildete Trabekel bedingt ist, lässt sich mit einer DXA-Messung nicht feststellen (übrigens auch nicht mit einer QCT-Messung an der LWS).

Ein wiederum anderes Problem ergibt sich bei der Beurteilung des Verlaufs unter Therapie mit Dieses besitzt ja einen sog. dualen Wirkmechanismus, d.h. es wirkt einerseits antiresorptiv durch Hemmung der Osteoklasten, stimuliert aber zugleich etwas die Osteoblasten. Es vereint also eine antiresorptive mit einer gewissen osteoanabolen Wirkung. Die Zunahme des Knochenmineralgehaltes mit DXA gemessen, fällt unter Strontiumranelat deutlich höher aus als unter Bisphosphonaten. Dies ist aber nur zu einem Teil Folge der osteoanabolen Wirkung. Ca. 60% der Zunahme des Mineralgehaltes sind allein durch den höheren Atomradius und das höhere Atomgewicht des Strontiums im Vergleich zum Calcium bedingt („Strontiumeffekt“), welches ja wie dieses in das Kristallgitter des Knochens eingebaut wird, aber wesentlich mehr Röntgenstrahlen absorbiert.

Daher ist auch die nicht selten geäußerte Aussage, eine Bisphosphonattherapie hat „nichts gebracht“, weil die Knochendichte nicht oder nur unwesentlich angestiegen ist, eigentlich Unsinn, da unter Bisphosphonaten eben **kein** neuer Knochen gebildet wird und bei einer z. B. schon vor der Therapie niedrigen Remodelingrate auch gar keine große Reduktion der Remodelingrate und somit auch keine große Zunahme der Mineralisierung, vor allem aber keine Neubildung von Knochen erwartet werden kann.

Anstieg Knochenmineralgehalt und Frakturrisikoreduktion		
Studien	Δ BMD (%) vs. PLacebo	% Reduktion des WK Frakturrisikos
<b>Calcitonin (PROOF)</b> (Chestnut et al.)	0,5	36 (A)
<b>Raloxifen (MORE)</b> (Ettinger et al.)	2,6	40 (A)
<b>Alendronat (FIT 1)</b> (Black et al.)	6,2	47 (A)
<b>Risedronat (Vert-MN)</b> (Reginster et al.)	6,3	49 (A)
<b>Fluoride (Favos 2 J.)</b> (Meunier et al)	8,4	kein Unterschied zu Placebo
<b>Teriparatide</b> (Neer et al.)	14,2	65 (A)
<b>Strontiumranelat</b> (Adami et al.)	12,7 (Strontiumeffekt)	41 (A)
<b>Ibandronat</b> (Chestnut et al.)	5,7 (intermittierend)	50 (A)

Generell sagt der Anstieg der Knochendichte nicht sehr viel über die Qualität einer Therapie oder über den Therapieeffekt aus. Die Abnahme des Frakturrisikos unter Therapie mit den modernen Osteoporosemedikamenten beträgt unter allen Behandlungsformen (außer mit Fluoriden) übereinstimmend um die 50%. Deshalb sind die vorher aufgeführten Medikamente (ebenfalls mit Ausnahme der Fluoride) nach den „Leitlinien Osteoporose“ A-klassifiziert. Das heißt, die Studien, die zur Zulassung dieser Präparate führten, konnten gemäß den Anforderungen der sogenannten „evidence based medicine“ eine Wirksamkeit bezüglich der Reduktion von Frakturen beweisen. Die Änderungen des Mineralgehaltes, gemessen mit DXA, unterschieden sich deutlich, von nur ca. 0,5% Zunahme des Mineralgehaltes in 3 Jahren unter Therapie mit **Calcitonin** bis zu 14,2% nach durchschnittlich 21 Monaten unter Teriparatide (PTH) bei sehr ähnlicher Frakturrisikoreduktion.

**Berechnungen zufolge kann die Zunahme der „Knochendichte“ nur 4 (Raloxifen) bis maximal 27% (Risedronat) der Frakturrate erklären. Der überwiegende Rest erklärt sich u. a. durch Änderungen der „Knochenqualität“, also Mikroarchitektur, Geometrie (z.B. Zunahme des Knochenradius bei Teriparatide) etc., also Faktoren, die mit DXA eben überhaupt nicht zu bestimmen sind, aber mit dem Xtreme-CT!**

Gerade auch die hohe Dichtezunahme unter **Fluoriden**, bei letztlich aber sogar eher erhöhter Frakturrate im Vergleich zur Calcium/Vitamin-D-Kontrollgruppe, zeigt eindrucksvoll, dass andere Faktoren jenseits der „Knochendichte“ für die verbesserte (oder verschlechterte) Qualität des Knochens verantwortlich sind. Die neuen Möglichkeiten mit dem Xtreme-CT u. a. auch Trabekelanzahl, Trabekeldicke, Kortikalisdicke, Knochenvolumen oder Trabekelabstände zu messen, eröffnen hier eben auch in der Therapie bzw. Verlaufsbeurteilung völlig neue Dimensionen. Die Knochendichte allein ist als Verlaufsparemeter viel zu einseitig und unspezifisch. So ist es ja z.B. Durchaus möglich, dass im Verlauf (mit oder ohne Therapie) die Trabekelanzahl durch fortschreitende Zerstörung weiter abnimmt, die übrigen Resttrabekel sich aber reaktiv (quasi als Anpassungsreaktion) verdicken. Die noch vorhandene Knochensubstanz bzw. die gemessene Knochendichte ändert sich dann nicht oder kaum, jedoch bedingt der fortschreitende Strukturverlust eine zunehmende Abnahme der Knochenfestigkeit. Mit dem Xtreme-CT sind gerade auch diese Faktoren quantitativ und außerdem im Verlauf zu erfassen.

Im Übrigen ist der Zielpunkt einer Therapie letztlich die Frakturrate und nicht der mittels DXA oder einer anderen Methode gemessene Knochenmineralgehalt bzw. die Knochendichte. Daher sollten bei Einleitung einer antiosteoporotischen Therapie mit den Patienten immer zuerst besprochen werden, was von der jeweiligen Therapie tatsächlich auch zu erwarten ist. Dann käme es vielleicht nicht oder jedenfalls weniger häufig zu den typischen Situationen, dass Patienten eine Therapie z.B. mit einem Aminobisphosphonat nach 2 Jahren enttäuscht mit dem Argument abbrechen: „das hat nichts gebracht“, weil die Knochendichte - gemessen mit DXA - nicht oder nur wenig zugenommen hat. Klar, etwas anderes war ja auch gar nicht zu erwarten! Nur hätte man der Patientin das auch vorher sagen müssen. Sinn einer antiosteoporotischen Therapie ist eine Vermeidung von Frakturen, nichts anderes und insbesondere keine DXA-Kosmetik!

### **Die DXA-Messung hat als „Goldstandard“ ausgedient**

Solange es keine Alternativen zur DXA-Messung gab, mag die Bezeichnung Goldstandard ja gerechtfertigt gewesen sein. Mittlerweile haben wir neue Verfahren, die weit über die eingeschränkten Möglichkeiten der Beurteilung mit DXA hinausgehen. **Übrigens werden zur Eichung von Phantomen für DXA-Geräte QCT und pQCT-Geräte als „Goldstandard“ verwendet!**

Stellen Sie sich vor, Sie würden eine Praxis in San Francisco in einem Wolkenkratzer eröffnen. Da hier in der nächsten Zukunft evtl. ein starkes Erdbeben zu erwarten ist, möchten Sie natürlich genauere Auskünfte über die Erdbebensicherheit des in Frage kommenden Wolkenkratzers wissen und beauftragen - bevor Sie groß investieren - zwei Ingenieurbüros mit einer entsprechenden Sicherheitsanalyse. Welchem Ingenieurbüro würden Sie mehr Vertrauen entgegenbringen, der „DXA-Company“, welche wie auf der nächsten Abbildung nur den Materialgehalt des rot markierten Teilbereiches (Pfeil) bestimmt oder der „Xtreme-Company“, welche eine genaue Strukturanalyse (Anzahl, Dicke und Abstände der tragenden Stahlbetonwände) zur Abschätzung der Stabilität vornimmt (Bild Folgeseite)?

## Erdbebensicherheit eines Wolkenkratzers



Die „DXA-Company“ misst, wieviel Baumaterial pro  $m^2$  (z.B. 2 Tonnen) verarbeitet wurde, kann aber leider nicht die innere Verarbeitung prüfen und die Stabilität nur statistisch abschätzen.

Die „Xtreme-Company“) misst die genaue Anzahl, Dicke und Abstände der inneren Stahlstrukturen und Betonplatten (Stäbchen, Platten) sowie der äußeren Wandungen und simuliert sogar ein Erdbeben zur Abschätzung der „individuellen“ Stabilität.

„Es war schon immer teurer, einen besonderen Geschmack zu haben...“

... hieß es in einem früheren (Zigaretten) - Werbespot. Natürlich ist eine Untersuchung mit dem Xtreme-CT deutlich teurer als mit einer DXA-Untersuchung. Ein Xtreme-CT kostet ja auch ein Vielfaches eines DXA-Gerätes. Außerdem ist zu bedenken, dass eine unnötige Therapie, die z.B. aufgrund einer Untersuchung mit dem Xtreme-CT vermieden werden kann, auch ihren Preis hat, ebenso wie eine osteoporotische Fraktur, die mit einer entsprechenden Behandlung aufgrund besserer Einsichten in den Knochen vielleicht hätte verhindert werden können!

Natürlich sind wir noch weit von einer flächendeckenden Versorgung mit Xtreme-CT-Geräten entfernt. Immerhin stehen seit 1. April 2006 aber schon 3 Geräte in Deutschland (München, Berlin und Hamburg).

Aufgrund der weit über die Möglichkeiten von herkömmlichen Knochendichtemessungen hinaus gehenden Einsichten in den Knochen sollte die Untersuchung mit dem Xtreme-CT unbedingt zur weiterführenden Diagnostik bei „Problempatienten“ zum Einsatz kommen, also Patienten mit unklarem Befund (wo „nichts zusammenpasst“) oder als Entscheidungshilfe, welche Therapieform z.B. gewählt werden soll. Vor allem vor einer teuren Therapie mit Parathormon und natürlich auch zur Verlaufskontrolle unter Parathormon ist das Xtreme-CT prädisponiert, da nur hiermit eine Beurteilung der unter Parathormon zu erwartenden Therapieeffekte wie Zunahme der Trabekelanzahl, Änderung der Trabekeldicke oder der Kortikalisdicke, Änderung des trabekulären Knochenvolumens im Vergleich zum Gesamtvolumen etc. überhaupt möglich ist.

**Aus Kostensparnisgründen ist die Methode insbesondere auch zur Vermeidung „therapeutischer Blindflüge“ zu empfehlen, also bei Patient(inn)en, die nur aufgrund eines niedrigen Mineralgehaltes nach DXA-Messungen mit teuren Medikamenten behandelt werden oder behandelt werden sollen, bei denen aber weder Frakturen noch gröbere Risikofaktoren vorhanden sind und die eigentlich gar keine Osteoporose haben - was wir gar nicht selten sehen!**

Außerdem ist die Methode auch allen Patient(inn)en zu empfehlen, die sich den „Luxus“ einer genaueren und aussagekräftigeren Untersuchung ihres Knochens leisten wollen und können.