

Aus der Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie der  
Universitätsmedizin Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Mittlmeier

**Zusammenhänge zwischen Knochenfestigkeit, Knochendichte  
und Schraubeneindrehmoment an Radius und Tibia:**

**Ergebnisse einer Untersuchung an Körperspendern**

**Dissertation**

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Moritz Lukas Königer  
geb. am 22.07.1992 in Schwäbisch Hall

Rostock, September 2023

**Gutachter:**

Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Mittlmeier, Universitätsmedizin Rostock

Prof. Dr. rer. nat. D.-C. Fischer, Universitätsmedizin Rostock

Prof. Dr. M. Müller-Gerbl, Universität Basel, Anatomisches Institut

**Jahr der Einreichung:** 2023

**Jahr der Verteidigung:** 2024

## Inhaltsverzeichnis

I.	Verzeichnis der Abkürzungen
II.	Verzeichnis der Abbildungen
III.	Verzeichnis der Tabellen
1	Einleitung
1.1	Die Aufgaben der Knochen und des Skeletts
1.2	Aufbau und Zusammensetzung des Knochens
1.3	Biomechanische Eigenschaften des Knochens
1.4	Messung der Knochenfestigkeit
1.4.1	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
1.4.2	Quantitative Computertomographie (pQCT) und periphere QCT
1.4.3	Die Erfassung biomechanischer Parameter der Knochenfestigkeit
2	Ziel der Arbeit
3	Material und Methoden
3.1	Studiendesign und Probengewinnung
3.1.1	Materialien und Geräte
3.1.2	Studienuntersuchungen
3.2.1	Präparation von distalem Radius und medialer Tibia
3.2.2	Durchführung der Referenzpunkt- Mikroindentation (RMI)
3.2.3	Messung des Schraubeneindrehmoments
3.2.4	Untersuchung im pQCT
3.3	Auswertung der Daten und statistische Analyse
3.3.1	Analyse der Drehmomentdaten
3.3.2	Statistische Auswertung

4	Ergebnisse
4.1.1	Anthropometrische Daten der Körperspender
4.1.2	Ergebnisse der Referenzpunkt-Mikroindentation
4.1.3	Ergebnisse der Drehmoment-Messungen
4.1.4	Ergebnisse der pQCT-Messung
4.2	Zusammenhänge zwischen den mit unterschiedlichen Methoden erhobenen Kenngrößen des Knochens
4.2.1	Zusammenhänge zwischen RMI und Drehmoment
4.2.2	Zusammenhang zwischen RMI und pQCT
4.2.3	Zusammenhang zwischen Drehmoment und pQCT
5	Diskussion
5.1	Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen identischer Messverfahren in unterschiedlichen Körperregionen
5.2	Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen unterschiedlicher Messverfahren in einer Körperregion
5.3	Methodendiskussion
6	Zusammenfassung
7	Thesen
8	Literaturverzeichnis
9	Anhang
10	Danksagung
11	Selbstständigkeitserklärung

## Verzeichnis der Abkürzungen

aBMD	Areal bone mineral density (flächenbezogene Knochendichte)
vBMD	Volumetric bone mineral density (volumetrische Knochendichte)
BMSi	Bone material strength index
BMU	Bone multicellular units
DXA	Dual energy X-ray absorptiometry (Dual-Röntgen-Absorptiometrie)
EGFR	Epidermal growth factor - 1
EZM	Extrazellulärmatrix
FGF-23	Fibroblast growth factor-23
HU	Hounsfield Einheiten
IGF-1	Insulin-like growth factor receptor
M-CSF	Makrophage colony-stimulating factor
MP	Makrophagen
OK	Osteoklasten
OPG	Osteoprotegerin
OZ	Osteozyten
PTH	Parathormon
pQCT	Periphere, quantitative Computertomographie
QCT	Quantitative Computertomographie
RANKL	Receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand
REM	Rasterelektronenmikroskop
RMI	Referenzpunkt-Mikroindentation
SZ	Saumzellen
TGF- $\beta$	Transforming growth factor- $\beta$
TRAP5b	Tartate-resistant acid phosphatase isoform 5b

## Verzeichnis der Abbildungen

- Abb. 1: Systemische Regulation des Knochenbaus (Siddiqui und Partridge 2016).
- Abb. 2: Übersicht über den Aufbau von Lamellenknochen am Beispiel des Femurs (modifiziert nach AMBOSS 2022).
- Abb. 3: Schematische Übersicht des Remodelingprozesses in Kortikalis und Spongiosa. Modifiziert nach Lüllmann-Rauch und Asan 2019.
- Abb. 4: Exemplarische Übersicht über die Hierarchie der Knochenstruktur von Makro- bis Nanoebene. Bilder aus Chappard und Chapurlat 2009.
- Abb. 5: Determinanten der Knochenfestigkeit.
- Abb. 6: Schematische Darstellung des Einflusses von Kollagen und Hydroxylapatit auf mechanische Eigenschaften von Knochen (Burr and Akkus 2014).
- Abb. 7: Rasterelektronenmikroskop-Aufnahme einer Mikroindentation. Modifiziert nach Diez-Perez et al. 2010.
- Abb. 8: Schematische Darstellung der Datenerhebung.
- Abb. 9: Freipräpariertes Untersuchungsgebiet des Radius und der Tibia.
- Abb. 10: Bestimmung der Knochendichte in Kortikalis und Spongiosa an einem pQCT-Schnittbild des Radius.
- Abb. 11: Änderung des Drehmoments in Relation zum Eindrehwinkel.

- Abb. 12 A: Darstellung des Zusammenhangs zwischen den Messergebnissen an Radius und Tibia für das maximale Drehmoment von Radius und Tibia der Körperspender.
- Abb. 12 B: Darstellung des Zusammenhangs zwischen den Messergebnissen an Radius und Tibia für die ermittelte Steigung des Drehmoments von Radius und Tibia der Körperspender.
- Abb.13 A: Darstellung der Zusammenhänge zwischen radialer und tibialer totaler Knochendichte.
- Abb.13 B: Darstellung der Zusammenhänge zwischen radialer und tibialer kortikaler Knochendichte.
- Abb.14: Darstellung des Zusammenhangs zwischen Ergebnissen der RMI und dem maximalen Drehmoment am Radius.
- Abb. 15 A: Darstellung des Zusammenhangs zwischen Ergebnissen der RMI und der kortikalen Knochendichte am Radius.
- Abb. 15 B: Darstellung des Zusammenhangs zwischen Ergebnissen der RMI und der totalen Knochendichte am Radius.

## **Verzeichnis der Tabellen**

- Tabelle 1: Übersicht über die Ein – und Ausschlusskriterien der Körperspender
- Tabelle 2: Anthropometrische Daten der Körperspender
- Tabelle 3: Gemessener BMSi pro Extremität und Körperspender
- Tabelle 4: Maximales Drehmoment und die Steigung zwischen unterem Grenzwert und erstem Maximum des Drehmoments für Radius und Tibia aller Körperspender.
- Tabelle 5: Mittelwerte der kortikalen und totalen Knochendichte (vBMD) für Radius und Tibia aller Körperspender.

# **1 Einleitung**

## **1.1 Die Aufgaben der Knochen und des Skeletts**

Das Knochengewebe hat wichtige Funktionen als Teil des Stützapparates, wo es gemeinsam mit Knorpeln, Gelenken, Bändern und Bandscheiben die äußere Form des Körpers bestimmt, Mobilität ermöglicht und mechanischen Schutz für das zentrale Nervensystem (Schädel, Wirbelsäule) und die inneren Organe (Beckenknochen, knöcherner Thorax) bietet. Über 99% des körpereigenen Calciums sowie 85% des Phosphats werden im Knochengewebe gespeichert und bei Bedarf wieder abgegeben (Brandes et al. 2020; Peacock 2010). Die Zusammensetzung und Struktur des Knochens wird daher sowohl im Rahmen des Mineralstoffwechsels als auch der Adaptation an mechanische Anforderungen und der Reparatur von Mikrofrakturen kontinuierlich erneuert und angepasst. Die Regulation erfolgt dabei systemisch über Östrogene, Parathormon (PTH), Calcitonin, Calcitriol und Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23) sowie über verschiedene lokale Faktoren (Abb.1) (Plotkin und Bivi 2014; Siddiqui und Partridge 2016). Östrogen hemmt die Knochenresorption, indem es direkt die Apoptose der knochenresorbierenden Osteoklasten auslöst. Zudem stimuliert Östrogen die Sekretion von Osteoprotegerin (OPG) und hemmt die Wirkung des Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand (RANKL). Daher kann die postmenopausale Abnahme des Östrogenspiegels zu einer negativen Knochenbilanz und damit zu einer Osteoporose führen (Plotkin und Bivi 2014; Siddiqui und Partridge 2016).

## **1.2 Aufbau und Zusammensetzung des Knochens**

Die Knochenoberfläche wird von außen durch Periost bedeckt, welches sich aus zwei Schichten zusammensetzt (Abb.2). Das außen liegende Stratum fibrosum, eine Schicht straffen Bindegewebes, zieht über die Sharpey-Fasern durch das tieferliegende Stratum osteogenicum als gefäß- und nervenführende Schicht direkt in die Kortikalis ein, wodurch Periost und Knochen fest verbunden sind. Das Endost überzieht die im Knocheninneren gelegenen kortikalen und trabekulären Oberflächen sowie die Oberfläche der Havers-Kanäle. Es besteht aus einer dünnen Schicht nicht mineralisierter Kollagenfibrillen sowie 1-2 Lagen inaktiver Saumzellen und Osteoklastenvorstufen.

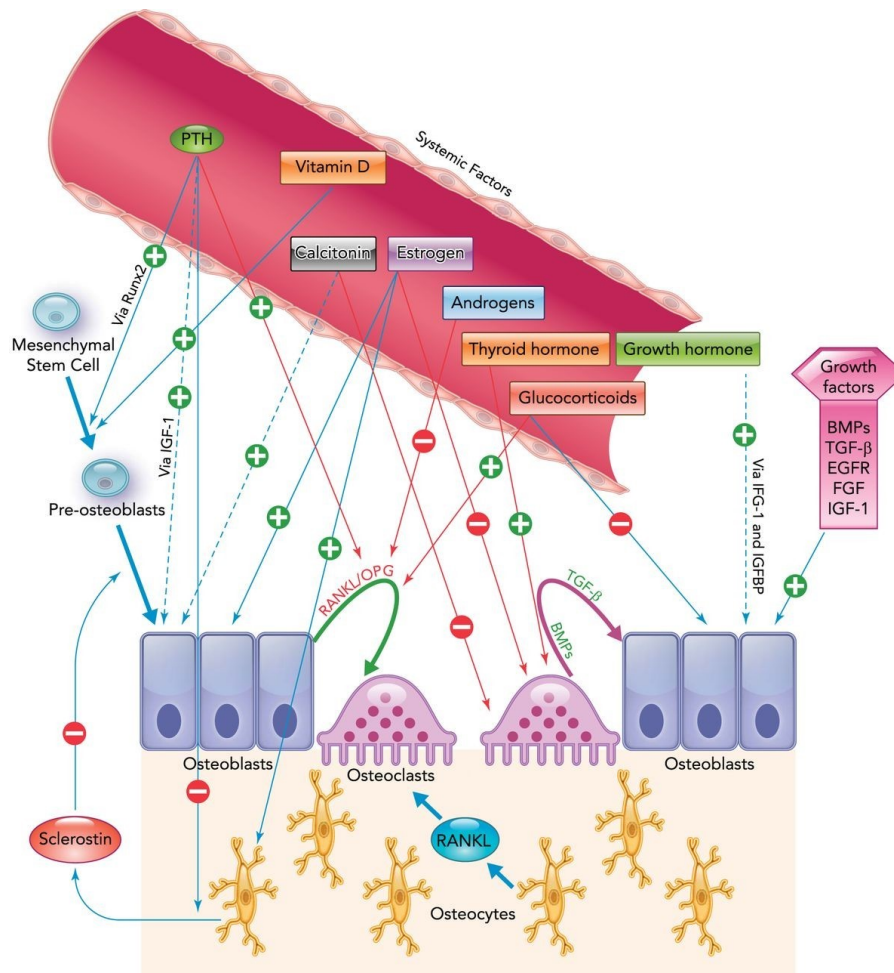


Abb. 1: Systemische Regulation des Knochenumbaus über Parathormon (PTH), aktives Vitamin D3, Calcitonin, Östrogen, Androgene, Schilddrüsenhormone (Thyroid hormone), Somatotropin (Growth Hormone) und Glucocorticoide. Lokale Regulation des Knochenumbaus über Bone Morphogenic Proteins (BMPs), Transforming Growth Factor-β (TGF-β), epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), Fibroblast Growth Factor (FGF) und Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1), sowie Osteoprotegerin (OPG), Receptor Activator of NF-κB Ligand (RANKL) und Sclerostin (Siddiqui und Partridge 2016).

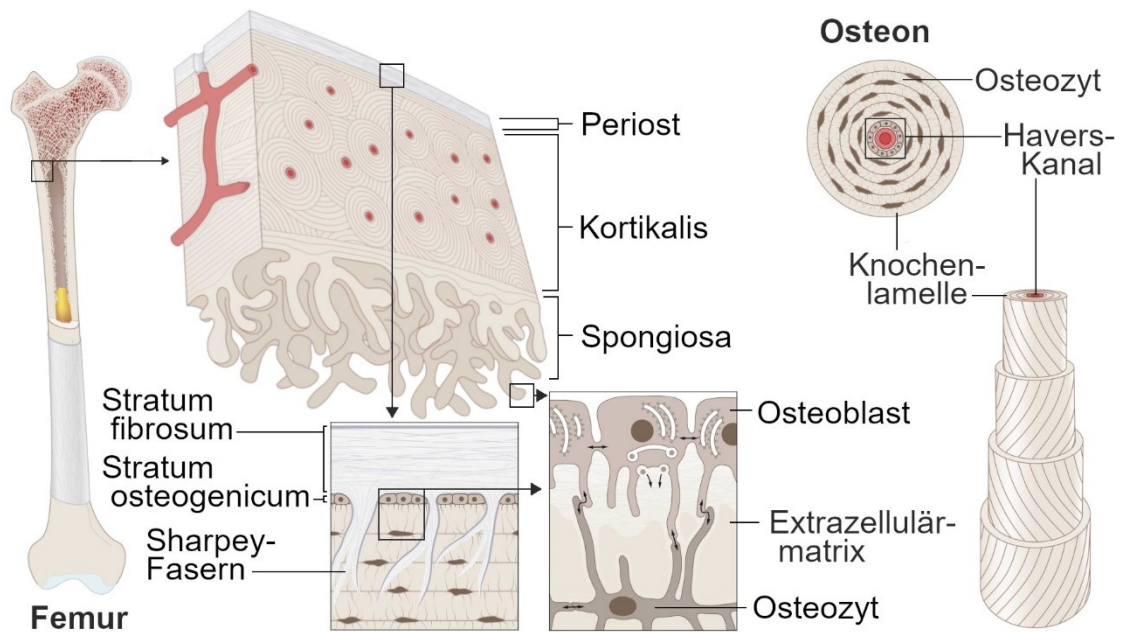


Abb. 2: Übersicht über den Aufbau von Lamellenknochen am Beispiel des Femurs (modifiziert nach AMBOSS 2022).

Unterhalb des Periosts folgt mit der Kortikalis eine Lage besonders dichten Knochengewebes. Zentrales Element der Kortikalis ist das Osteon mit dem zentral verlaufenden Havers-Kanal. Die Osteone bestehen aus etwa 5-20 Schichten konzentrisch verlaufender Knochenlamellen. Orthogonal zur Ausrichtung der Osteone verlaufen in den Volkmann-Kanälen vom Periost ausgehende Gefäße als Verbindung zwischen den verschiedenen Havers-Kanälen.

Der Kortikalis folgt im Inneren des Knochens die Spongiosa mit balken-, streben- und stabförmigen Trabekeln ( $\text{\O}150\text{-}180\ \mu\text{m}$ ). Diese sind nicht vaskularisiert, sondern werden per Diffusion aus dem umgebenden Gewebe versorgt. Knochenlamellen sind in der Spongiosa meist parallel zur trabekulären Oberfläche ausgerichtet, ganze Osteone ( $\text{\O}150\text{-}200\ \mu\text{m}$ ) finden sich seltener und haben meist einen geringeren Durchmesser als in der Kortikalis (Burr und Akkus 2014).

Das Knochengewebe besteht aus einer Extrazellulärmatrix (EZM) mit organischen und anorganischen Komponenten sowie mehreren Zelltypen.

Die vorrangig in End- und Periost zu findenden Osteoprogenitorzellen entstehen aus mesenchymalen Stammzellen und differenzieren zu Osteoblasten, welche die noch nicht mineralisierte Grundsubstanz der Knochenmatrix (Osteoid) sezernieren. Etwa 60-80% der Osteoblasten gehen nach erfolgtem Knochenaufbau apoptotisch zugrunde.

Zwischen 5 und 20% der Osteoblasten differenzieren im Rahmen der Knochenneubildung zu Osteozyten, welche in das Osteoid eingemauert werden. Sie bilden vor dem Einsetzen des Mineralisationsprozesses in kleinen Kanälen dendritische Fortsätze zu Nachbarzellen aus und regulieren als Mechanosensoren den Knochenumbau (Manolagas 2000).

Osteoklasten sind spezialisierte Makrophagen, deren Differenzierung maßgeblich durch RANKL, Makrophage Colony-Stimulating Factor (M-CSF) und OPG reguliert wird. Sie dienen der Resorption mineralisierter Knochenmatrix im Rahmen des Knochenumbaus (Bellido et al. 2014; Teitelbaum 2000).

Unter dem Begriff des Knochenumbaus werden die als Modeling und Remodeling bezeichneten Umbauprozesse des makroskopischen und mikroskopischen Knochenaufbaus zusammengefasst.

Als Modeling wird der Aufbau von Knochengewebe durch Osteoblasten (Formation Modeling) oder der Abbau von Knochengewebe durch Osteoklasten (Resorptive Modeling) im Rahmen des Längen- und Dickenwachstums der Knochen bezeichnet. Im gesunden adulten Skelett spielt Modeling eine untergeordnete Rolle. Ab- und Aufbau der Knochensubstanz finden lokal und unabhängig voneinander statt (Allen und Burr 2014; Langdahl et al. 2016).

Zur Vermeidung von Materialermüdung sowie dem Ausbessern von Mikrofrakturen (Remodeling) wird kontinuierlich Knochengewebe ab- und wieder aufgebaut. Die Knochenstruktur wird so in Abhängigkeit von Größe, Frequenz und Dauer einwirkender Reize gezielt an mechanische Belastungen angepasst. Bei fehlender Belastung kommt es über die Sclerostinsekretion (Abb. 1) zu einem Abbau von Knochengewebe (Haffner-Luntzer et al. 2015).

Das gesunde, ausgewachsene Skelett wird über einen Zeitraum von etwa 10 Jahren komplett erneuert (Frost 1982). Osteoklasten und Osteoblasten sind für

diesen Vorgang in Bone Multicellular Units (BMU) zeitlich und räumlich koordiniert aktiv. Durch Abbau von Knochengewebe durch Osteoklasten in der Kortikalis bildet sich ein Bohrkanal, nach der Knochenneubildung bleibt an seiner Stelle ein neues Osteon als Endprodukt des Umbaus zurück. In der Spongiosa entstehen Hemiosteone durch Knochenabbau an Oberflächen und dem Auffüllen der dabei entstandenen Howship-Lakunen im Rahmen des Knochenumbaus durch BMUs (Abb. 3).

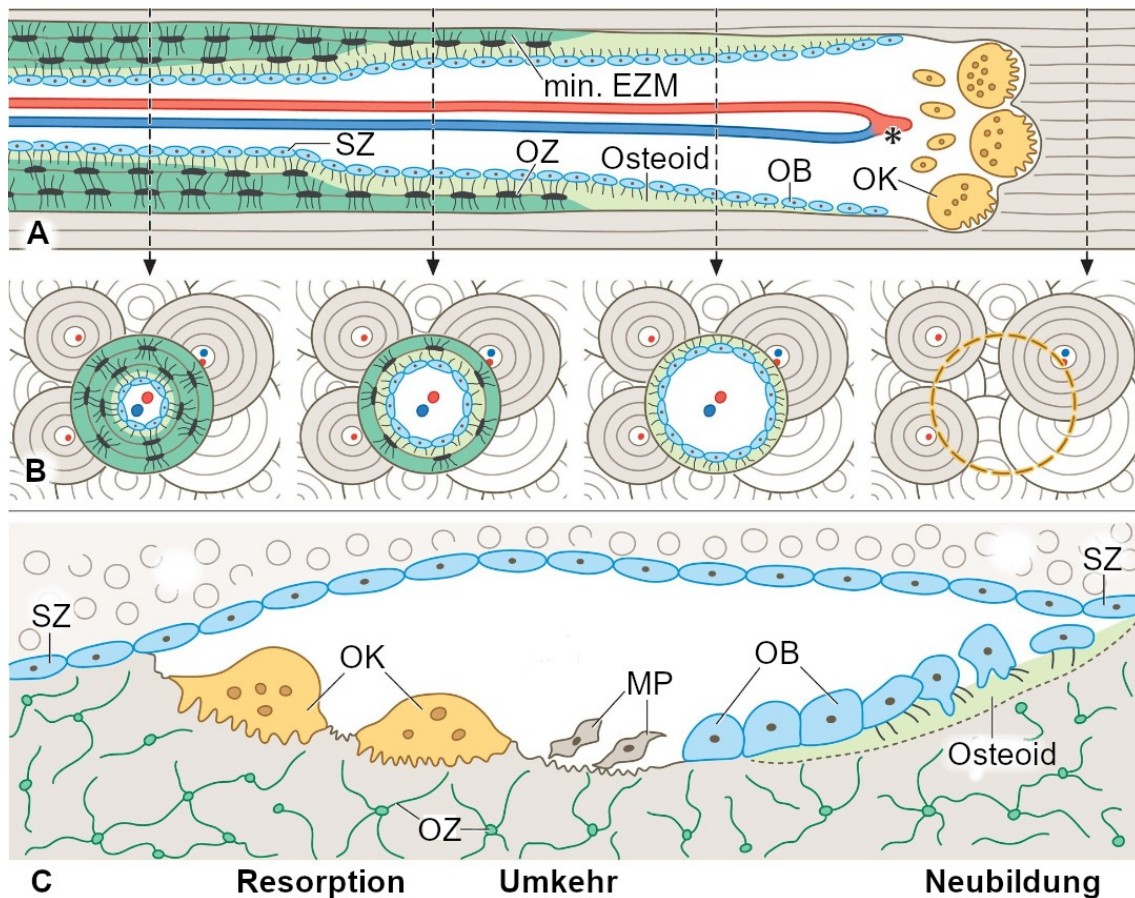


Abb. 3: Schematische Übersicht des Remodelingprozesses in der Kortikalis im Längsschnitt (A) und Querschnitt (B) sowie der Spongiosa (C) mit den beteiligten Osteoklasten (OK), Osteozyten (OZ), Makrophagen (MP), Saumzellen (SZ), Osteoblasten (OB) und den Havers-Gefäßen (blau und rot). Modifiziert nach Lüllmann-Rauch und Asan 2019.

In der Aktivierungsphase des Remodelings werden Osteoklasten-Vorläuferzellen rekrutiert und differenzieren sich aus, in der Resorptionsphase wird die alte

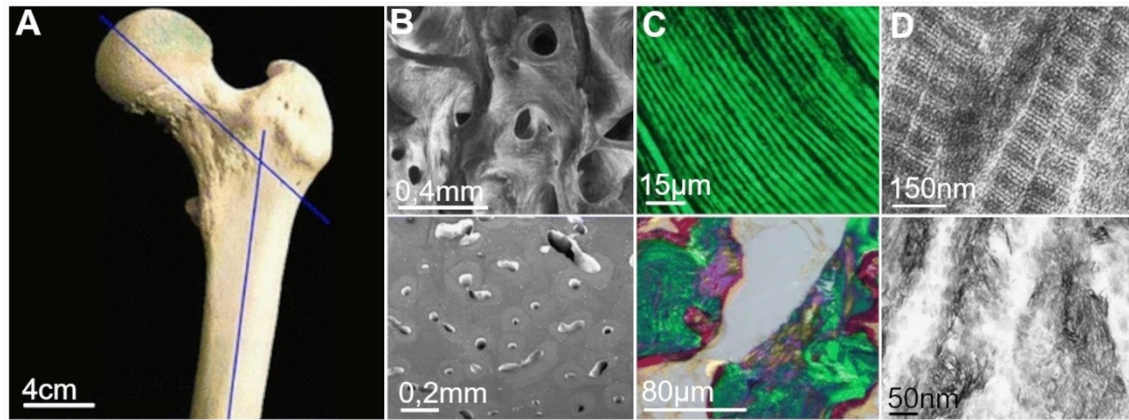
Knochenmatrix durch Osteoklasten abgebaut. In der Umkehrphase werden die Reste des Knochenabbaus durch Makrophagen beseitigt und mit der Neubildungsphase die Knochenneubildung durch Osteoblasten gestartet (Allen und Burr (2014; Hadjidakis und Androulakis 2006).

Der organische Teil der EZM setzt sich aus Kollagenfibrillen (Kollagen Typ I, III, V und XI), Glykoproteinen und Proteoglykanen zusammen. Die anorganische Komponente besteht aus Hydroxylapatitkristallen, welche eine hohe Affinität zu Kollagenmolekülen aufweisen und sich auf deren Oberfläche und im Inneren ihrer helikalen Struktur anlagern (Reznikov et al. 2014). Kollagenfibrillen haben in diesem Verbund besondere Relevanz für die Elastizität des Knochengewebes, Hydroxylapatitkristalle sorgen für Druckfestigkeit (Seeman und Delmas 2006).

### **1.3 Biomechanische Eigenschaften des Knochens**

Die biomechanischen Eigenschaften des Knochens werden entsprechend der Hierarchie der Knochenstruktur auf der Ebene des Gewebes, der Knochenmikroarchitektur sowie der makroskopischen Eigenschaften determiniert (Abb. 4 und 5). Die Knochenfestigkeit als wichtigster mechanischer Parameter ist als die maximale Belastung, die in einer Ebene auf Knochen vor dem Auftreten eines Bruchs aufgebracht werden kann, definiert (Ammann und Rizzoli 2010).

Die Knochenmikroarchitektur beschreibt die räumliche Organisation des Knochengewebes auf der Mikroebene. In der Spongiosa haben Anzahl, Dicke, Form und Ausrichtung der in Abhängigkeit von einwirkenden Druck- und Zugbelastungen gebildeten Trabekel sowie intertrabekulären Verbindungen Einfluss auf die Knochenqualität, in der Kortikalis sind Dichte, Dicke und Porosität des Knochengewebes relevante Faktoren (Kleerekoper et al. 1985).



*Abb. 4: Exemplarische Übersicht über die Hierarchie der Knochenstruktur von Makro- bis Nanoebene.*

*(A) Proximales Femur mit eingezeichnetem Centrum-Collum-Diaphysenwinkel. (B) Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Spongiosa (oben) und Kortikalis (unten). (C) Mikroskopische Aufnahme von einem nach Goldner gefärbten Präparat des reifen Lamellenknochen (oben) und Geflechtknochen (unten) mit einem Polarisationsfilter. (D) Visualisierung von Kollagenfibrillen (oben) und Hydroxylapatit-Kristallen (unten) mit einem Transmissions-elektronenmikroskop. Bilder aus Chappard und Chapurlat 2009.*

Die Knochenfestigkeit wird durch die molekularen Eigenschaften und Interaktionen von Hydroxylapatit und Kollagen Typ I, sowie dem Mengenverhältnis beider Komponenten bestimmt. Vollständig demineralisierter Knochen ist leicht verformbar, während deproteinierter Knochen spröde ist (Abb. 6). Hydroxylapatit-Kristalle beeinflussen die Knochenfestigkeit durch Veränderungen in ihrer Größe und Form (Boskey 2003) sowie ihrer Ausrichtung relativ zu den Kollagenfibrillen, welche wiederum von der Kollagenreife sowie dem Ausmaß des Kollagen-Cross-Linking beeinflusst werden (Burr und Akkus 2014).

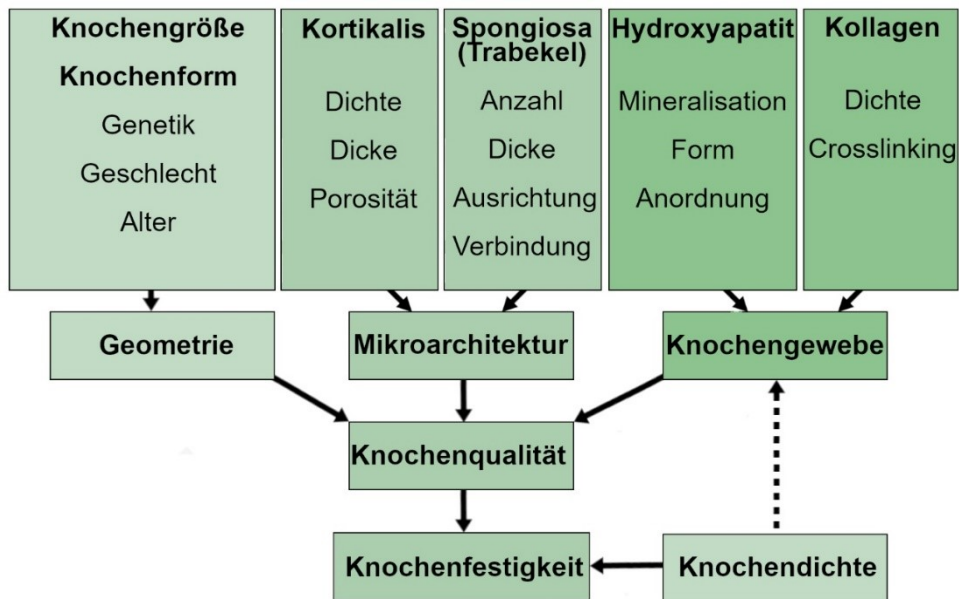


Abb. 5: Determinanten der Knochenfestigkeit.

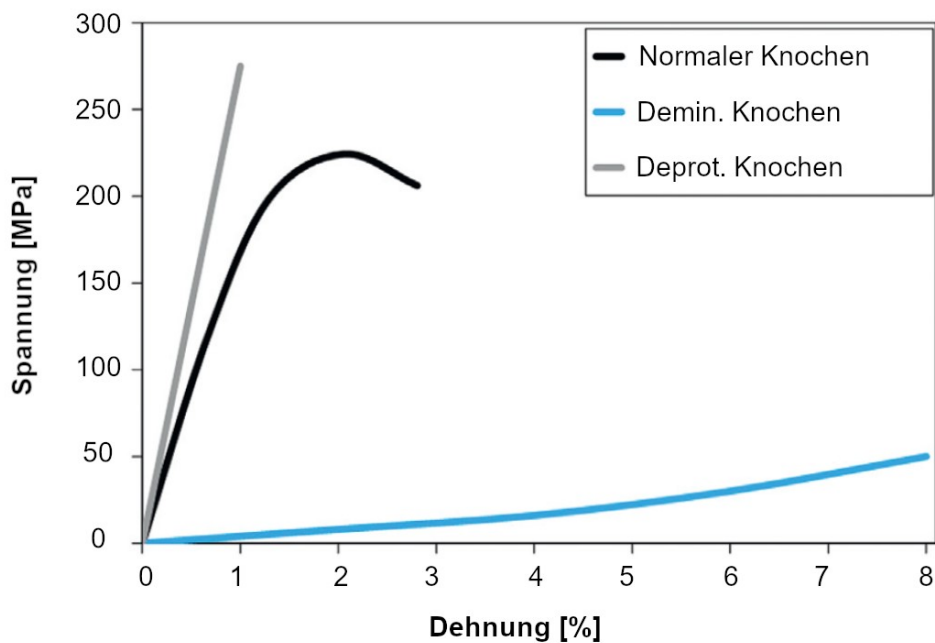


Abb. 6: Schematische Darstellung des Einflusses von Kollagen und Hydroxylapatit auf mechanische Eigenschaften von Knochen (Burr and Akkus 2014).

## **1.4 Messung der Knochenfestigkeit**

Wesentliche Voraussetzung für die Vorhersage des Frakturrisikos und der Therapieüberwachung bei Knochenerkrankungen ist die Möglichkeit, Veränderungen der Knochenstruktur zu erkennen (Buccino et al. 2021). Die Identifizierung und im zweiten Schritt auch die Quantifizierung von Markern, die sich für die oben genannten Zwecke eignen, ist nach wie vor eine große Herausforderung.

Verschiedene in Serum und Urin nachweisbare Proteine und Proteinfragmente können unter definierten Bedingungen (z.B. Probengewinnung am nüchternen Patienten, Berücksichtigung der Nierenfunktion) zur Messung der Aktivität des Knochenbaus genutzt werden. So werden als Parameter der Osteoblastenaktivität die Serumspiegel von Osteocalcin, die im Serum messbare Aktivität der Knochen-spezifischen alkalischen Phosphatase sowie die im Serum messbare Konzentration des N-terminalen Propeptids des Prokollagen Typ 1 im Rahmen klinischer Studien bestimmt. (Eastell und Szulc 2017; Garnero und Cremers 2020; Gillett et al. 2021; Greenblatt et al. 2017; Jo et al. 2019; Szulc et al. 2017). Um analog die Aktivität der Osteoklasten zu erfassen, kann die Aktivität der Tartrat-resistenten sauren Phosphatase (TRAP5b) und/oder die Konzentration der beim Abbau von Typ-11-Kollagenen freigesetzten Fragmente ( $\beta$ -CrossLaps) bestimmt werden (Christgau et al. 2000; Halleen et al. 2000).

### **1.4.1 Dual-Röntgen-Absorptiometrie**

Die bekannteste Methode zur Quantifizierung der Knochenfestigkeit ist die Messung der flächenbezogenen Knochendichte (aBMD) mit Hilfe der Dual-Energie-Röntgen-Absorptiometrie (DXA). Üblicherweise werden von Hüfte und Lendenwirbelsäule jeweils zwei Röntgenbilder mit Röntgenstrahlung unterschiedlicher Energie aufgenommen, um eine möglichst präzise Unterscheidung zwischen Knochen- und Weichgewebe zu ermöglichen. (Bouxsein und Seeman 2009). Die Schwächung der Röntgenstrahlung wird durch den auf die durchstrahlte Fläche bezogenen Mineralgehalt des Knochens bestimmt und als Abweichung in Standardabweichungen vom Referenzwert der aBMD, bestimmt bei jungen Erwachsenen, ausgedrückt (T-Score). Sofern der Befund um mindestens 2,5 Standardabweichungen unterhalb dem für Gesunde

bestimmten Wert liegt ( $T\text{-Score} \leq -2,5$ ), ist von einer pathologisch erniedrigten Knochendichte bei gleichzeitig stark erhöhtem Frakturrisiko auszugehen (Blake und Fogelman 2007; Marshall et al. 1996).

Informationen über Knochengeometrie, Knochenmikroarchitektur oder spezifische Materialeigenschaften werden mit der DXA nicht erfasst und die Unterscheidung zwischen Kortikalis und Spongiosa ist nur sehr eingeschränkt möglich. Da die Befundung auf einzelnen Röntgenbildern, also einer zweidimensionalen Darstellung, beruht, kann die Dichte größerer Knochen falsch hoch eingeschätzt werden (Carter et al. 1992).

#### **1.4.2 Quantitative Computertomographie (QCT) und periphere QCT**

Die dreidimensionalen Aufnahmen der QCT ermöglichen die volumetrische Knochendichtemessung (vBMD,  $[g/cm^3]$ ) entsprechend der echten physikalischen Dichte durch die Bestimmung der Knochendichte je Voxel (Leonard et al. (2004)) sowie die Unterscheidung zwischen kortikalem und trabekulärem Knochen. Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem in Hounsfield-Einheiten (HU) angegebenen Abschwächungskoeffizienten und dem Hydroxylapatit-Gehalt des Knochens (Knochendichte) (Grampp 2008; Radeleff et al. 2006). Zur Bestimmung der Knochendichte werden Phantome mit unterschiedlichem Hydroxylapatit- oder Dikaliumhydrogenphosphatgehalt verwendet (Grampp 2008). Typischer Untersuchungsort ist die Lendenwirbelsäule, aber auch das proximale Femur, Radius und Tibia sind geeignet. Die Strahlenbelastung durch QCT ist mit etwa  $60\mu Sv$  für eine Untersuchung der Wirbelsäule höher als Untersuchungen mit DXA oder pQCT (Adams 2009).

Die periphere, quantitative Computertomographie (pQCT) funktioniert analog zur QCT, allerdings beschränkt sich das Einsatzgebiet auf den distalen Unterarm oder Tibia. Die Messergebnisse sind präzise und gut reproduzierbar (Sievänen et al. 1998), und eine niedrige Knochendichte korreliert mit dem Frakturrisiko (Anderson et al. 2021; Sheu et al. 2011). Die Geräte sind im Vergleich zu herkömmlichen CT-Scannern deutlich kompakter aufgebaut, die Strahlenbelastung ist mit etwa  $1,5\mu Sv$  je durchgeführtem Scan gering (Braun et al. 1998; Holloway-Kew et al. 2022).

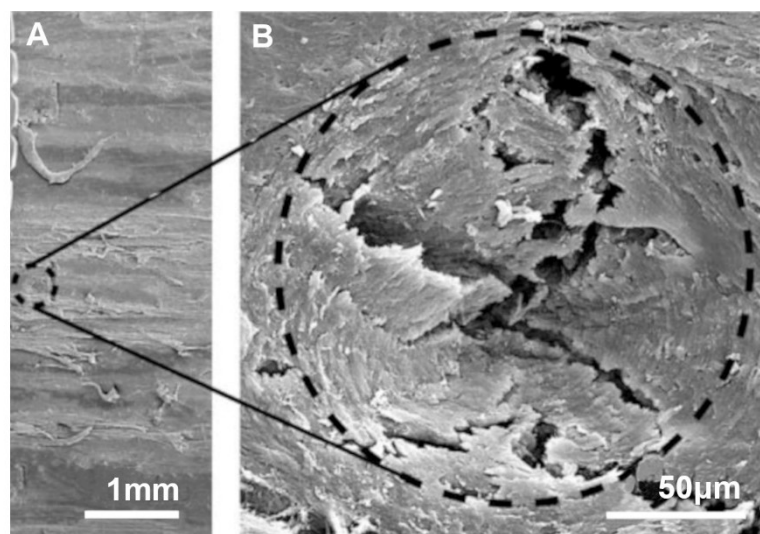
### **1.4.3 Die Erfassung biomechanischer Parameter der Knochenfestigkeit**

Die Bruchfestigkeit des Knochens kann nur durch mechanische Messverfahren und nur ex-vivo erfasst werden (Torres-del-Piiego et al. 2013). Diese Verfahren sind daher für klinische Fragestellungen gänzlich ungeeignet, werden aber genutzt, um die Eignung nicht (oder minimal-) invasiver Verfahren zur Bestimmung der Knochenfestigkeit hinsichtlich der Korrelation mit der Bruchfestigkeit zu überprüfen (Eckstein et al. 2004). Je nach Empfindlichkeit und Auflösung des gewählten Verfahrens können Veränderungen auf mikroskopischer oder makroskopischer Ebene erfasst (Hernandez und Keaveny 2006).

Neben der oben beschriebenen Erfassung der Knochendichte als Surrogatparameter der Knochenfestigkeit stellt auch die Härte des Knochens eine wichtige biomechanische Kenngröße dar. Letztere kann entsprechend den in der Materialprüfung etablierten Verfahren nach Rockwell oder Vickers ermittelt werden. Ein Prüfkörper wird mit definierter Kraft in die Oberfläche der zu untersuchenden Probe gedrückt, die Eindringtiefe gemessen und daraus ein Maß für die Härte des Prüfkörpers errechnet. Im Falle der Härteprüfung nach Vickers wird mit einer vierseitigen Diamantpyramide als Prüfkörper gearbeitet und in dem vom Prüfkörper verursachten Eindruck die Länge der Diagonale zur Berechnung der Härte herangezogen. (Bargel 2012; Fischer-Cripps; Macherauch und Zoch 2011).

In Analogie zu diesen makroskopischen und nur ex-vivo anzuwendenden Verfahren wurde vor einiger Zeit die Referenzpunkt-Mikroindentation (RMI) vorgeschlagen und zu einem nach Lokalanästhesie prinzipiell in-vivo einsetzbaren Verfahren entwickelt. Hier ist der Prüfkörper auf die rechtwinklig angeschliffene Spitze einer Nadel reduziert. Diese wird nach lotrechter Positionierung über dem Knochen, meist der leicht zugänglichen, anterioren Tibia, in das Gewebe gedrückt. Die bei einer Kraft von 10N erreichte Eindringtiefe dient als Referenzpunkt und Auslöser einer Feder, welche die aufgebrachte Kraft auf 40 N erhöht. Sowohl die bei 10 N erfasste Eindringtiefe als auch die bei einer Kraft von 40 N erreichte Tiefe wird automatisiert erfasst und auf die Werte eines Referenzmaterials bezogen.

Das Gerät gibt als Parameter den Bone Material Strength Index (BMSi) aus, welcher dem Verhältnis von Eindringtiefe in den Knochen zu Eindringtiefe in ein Referenzmaterial entspricht. Eine geringere Eindringtiefe mit entsprechend höherem BMSi ist Ausdruck einer größeren Widerstandsfähigkeit gegen die Entstehung und Ausbreitung von Mikrorissen (Abb. 7) als anatomische Grundlage für Frakturen (Diez-Perez et al. 2010). Ergebnisse der RMI und der Härteprüfverfahren nach Rockwell oder Vickers korrelieren miteinander (Ly et al. 2020).



*Abb. 7: (A) Rasterelektronenmikroskop (REM) - Aufnahme einer Mikro-indentation. Die vergrößerte REM-Aufnahme (B) zeigt die dabei entstandenen Mikrorisse. Modifiziert nach Diez-Perez et al. 2010.*

Unter dem Oberbegriff der RMI existiert neben dem Osteoprobe® mit dem Biodent® ein weiteres Messgerät, welches sich jedoch sowohl hinsichtlich des Messprinzips als auch den ausgegebenen Parametern vom Osteoprobe® unterscheidet. Der Biodent® wirkt wiederholt mit geringerer Kraft (2-10N) auf den Knochen ein und gibt als Parameter unter anderem die absolute Eindringtiefe aus (Allen et al. 2015). Messungen mit dem Osteoprobe® entsprechen eher einem einmalig einwirkenden Impuls, während die repetitive Krafteinwirkung mit dem Biodent® ermüdungsähnliche Belastung imitiert (Ovejero Crespo 2020).

Analog kann auch der Widerstand gegen das Eindrehen einer Schraube als Maß für die Knochenfestigkeit herangezogen werden (Bargel 2012; Schröder et al. 2013). Wenn zur Frakturversorgung Plattenosteosynthesen eingeschraubt werden, kann dieser Parameter intuitiv vom Operateur erfasst, aber in der Regel nicht quantifiziert werden. Die haptische Bewertung beim Einbringen von Knochenschrauben ist stark subjektiv und korreliert daher nicht zwingend mit der Knochenfestigkeit (Tulner et al. 2017). Die Bewertung der Stabilität von Knochen in Bezug auf die Verankerung von Osteosynthesematerial in Patienten mit reduzierter Knochenfestigkeit ist erschwert und Möglichkeiten zur intraoperativen Messung der Knochenfestigkeit begrenzt (Lee et al. 2022), obwohl sie für Entscheidungen über die Behandlung ein wichtiger Faktor sein kann (Spross et al. 2017).

Sensor-Schraubensysteme ermöglichen das Messen des aufgetragenen Drehmoments während des maschinellen Einschraubvorgangs. Das Drehmoment wird dabei über die Zeit kontinuierlich erfasst, weshalb zur weiteren Untersuchung und Korrelation ein spezifischer Datenpunkt festgelegt werden muss. Bislang wurden besonders das Anzugsdrehmoment (Stopping Torque) und das Drehmoment, ab welchem es zu einem Ausreißen von Schrauben kommt (Stripping Torque) untersucht (Aziz et al. 2014; Cleek et al. 2007; McAndrew et al. 2018; Tsuji et al. 2013). Das zum Durchschrauben der proximalen Kortikalisschicht benötigte maximale Drehmoment wurde bislang nicht separat betrachtet, kann aber als separater biomechanischer Knochenparameter genutzt und auf Korrelation mit weiteren biomechanischen Knochenparametern untersucht werden. Dies gilt insbesondere, da es bis auf die verwendete Schraube und Vorbohrung nicht durch externe Faktoren beeinflusst wird.

## 2 Ziel der Arbeit

Stabilität und Elastizität der Knochen werden durch die Mikroarchitektur der Knochen determiniert. Eine meist altersbedingte Abnahme dieser Eigenschaften kann daher das Risiko einer Fraktur erhöhen. Die Bestimmung der flächenbezogenen Knochendichte ( $a$ BMD) mit Hilfe der Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) erlaubt es, Veränderungen im Sinne einer Osteopenie oder Osteoporose zu erkennen und ermöglicht in Verbindung mit einer sorgfältigen klinischen Anamnese die Abschätzung des Frakturrisikos.

Die Messung der volumetrischen Knochendichte ( $v$ BMD) mit der peripheren, quantitativen Computertomographie (pQCT) erlaubt eine separate Betrachtung der kortikalen und totalen Knochendichte. Vor wenigen Jahren wurde die RMI als ein in-vivo anwendbares Verfahren zur Abschätzung der Knochenfestigkeit vorgestellt. Hier wird – ähnlich der Bestimmung der Vickers-Härte – der Widerstand der Knochenoberfläche gegenüber einem standardisierten Eindruck mit einer Messspitze relativ zu einem Referenzmaterial ermittelt und das Ergebnis als „Bone Material Strength Index (BMSI)“ ausgegeben. Die Ergebnisse der RMI ermöglichen es zwar, das Zusammenspiel zwischen organischer und anorganischer Matrix im Knochengewebe zu quantifizieren, allerdings ist nicht bekannt, mit welchen Eigenschaften des Knochengewebes sie vorrangig korrelieren. Die Kraft, die für die Verankerung von Osteosynthese-Material im Knochen aufzubringen ist, kann mit einem instrumentierten Schraubendreher gemessen werden und steht mit großer Wahrscheinlichkeit in Relation zu den biomechanischen Eigenschaften des Knochens.

Allen Verfahren zur Bestimmung der Knochenfestigkeit ist gemein, dass aus den an einer anatomischen Lokalisation gemessenen Eigenschaften auf das gesamte Skelett geschlossen wird. Daher war es das Ziel dieser Studie, an Körperspendern zu untersuchen, ob die an Radius und Tibia mit verschiedenen Verfahren erhobenen Daten zur Knochenfestigkeit miteinander korrelieren. Weiterhin sollte geprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen Ergebnissen der Messung mit dem in der Klinik etablierten pQCT und den Ergebnissen der RMI bzw. dem für das Einbringen von Osteosyntheseschrauben erforderlichem Drehmoment besteht.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Studiendesign und Probengewinnung

Im Rahmen einer experimentellen Querschnittstudie an Körperspendern wurden die Eigenschaften beider distalen Radii und medialen Tibiae mit Hilfe materialwissenschaftlicher Methoden post mortem analysiert. Die Körperspender genügten den in Tab. 1 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien, waren ohne Fixierung für max. 3 Tage bei 4-6°C gelagert und wurden durch die im Institut für Anatomie der Universitätsmedizin Rostock (Direktor: Prof. Dr. Dr. M. Kipp) etablierte Biobank (Geschäftszeichen der Ethikkommission A 2021-0006) zur Verfügung gestellt.

*Tabelle 1: Übersicht über die Ein – und Ausschlusskriterien der Körperspender*

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Mindestalter 55 Jahre	Schwere infektiöse Erkrankungen
Natürliche Todesursache	Größere Amputationen
	Frische Operationswunden
	Vorangegangene Obduktion
	Vorangegangene Organspende
	Mehr als 48 Stunden zwischen Todeszeitpunkt und möglicher Überführung zum Institut für Anatomie

### 3.1.1 Materialien und Geräte

Alle Präparationen erfolgten mit chirurgischen Pinzetten und Einmalskalpellen. Für die Bestimmung des BMSi durch die RMI wurde mit dem Gerät „Osteoprobe®“ (Active Life Technologies, Santa Barbara, CA, USA), dem proprietären Referenzmaterial und den zugehörigen sterilen Spitzen gearbeitet. Zur Bestimmung des Eindrehmomentes an Radius und Tibia wurden selbstschneidende Kortikalis-Schrauben (Typ A-5700.08-34, eingängiges Gewinde mit Steigung 0,9 mm, Gewindedurchmesser 2,5 mm) eines winkelstabilen palmaren Platten-Schraubensystems (APTUS® Wrist 2.5) durch die Firma Medartis (Basel, Schweiz) bereitgestellt. Die für das Eindrehen der Schrauben aufgewandten Momente wurden mit dem Sensor-Schraubensystem g-TD HQ200-xu (Firma n-gineric, Villingen-Schwenningen, Deutschland) in der zugehörigen Software registriert (n-quirer TD, V2.07.02d). Die Bestimmung der volumetrischen Knochendichte erfolgte mit dem Computertomographen XCT-3000 (Stratec Medizintechnik GmbH, Pforzheim, Deutschland). Die Fotodokumentation erfolgte mit einer Spiegelreflexkamera (Canon EOS 600D, Objektiv Tamron AF SP 28-75 mm F2.8), das Programm GIMP (Version 2.10.32) wurde für die Bearbeitung von Fotos und dem Erstellen von Schemazeichnungen verwendet. Alle verwendeten Geräte wurden gemäß Herstellerangaben regelmäßig kalibriert und im Rahmen der Qualitätssicherung getestet.

### 3.1.2 Studienuntersuchungen

Der Ablauf der Studienuntersuchung je Körperspender ist in Abb. 8 schematisch dargestellt.

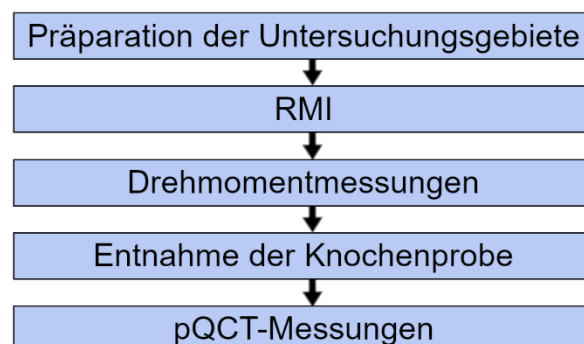
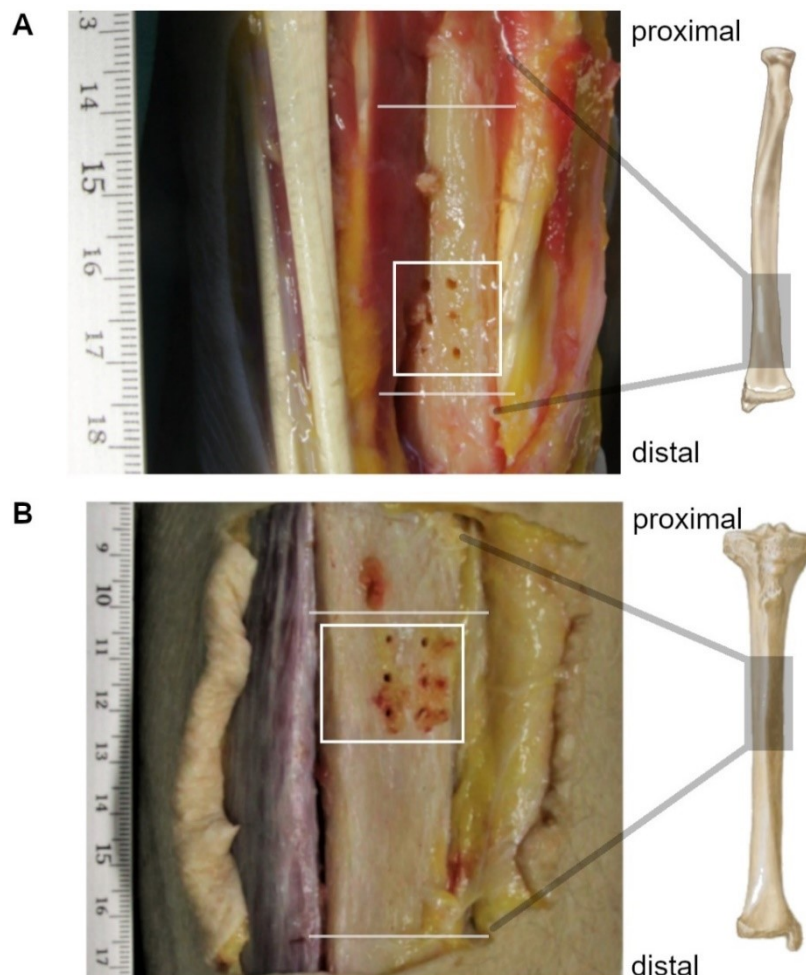


Abb. 8: Schematische Darstellung der Datenerhebung je Körperspender.

### 3.2.1 Präparation von distalem Radius und medialer Tibia

Die zu untersuchende Extremität wurde flach und auf festem Untergrund gelagert. Nach Hautschnitt (ca. 10 cm Länge) entlang der Sehne des M. flexor carpi radialis wurde zwischen M. flexor carpi radialis und Vasa radiales bis auf den M. pronator quadratus präpariert. Dieser wurde in Längsrichtung durchtrennt. Die Hautschnitte wurden nach radial und ulnar erweitert, um einen sicheren Zugang zum Untersuchungsgebiet für die Bestimmung des BMSi, des Schraubeneindrehmomentes sowie für die Knochenentnahme zu gewährleisten (Abb. 9).



*Abb. 9: Freipräpariertes Untersuchungsgebiet des Radius (A) und der Tibia (B). Das Areal für die BMSi- und Drehmomentmessungen ist eingezeichnet (weißer Kasten), die Bohrlöcher sind gut zu erkennen. Entlang der weißen Linien wurde der Knochen zur Probenentnahme durchsägt.*

Analog wurde am medialen, anterioren Unterschenkel nach Hautschnitt über der Margo anterior der Tibia (ca. 10 cm Länge) bis zum Knochenkontakt vorpräpariert. Der Hautschnitt wurde proximal sowie distal nach medial bis zur Margo medialis der Tibia und nach lateral bis zum lateralen Rand des M. tibialis anterior erweitert, um auch hier eine sichere Bestimmung von BMSi und Schraubeneindrehmomenten zu ermöglichen und das Material für die Untersuchung im pQCT zu entnehmen.

### **3.2.2 Durchführung der Referenzpunkt-Mikroindentation**

Pro untersuchte Extremität wurde mit dem Handstück eine sterile Metallspitze aufgenommen, lotrecht auf die Knochenoberfläche aufgesetzt und über das Handstück mit zunehmender Kraft in den Knochen gedrückt. Sobald auf die Spitze eine Kraft von 10N wirkt, löst der Indentationsmechanismus automatisch aus, die Messspitze wird mit einer maximalen Kraft von 40N in den Knochen gedrückt und die Eindringtiefe der Messspitze wird automatisch von der proprietären Software registriert. Dieser Vorgang wurde mit jeweils um etwa 2mm versetzten Messpunkten 9-mal wiederholt, so dass pro Extremität 10 Messwerte registriert wurden. Bei unzureichender Qualität der Daten wurden durch die gerätespezifische Software weitere Messungen angefordert. Sobald 10 von der Software als valide akzeptierte Messungen am Knochen erfolgt waren, wurden mit der gleichen Messspitze 10 weitere Messungen an einem proprietären Referenzmaterial vorgenommen. Die Kalkulation des BMSi beruht auf diesen mit einer Spitze vorgenommenen Messungen an Knochen und Referenzmaterial und wird automatisiert durch die Software des Gerätes vorgenommen, wobei der BMSi entsprechend folgender Gleichung errechnet wird:

$$BMSi = 100 * \frac{\text{Mittlere Eindringtiefe Referenzmaterial}}{\text{Mittlere Eindringtiefe Knochen}}$$

Für jeden Körperspender wurden die Ergebnisse der RMI beider Radii und Tibiae ermittelt und für die weitere Auswertung zwischen linker und rechter Extremität jeweils für Radius und Tibia gemittelt.

### **3.2.3 Messung des Schraubeneindrehmoments**

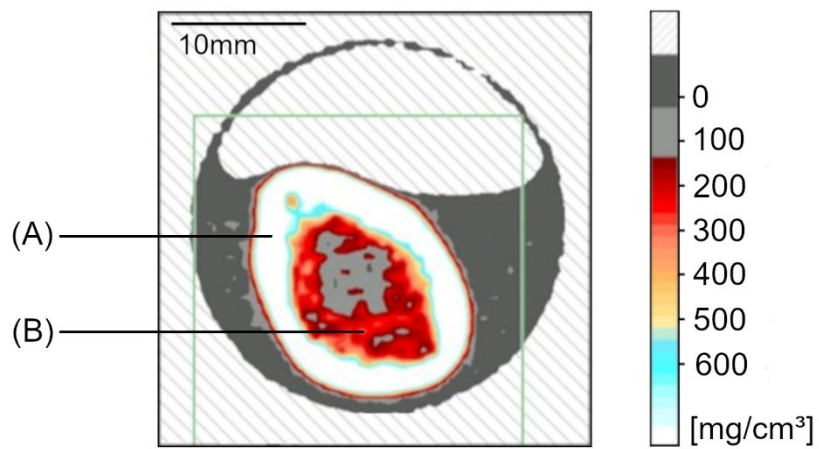
Bei jedem Körperspender wurde das Schraubeneindrehmoment pro Extremität sechs Mal bestimmt. Zunächst wurden mit Hilfe einer Führungsbuchse und einem 2mm Bohrer bikortikale Bohrungen lotrecht zur Knochenoberfläche vorgenommen. Der Abstand zwischen den Bohrlöchern betrug 5-10 mm, und jeweils drei Bohrungen lagen in einer Reihe (Abb. 9). Die Tiefe des Bohrloches wurde gemessen, die dazu passende Schraube gewählt und mit dem motorisierten Schraubendreher eingebracht, wobei kontinuierlich das dabei aufgewendete Drehmoment durch die proprietäre Software erfasst wurde. Der Schraubvorgang wurde bei Kontakt zwischen Schraubenkopf und proximaler Kortikalis manuell beendet.

### **3.2.4 Untersuchung im pQCT**

Zur Bestimmung der volumetrischen Knochendichte mit Hilfe der quantitativen Computertomographie wurden Radius und Tibia distal und proximal der für die Bestimmung von Eindrehmoment und RMI untersuchten Abschnitte mit einer Oszillationssäge durchtrennt, die Knochenprobe entnommen und bis zur weiteren Analyse bei 4°C in 70%igem Ethanol gelagert.

Die Knochenproben verblieben während der Untersuchung im Kunststoffgefäß. Nach Positionierung im Probenhalter auf dem Untersuchungstisch wurde der Rand des Untersuchungsgebiets mithilfe der Lasermarkierung des pQCT-Gerätes in der Mitte der Gantry positioniert. Das Untersuchungsgebiet befand sich direkt proximal (Radius) bzw. distal (Tibia) der zuvor durchgeführten Drehmomentmessungen. Je Probe wurden fünf transversale Schnittbilder über einem Abschnitt von 4 cm Länge in gleichmäßigem Abstand erfasst. Die Bilder wurden mit einer Voxelgröße von 0,5mm bei einer Scangeschwindigkeit von 20mm/s aufgenommen.

Die Analyse der Schnittbilder (Abb. 10) erfolgte automatisiert innerhalb der Software des XCT-3000 (Version 6.2). Dabei wurden die Parameter „allgemeine Knochendichte“ (Tot. vBMD), „kortikale Knochendichte“ (Kort. vBMD) sowie „Kortikalisdicke“ erfasst.



*Abb. 10: Bestimmung der Knochendichte in Kortikalis (A) und Spongiosa (B) an einem pQCT-Schnittbild des Radius.*

*Die Region of Interest (grünes Quadrat) wird durch die gerätespezifische Software automatisch erkannt. Die Grenzen von Kortikalis und Spongiosa werden von der Software markiert und die Knochendichte in diesen Arealen bestimmt. Der Knochen ist in einem mit Ethanol gefüllten Probengefäß gelagert, im oberen Bildabschnitt zeigt sich eine Luftblase.*

### **3.3 Auswertung der Daten und statistische Analyse**

Während die Ergebnisse der RMI und der pQCT direkt aus der jeweiligen Gerätesoftware für die Auswertung übernommen werden konnten, mussten die durch die zugehörige Software (n-quirer TD, V2.07.02d) registrierten Daten zum Drehmoment gesondert aufbereitet werden.

#### **3.3.1 Analyse der Drehmomentdaten**

Die Datensätze der Drehmomentmessungen wurden in Matlab (Version R2021b, Update 1, The Mathworks, Inc., Natick, MA, USA) eingelesen und die Änderung des Drehmoments in Relation zum Eindrehwinkel graphisch dargestellt. Messungen, bei denen die zu erwartenden Maxima bei Durchschraubung der ersten (proximalen) und zweiten Kortikalis nicht erkennbar waren, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Ein typischer Kurvenverlauf ist in Abb. 11 wiedergegeben. Unter der Annahme, dass sowohl der Widerstand gegenüber dem Einschraubvorgang als auch die Dicke der Kortikalis den Kurvenverlauf determinieren, lassen sich beide Größen durch die Anstiegssteilheit zwischen dem ersten „Fassen“ der Schraube und dem Durchschrauben der proximalen Kortikalis (entsprechend dem ersten lokalen Maximum) zusammenfassen. Während das erste Maximum ( $Max_1$ ) im Allgemeinen gut zu erkennen ist, wurde für die Bestimmung der Koordinaten des Startpunktes (S) ein Schwellenwert von 20 mNm festgelegt. Das durch die Eindrehwinkel zwischen diesen beiden Punkten (S:  $(x_1, 20 \text{ mNm})$ ,  $Max_1: (x_{max}, y_{max})$ ) definierte Intervall wurde in 5 gleiche Abschnitte zerlegt und in den mittleren drei Intervallen der Kurvenverlauf durch ein Polynom 1. Grades in einem iterativen Verfahren angepasst (Matlab Version R2021b, Funktion "polyfit"). Die Steigung dieser Geraden wurde in die weitere Auswertung übernommen.

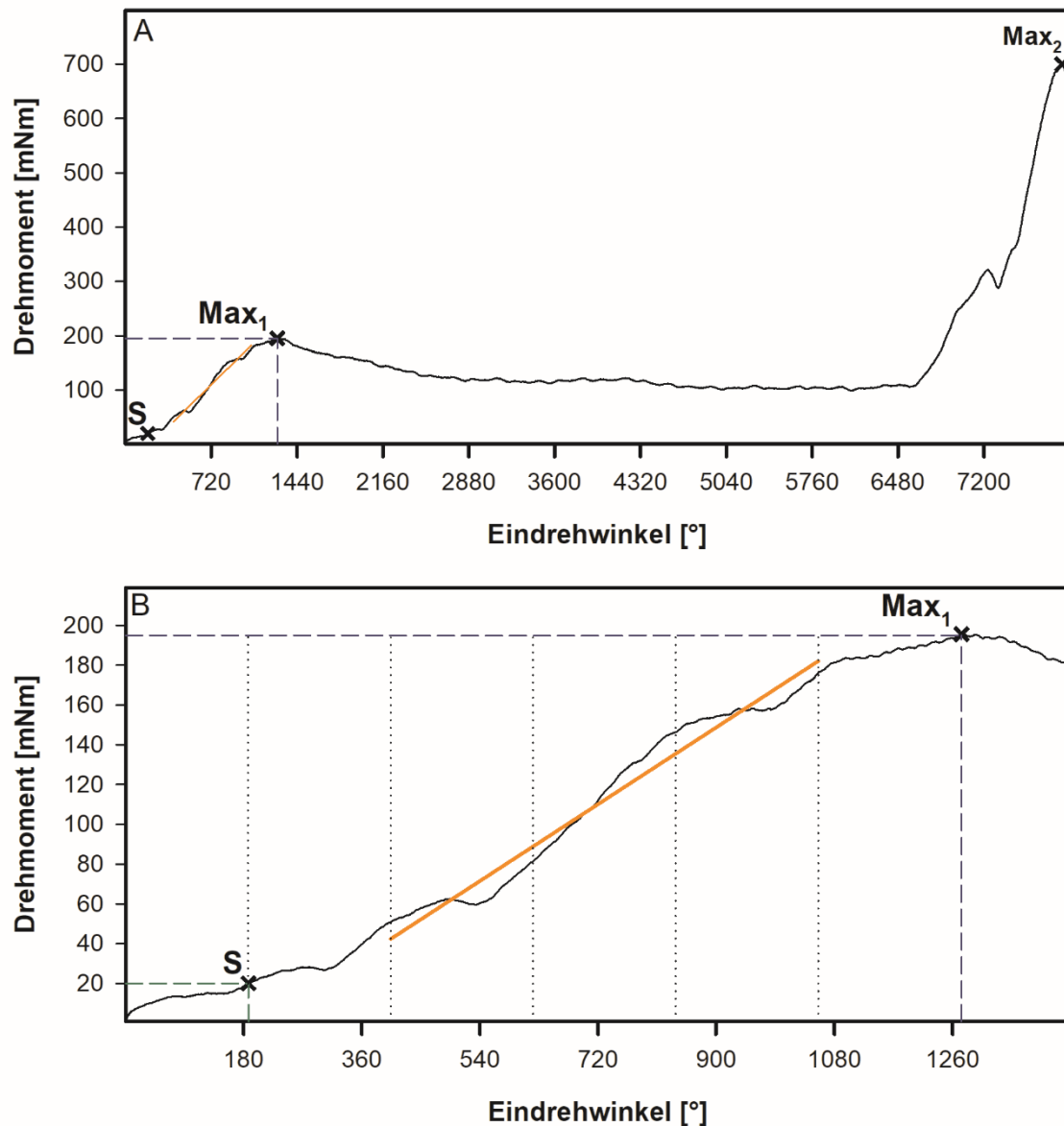


Abb. 11: Änderung des Drehmoments in Relation zum Eindrehwinkel.

A) Die maximalen Drehmomente bei Durchschrauben der proximalen (Max<sub>1</sub>) und distalen (Max<sub>2</sub>) Kortikalis mit manuellem Abbruch des Einschraubvorgangs.

B) Der untere Grenzwert des Intervalls für die Berechnung der Steigung bis zu Max<sub>1</sub> wird durch den Punkt, bei dem das Drehmoment den Schwellwert von 20mNm am Startpunkt (S) überschreitet, definiert. Das durch die Abszissen der Punkte S und Max<sub>1</sub> definierte Intervall wurde in 5 identische Bereiche zerlegt und in den mittleren drei Intervallen wird der Kurvenverlauf durch ein Polynom 1. Grades angepasst.

### **3.3.2 Statistische Auswertung**

Alle Daten wurden für die statistische Auswertung in SPSS (Version 28, IBM Corp., Armonk, NY, USA) eingelesen, für graphische Darstellungen wurde SigmaPlot (Version 14.5, Inpixon, Palo Alto, CA, USA) verwendet.

Bei einer geringen Probandenzahl sind einfach bestimmte Größen als Median und Bereich (Min-Max) angegeben. Sofern Mehrfachmessungen an einer Extremität möglich waren, wurde die Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft und die Daten entsprechend dem Ergebnis als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (normalverteilte Daten) bzw. Median und Bereich angegeben. Die mit den verschiedenen Methoden erhobenen Befunde wurden für die rechte und linke Seite einer Extremität gemittelt.

Die methodenspezifischen Ergebnisse wurden mit dem gepaarten Wilcoxon-Test auf Unterschiede zwischen Radius und Tibia überprüft.

Um Zusammenhänge zwischen den Kenngrößen der Knochenqualität zu erfassen, wurde die Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Alle Tests waren zweiseitig und das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

## 4 Ergebnisse

Zwischen Oktober 2021 und Januar 2022 konnten Messungen an 11 Körperspendern durchgeführt werden.

### 4.1.1 Anthropometrische Daten

Die anthropometrischen Daten der Körperspender sind in Tabelle 2 dargestellt. Spender 11 konnte bei ausgeprägter Adipositas nicht gewogen werden.

*Tabelle 2: Anthropometrische Daten der Körperspender (6m/5w)*

<b>Spender-ID</b>	<b>Alter (Jahre)</b>	<b>Gewicht (kg)</b>	<b>Größe (m)</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>
1 (w)	83	92,3	1,69	32,3
2 (m)	84	60,4	1,68	21,4
3 (w)	82	48,9	1,6	19,1
4 (m)	76	75,3	1,74	24,9
5 (w)	78	86,9	1,65	31,9
6 (m)	81	64,7	1,64	24,1
7 (w)	82	52,6	1,6	20,5
8 (m)	89	56,4	1,62	21,5
9 (w)	74	50,2	1,63	18,9
10 (m)	83	72,6	1,78	22,9
11 (m)	84	-	1,72	-
<b>MW ± SD</b>	<b>81,5 ± 4,0</b>	<b>66,0 ± 14,5</b>	<b>1,67 ± 0,06</b>	<b>23,8 ± 4,6</b>

#### 4.1.2 Ergebnisse der Referenzpunkt-Mikroindentation

Die Ergebnisse der RMI-Messung finden sich in Tabelle 3. Die am rechten und linken Radius gemessenen BMSi-Werte weichen um maximal 8,2% (ohne Berücksichtigung der bei Spender 8 erhobenen Werte um maximal 3,6%), die an den Tibiae erhobenen Werte aller Spender um maximal 5,5% voneinander ab. Die weitere Auswertung beruht auf den jeweils für Radius bzw. Tibia gemittelten Werten. Die an Radius und Tibia gemessenen BMSi unterschieden sich signifikant ( $Z = -2,13$ ;  $p < 0,05$ ) und korrelieren nicht miteinander. Dieser Befund behält auch dann seine Gültigkeit, wenn die Daten von Spender 8 von der Analyse ausgeschlossen werden.

Tabelle 3: Gemessener BMSi pro Extremität und Körperspender.

Spender-ID	BMSi Radius [%]			BMSi Tibia [%]		
	Links	Rechts	MW	Links	Rechts	MW
1 (w)	83,1	79,7	81,4	83,1	80,2	81,7
2 (m)	87,4	86,2	86,8	78,4	83,8	81,1
3 (w)	79,2	80,0	79,6	94,1	90,8	92,5
4 (m)	86,2	81,2	83,7	85,0	85,3	85,2
5 (w)	87,8	87,2	87,5	94,7	93,7	94,2
6 (m)	77,5	72,0	74,8	94,6	93,6	94,1
7 (w)	82,1	87,5	84,8	85,4	95,4	90,4
8 (m)	77,1	90,9	84,0	85,1	89,0	87,1
9 (w)	73,3	76,9	75,1	81,4	84,4	82,9
10 (m)	88,5	85,3	86,9	82,6	87,9	85,3
11 (m)	80,8	81,4	81,1	88,1	87,7	87,9
<b>Md</b> (Min-Max)			<b>83,7</b> (74,8-87,5)			<b>87,1</b> (81,1-94,2)

### 4.1.3 Ergebnisse der Drehmoment-Messungen

Pro Spender lagen die Daten von jeweils 6 Drehmomentmessungen pro Radius und Tibia, also in Summe 264 Datensätze, vor. 19 dieser Datensätze mussten von der Auswertung ausgeschlossen werden, da sie die Qualitätsanforderungen (ein klar zu erkennender, zweigipfliger Kurvenverlauf entsprechend der Durchschraubung beider Kortikalisschichten) nicht erfüllten. Pro Spender und Extremität wurde das gemittelte maximale Drehmoment für das Durchschrauben der proximalen Kortikalis und die zugehörige Steigung ermittelt (Tabelle 4).

*Tabelle 4: Maximales Drehmoment ( $Mw \pm Sd$ ) und die Steigung zwischen unterem Grenzwert und erstem Maximum des Drehmoments für Radius und Tibia.*

Spender-ID	Maximales Drehmoment [mNm]		Steigung Drehmoment [mNm/°]	
	Radius	Tibia	Radius	Tibia
1 (w)	106,7 ± 36,8	253,2 ± 35,9	0,25 ± 0,21	0,20 ± 0,06
2 (m)	162,8 ± 13,5	371,7 ± 51,5	0,20 ± 0,07	0,38 ± 0,10
3 (w)	133,2 ± 28,3	187,2 ± 15,7	0,20 ± 0,10	0,16 ± 0,03
4 (m)	153,4 ± 32,2	268,2 ± 40,1	0,23 ± 0,12	0,20 ± 0,05
5 (w)	189,8 ± 32,6	321,1 ± 59,5	0,33 ± 0,13	0,26 ± 0,13
6 (m)	146,5 ± 52,1	201,8 ± 42,6	0,22 ± 0,12	0,23 ± 0,08
7 (w)	89,2 ± 24,0	189,1 ± 35,7	0,24 ± 0,17	0,18 ± 0,09
8 (m)	153,6 ± 29,5	223,6 ± 26,8	0,23 ± 0,08	0,18 ± 0,02
9 (w)	151,4 ± 39,9	173,4 ± 18,2	0,18 ± 0,12	0,20 ± 0,04
10 (m)	190,7 ± 28,9	334,0 ± 21,7	0,16 ± 0,11	0,15 ± 0,02
11 (m)	97,3 ± 27,5	178,2 ± 23,1	0,21 ± 0,12	0,18 ± 0,06
<b>Md</b> (Min-Max)	<b>151,4</b> (89,2-190,7)	<b>223,6</b> (173,4-371,7)	<b>0,2</b> (0,16-0,33)	<b>0,2</b> (0,16-0,38)

Während das maximale Drehmoment an Radius und Tibia stark variiert und sich signifikant unterscheidet ( $Z = -2,93$ ;  $p < 0,05$ ), ist die Steigung des Drehmoments an beiden Lokalisationen nahezu identisch. Die Ergebnisse an Radius und Tibia für maximales Drehmoment (Abb. 12 A) und Steigung des Drehmoments (Abb. 12 B) korrelieren.

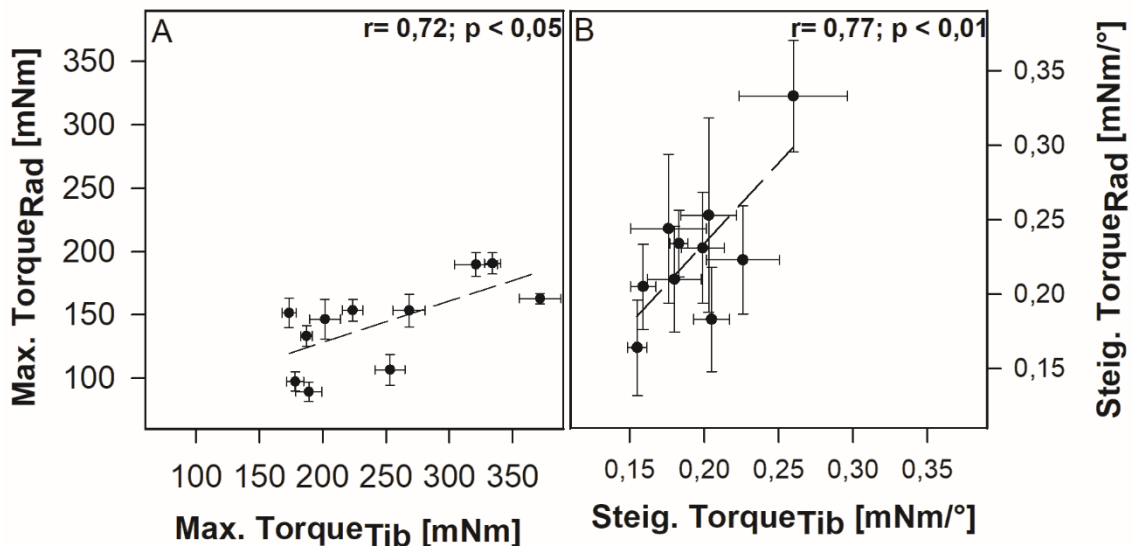


Abb. 12: Darstellung des Zusammenhangs zwischen den Messergebnissen an Radius und Tibia für das maximale Drehmoment (A) und die ermittelte Steigung des Drehmoments (B) von Radius und Tibia der Körperspender.

#### 4.1.4 Ergebnisse der pQCT-Messung

Pro Spender lagen die Daten von jeweils 5 pQCT-Messungen pro Radius und Tibia vor. Die von Spender 01 gewonnene Knochenprobe war für die Auswertung im pQCT aufgrund der Geometrie ungeeignet. Pro Spender und Extremität gingen die gemittelte totale und kortikale Knochendichte in die Auswertung ein (Tabelle 5).

Weder die kortikalen noch die totalen Knochendichten an Radius und Tibia unterschieden sich signifikant, die ermittelten Werte für  $vBMD_{kort}$  bzw.  $vBMD_{total}$  korrelieren allerdings (Abb. 13).

Tabelle 5: Mittelwerte der kortikalen und totalen Knochendichte (vBMD) für Radius und Tibia aller Körperspender.

Spender-ID	Kortikale Knochendichte [mg/cm <sup>3</sup> ]		Totale Knochendichte [mg/cm <sup>3</sup> ]	
	Radius	Tibia	Radius	Tibia
1 (w)	n.a.*	n.a.	n.a.	n.a.
2 (m)	1.152,5	1.119,5	724,5	740,5
3 (w)	1.122,0	1.122,7	656,8	734,1
4 (m)	1.146,4	1.158,7	731,2	781,0
5 (w)	1.175,0	1.174,8	620,6	812,6
6 (m)	1.042,5	1.080,9	461,4	539,0
7 (w)	1.143,5	1.106,5	657,1	594,3
8 (m)	1.176,6	1.143,9	712,3	698,5
9 (w)	1.138,2	1.098,6	687,3	646,9
10 (m)	1.139,8	1.128,2	739,6	836,1
11 (m)	1.085,8	1.097,1	512,7	548,5
<b>Md</b>	<b>1137,5</b>	<b>1121,1</b>	<b>663,0</b>	<b>717,7</b>
(Min-Max)	(1042,5-1176,6)	(1080,9-1174,8)	(461,4-740,5)	(539,0-836,1)

\*nicht auswertbar

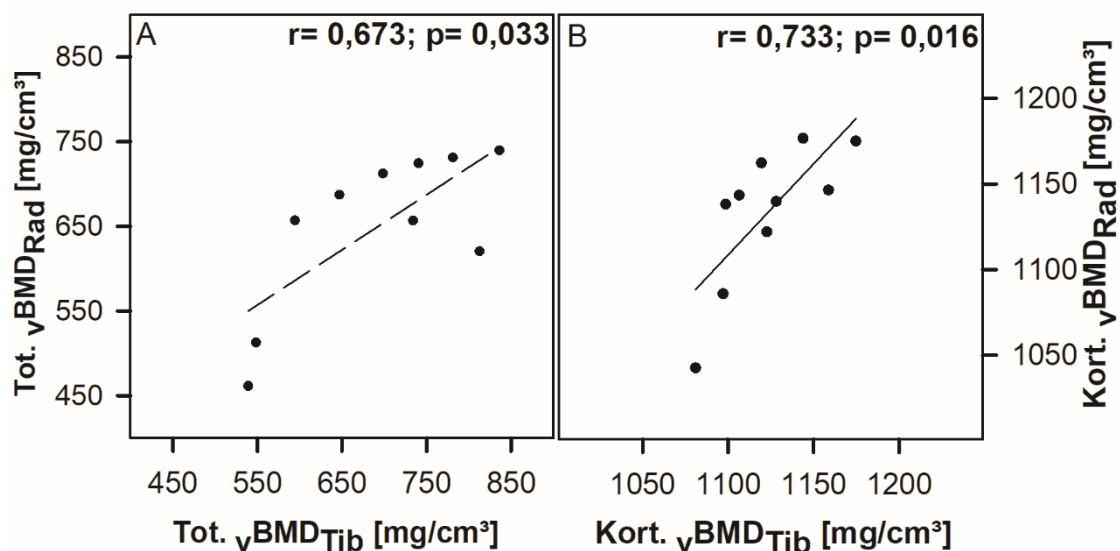


Abb.13: Zusammenhänge zwischen der an Radius und Tibia gemessenen totalen (A) sowie kortikalen (B) Knochendichte.

## 4.2 Zusammenhänge zwischen den mit unterschiedlichen Methoden erhobenen Kenngrößen des Knochens

### 4.2.1 Zusammenhänge zwischen BMSi und Drehmoment

Am Radius zeigt sich eine gute Korrelation zwischen dem BMSi und dem maximalen Drehmoment, während weder an Radius noch an der Tibia ein Zusammenhang zwischen dem BMSi und der Steigung des Drehmoments zu erkennen ist.

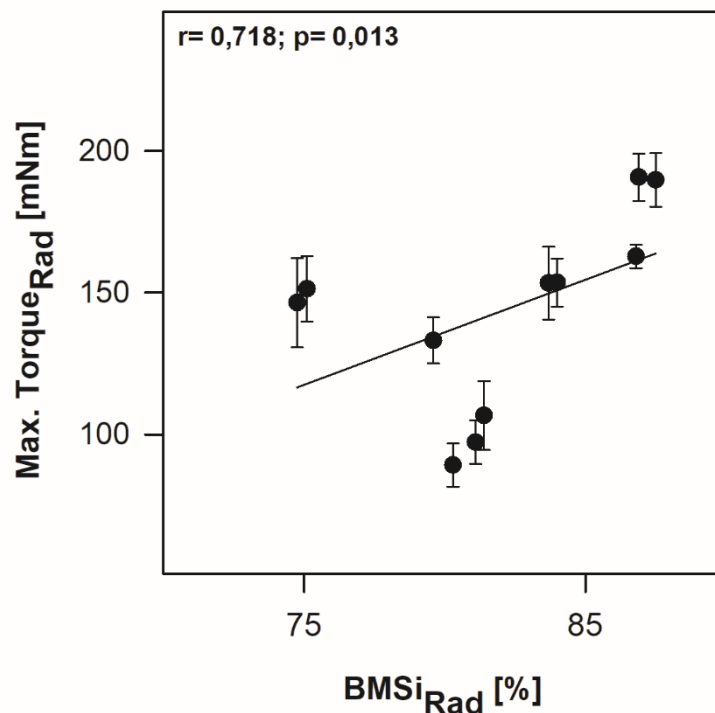


Abb. 14: Zusammenhang zwischen dem BMSi und dem maximalen Drehmoment am Radius.

#### 4.2.2 Zusammenhang zwischen BMSi und pQCT

Während am Radius der BMSi sowohl mit der kortikalen (Abb. 15 A) als auch mit der totalen (Abb. 15 B) Knochendichte korreliert, finden sich diese Zusammenhänge an der Tibia nicht.

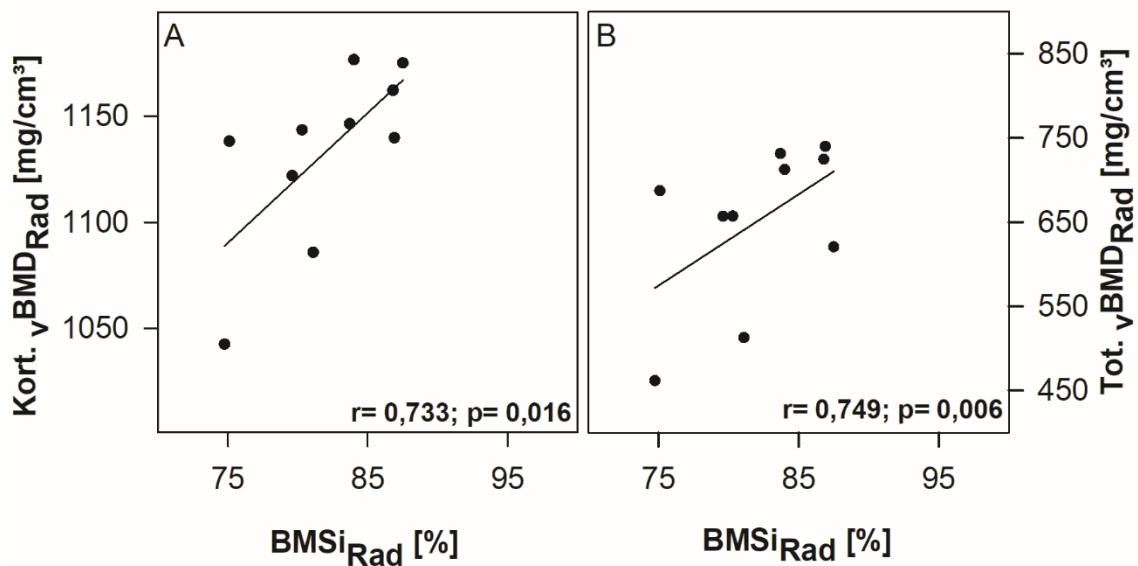


Abb. 15: Zusammenhang zwischen dem BMSi und der kortikalen Knochendichte (A) und totalen Knochendichte (B) am Radius.

#### 4.2.3 Zusammenhang zwischen Drehmoment und pQCT

Am Radius war kein Zusammenhang zwischen Drehmoment und Knochendichte festzustellen. An der Tibia zeigte sich ein Zusammenhang zwischen totaler Knochendichte und maximalem Drehmoment ( $r = 0,71$ ;  $p > 0,05$ ), nicht aber zwischen kortikaler Knochendichte und maximalem Drehmoment.

## 5 Diskussion

Anlass für diese Arbeit war die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen dem mit der Referenzpunkt-Mikroindentation ermittelten Bone Material Strength Index und der mit Hilfe der peripheren quantitativen Computertomographie gemessenen volumetrischen Knochendichte sowie dem zum Einbringen von Kortikalisschrauben erforderlichen Drehmoment besteht. Zudem wurde untersucht, inwieweit mit den drei genannten Untersuchungsmethoden erfasste Knocheneigenschaften am Radius mit den Ergebnissen an der Tibia korrelieren. Die anteriore mediale Tibia ist leicht zugänglich und wird regelhaft für die RMI genutzt, während der distale Radius besonders im höheren Alter als Prädilektionsstelle für Frakturen bei Osteoporose-Patienten gilt.

Entgegen der Erwartung konnte kein Zusammenhang zwischen dem an Radius und Tibia gemessenen BMSi nachgewiesen werden. Gleiches gilt auch für die an Radius und Tibia ermittelte Steigung des Drehmoments.

Am Radius korrelierte der BMSi sowohl mit dem maximalen Drehmoment als auch mit der volumetrischen Knochendichte. Zwischen den Drehmoment-Parametern und kortikaler sowie totaler Knochendichte zeigte sich hingegen kein Zusammenhang. An der Tibia korrelierte der BMSi wiederum mit keinem der anderen Parameter, während sich ein Zusammenhang zwischen maximalem Drehmoment und totaler Knochendichte zeigte.

### 5.1 Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen identischer Messverfahren in unterschiedlichen Körperregionen

Die fehlende Korrelation zwischen dem am distalen Radius und an medialer Tibia gemessenem BMSi ist bemerkenswert, da einerseits RMI-Messungen mit dem Osteoprobe® standardmäßig nur an der medialen anterioren Tibia durchgeführt werden sollen und andererseits diese Befunde Rückschlüssen auf das gesamte Skelett ermöglichen sollten (Diez-Perez et al. 2016).

Insbesondere die distale Radiusfraktur gilt für Personen ab 50 Jahren als Indikatorfraktur einer Osteoporose (Barrett-Connor et al. 2008; Oyen et al. 2011; Tulipan et al. 2015). Um über die Untersuchung an einer anatomischen Lokalisation das Frakturrisiko an anderer Stelle zuverlässig vorhersagen zu

können, müssen die an diesen Orten erhobenen Parameter miteinander korrelieren. Die mechanischen Eigenschaften der Knochen unterscheiden sich zwischen verschiedenen Körperregionen, da der Knochenumbau in Abhängigkeit von der mechanischen Belastung erfolgt (Abrahamsen et al. 1997; Amling et al. 1996; Eckstein et al. 2002; Eckstein et al. 2007; Hildebrand et al. 1999). Das Problem der fehlenden Übertragbarkeit von Eigenschaften auf unterschiedliche Körperregionen beschränkt sich somit nicht auf die RMI, sondern stellt ein grundlegendes Problem bei der Erfassung von Knocheneigenschaften dar. Bei der Bestimmung der Knochendichte mit der Dual-Röntgen-Absorptiometrie oder dem (p)QCT wird der Knochen am Untersuchungsort jedoch im Gesamtdurchschnitt erfasst, während bei der RMI 10 subperiostale Messpunkte mit nur wenigen Millimetern Durchmesser für die Berechnung des BMSi herangezogen werden, sodass der BMSi im Gegensatz zur Knochendichte durch die lokale Heterogenität des Knochengewebes beeinflusst werden kann (Coutts et al. 2015).

Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen sowohl kortikaler als auch totaler Knochendichte an Radius und Tibia. Diese Ergebnisse decken sich mit jenen weiterer pQCT-Untersuchungen an Radius und Tibia (Groll et al. 1999) sowie an Radius, Femur und Lendenwirbelsäule (Augat et al. 1996).

Das maximale Drehmoment beim Durchschrauben der ersten Kortikalisschicht wurde bislang nicht separat untersucht. Bisherige Arbeiten zielten auf das Ermitteln eines für die Stabilität der Osteosynthesen optimalen Eindrehmoments. Dabei stand dabei das Erfassen des Anzugdrehmoments (Stopping Torque) und des Drehmoments, ab welchem es zu einem Ausreißen von Schrauben kommt (Stripping Torque), im Fokus (Aziz et al. 2014; Cleek et al. 2007; McAndrew et al. 2018; Tsuji et al. 2013). Die Höhe des Anzugdrehmoments ist abhängig von der subjektiven, haptischen Wahrnehmung des Operateurs, während das für das Durchschrauben der ersten Kortikalisschicht notwendige Drehmoment eine objektive Größe ist. Diese Arbeit konnte trotz unterschiedlicher Dicke von Radius und Tibia einen solchen Zusammenhang zwischen den gemessenen maximalen Drehmomenten an beiden Lokalisationen nachweisen. Dieser Befund spricht dafür, dass in beiden Regionen ähnliche Knocheneigenschaften das maximale Drehmoment bestimmen.

## **5.2 Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen unterschiedlicher Messverfahren in einer Körperregion**

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass zwischen dem BMSi und der kortikalen Knochendichte am distalen Radius ein Zusammenhang besteht. Am distalen Radius wurde der BMSi bislang nur intraoperativ an 22 Patienten mit distaler Radiusfraktur bestimmt. Dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen Patienten mit einer Radiusfraktur als Folge eines Hoch- bzw. Niedrig-rasanztraumas (Lee et al. 2022). Eine Korrelation zwischen mit der am distalen Radius gemessenen kortikalen Knochendichte und dem an der medialen Tibia bestimmten BMSi konnte bei 376 männlichen Patienten nachgewiesen werden (Holloway-Kew et al. 2022).

Weiterhin konnte ein Zusammenhang zwischen BMSi und maximalem Drehmoment am distalen Radius gezeigt werden. Bislang wurde nur eine Korrelation zwischen mit dem BioDent® erfassten Knocheneigenschaften und dem Stripping Torque am Femur aufgezeigt (McAndrew et al. 2018). Da das für das Einschrauben selbstschneidender Schrauben benötigte Eindrehmoment unter anderem von der Härte des Knochengewebes abhängt (Bargel 2012; Schröder et al. 2013), war ein Zusammenhang erwartbar. An der Tibia konnte dieser Zusammenhang nicht nachgewiesen werden. Möglicherweise ist dafür der mit Kortikalis- bzw. Gesamtknochendicke zunehmende Reibungswiderstand zwischen Knochen und Schraubengewinde ursächlich. Das benötigte Drehmoment wird immer weniger durch die von der Härte des Knochengewebes abhängige Schneidarbeit determiniert.

Zudem können mit dem Osteoprobe® nur Eigenschaften des subperiostal liegenden Knochengewebes erfasst werden. Eine Untersuchung an 12 Probanden mit unterschiedlichen Skeletterkrankungen konnte einen Zusammenhang zwischen dem BMSi an der Tibia und dem lokalem Knochenmineralgehalt, der Nanoporosität sowie der intermolekularen Vernetzung von Kollagen (Kollagen-Cross-Linking) 5 µm subperiostal in Knochenbiopsien des Beckenkamms nachweisen. Messungen des Mineralgehalts des gesamten Knochengewebes sollten daher um Messungen aus der subperiostalen Region in Bezug auf die Ergebnisse der RMI ergänzt werden. Diese entsprechen besser der durch das Osteoprobe® untersuchten Region (Rokidi et al. 2020). Mit zunehmender Knochendicke nimmt der relative Anteil des durch das Osteoprobe® durchdrungenen Gewebes ab.

An der Tibia war kein Zusammenhang zwischen dem BMSi und kortikaler oder totaler Knochendichte festzustellen, was sich mit den Ergebnissen der Arbeit von Holloway-Kew (Holloway-Kew et al. 2022) für die Messung bei 66% der Tibialänge deckt.

Der Nutzen der RMI wird neben der Messung der Knochendichte als ergänzendes Tool gesehen (Güerri et al. 2012), auch wenn verschiedene klinische Untersuchungen zeigen konnten, dass die RMI unabhängig von der Knochendichte Gruppen mit erhöhtem Frakturrisiko von Kontrollgruppen unterscheiden kann (Allen et al. 2015; Herrera und Diez-Perez 2017; Mellibovsky et al. 2015; Schoeb et al. 2020). Besonders sinnvoll erscheint dies für Patientengruppen mit erhöhtem Frakturrisiko bei häufig normwertiger Knochendichte, wie Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (Farr et al. 2014).

Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass der BMSi nicht maßgeblich von der kortikalen oder totalen Knochendichte, sondern von anderen Eigenschaften des Knochengewebes abhängt. Es bedarf weiterer Studien, um den genauen Einfluss der verschiedenen Determinanten der Knochenfestigkeit auf den BMSi zu ermitteln.

### **5.3 Grenzen der vorliegenden Arbeit**

Die Aussagen dieser Arbeit beruhen auf der Untersuchung einer kleinen, aber hinsichtlich der Altersverteilung relativ homogenen Probandengruppe.

Für die Spender lagen keine Informationen zu Vorerkrankungen oder eingenommener Dauermedikation vor.

Des Weiteren wurde der exakte Abstand des gewählten Messpunktes zu den proximalen und distalen Gelenkflächen an Tibia und Radius in Abhängigkeit von der Gesamtlänge des jeweiligen Knochens in dieser Arbeit nicht erfasst. Die Knocheneigenschaften des distalen Radius zeigen signifikante Unterschiede zwischen proximalem, medialem und distalem Segment (Zhou et al. 2019), eine Messung jeweils an z.B. 5% der Radiusgesamtlänge ab distal wäre im Sinne einer besseren Vergleichbarkeit der Messungen sinnvoll gewesen.

## 6 Zusammenfassung

Die Quantifizierung von Veränderungen der Knochenstruktur ist entscheidend für die Vorhersage des Frakturrisikos und die Überwachung der Therapie bei Knochenerkrankungen. Die Dual-Energie-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) ist mit der Messung der flächenbezogenen Knochendichte (aBMD) die bekannteste Methode und der Goldstandard zur Quantifizierung der Knochenfestigkeit. Allerdings werden mit der DXA keine Informationen über Knochengeometrie, Knochenmikroarchitektur oder spezifische Material-eigenschaften erfasst.

In dieser Arbeit wird an Tibia und Radius von Körperspendern der Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der peripheren, quantitativen Computertomographie (pQCT), der Referenzpunkt-Mikroindentation (RMI) mit dem entsprechenden Bone Material Strength index (BMSi) sowie dem beim Eindrehen von Kortikalisschrauben aufgebrauchten Drehmoment untersucht. Die pQCT ermöglicht die volumetrische Knochendichtemessung (vBMD) und die separate Betrachtung der kortikalen und totalen Knochendichte. Die Referenzpunkt-Mikroindentation (RMI) ist ein Verfahren zur Bestimmung der Härte des subperiostalen Knochengewebes in-vivo.

Die Messungen wurden an insgesamt 11 Körperspendern durchgeführt, welche im Alter von mehr als 55 Jahren eines natürlichen Todes gestorben waren. Alle genannten Verfahren wurden an beiden medialen Tibiae und distalen Radii angewendet. RMI und die Messung des Drehmoments wurden nach Präparation des Untersuchungsgebietes in-situ durchgeführt, für die Untersuchung im pQCT wurde der zu untersuchende Knochenabschnitt mit einer Oszillationssäge entnommen.

Entgegen der Erwartung konnte kein Zusammenhang zwischen BMSi an Radius und Tibia nachgewiesen werden. Auch zwischen der Steigung des Drehmoments an Radius und Tibia zeigte sich kein Zusammenhang, während die volumetrische Knochendichte als auch das maximale Drehmoment am Radius mit den Ergebnissen an der Tibia korrelierte. Die Anwendung unterschiedlicher Messverfahren in einer Körperregion zeigte eine Korrelation zwischen Ergebnissen der RMI mit sowohl dem maximalen Drehmoment als auch kortikaler und totaler Knochendichte am Radius. Zwischen den Drehmoment-Parametern und kortikaler als auch totaler Knochendichte zeigte

sich hingegen kein Zusammenhang. An der Tibia korrelierte der BMSi mit keinem der weiteren gemessenen Parameter, während sich ein Zusammenhang zwischen maximalem Drehmoment und totaler Knochendichte zeigte.

Um den BMSi an der Tibia für die Kalkulation des allgemeinen Frakturrisikos zu nutzen, sollten die Ergebnisse zwischen standardmäßigem Messpunkt und für osteoporotische Frakturen prädisponierten Knochen korrelieren, was in dieser Arbeit nicht gezeigt werden konnte. Dieses Problem beschränkt sich jedoch nicht auf die Untersuchung von Knocheneigenschaften mit der RMI, sondern lässt sich unter anderem auch auf die Bestimmung der Knochendichte mit DXA übertragen. Das für das Durchschrauben der ersten, proximalen Kortikalisschicht notwendige Drehmoment kann als objektive Größe zur Beurteilung der Knochenfestigkeit herangezogen und sollte in weiteren Untersuchungen auf Korrelation mit anderen biomechanischen Knocheneigenschaften untersucht werden.

## **7 Thesen**

1. Die Bruchfestigkeit von Knochen wird maßgeblich von der Knochenfestigkeit beeinflusst.
  
2. Die Bestimmung der Knochendichte mit der Dual-Röntgen-Absorptiometrie oder der peripheren, quantitativen Computertomographie erlaubt einen Rückschluss auf das individuelle Frakturrisiko.
  
3. Patientengruppen mit einem erhöhtem Frakturrisiko bei normwertiger Knochendichte profitieren von Messverfahren zur differenzierten Bestimmung der Knochenfestigkeit.
  
4. Die Kraft, die zum Einbringen von Osteosynthese-Material in den Knochen aufzubringen ist, steht in Relation zu den biomechanischen Eigenschaften des Knochens.

## 8 Literaturverzeichnis

- Abrahamsen B, Hansen TB, Jensen LB, Hermann AP, Eiken P (1997). Site of osteodensitometry in perimenopausal women: correlation and limits of agreement between anatomic regions; *S.J Bone Miner Res*, S. 1471–1479.
- Adams JE. Quantitative computed tomography; *S.Eur J Radiol* (2009), S.415–424.
- Allen, Burr. Bone Modeling and Remodeling. In: Allen, Burr, Hrsg. Basic and Applied Bone Biology, Chapter 5, Elsevier (2014), S. 75–90.
- Allen MR, McNerny EM, Organ JM, Wallace JM. True Gold or Pyrite: A Review of Reference Point Indentation for Assessing Bone Mechanical Properties In Vivo; *S.J Bone Miner Res* (2015), S.1539–1550.
- AMBOSS. Knochengewebe. Aufbau eines Lamellenknochens. Webadresse: [https://svg-de.amboss.com/wSsumij4gb1bu3MW\\_\\_0\\_\\_3600.jpeg](https://svg-de.amboss.com/wSsumij4gb1bu3MW__0__3600.jpeg)] (2022).
- Amling M, Herden S, Pösl M, Hahn M, Ritzel H, Delling G. Heterogeneity of the skeleton: comparison of the trabecular microarchitecture of the spine, the iliac crest, the femur, and the calcaneus; *S.J Bone Miner Res* (1996), S. 36–45.
- Ammann P, Rizzoli R. Bone quality and strength. In: Rizzoli R, Hrsg. Atlas of Postmenopausal Osteoporosis. Tarporley: Springer Healthcare Ltd (2010), S. 61–82.
- Anderson KB, Tembo MC, Sui SX, Hyde NK, Pasco JA, Kotowicz MA, Holloway-Kew KL. Peripheral quantitative computed tomography (pQCT) measures are associated with prior low trauma fracture in men; *S.Arch Osteoporos* (2021), S.178.
- Augat P, Reeb H, Claes LE. Prediction of fracture load at different skeletal sites by geometric properties of the cortical shell; *S.J Bone Miner Res* (1996), S. 1356–1363.
- Aziz M, Tsuji MR, Nicayenzi B, Crookshank MC, Bougherara H, Schemitsch EH, Zdero R. Biomechanical measurements of stopping and stripping torques during screw insertion in five types of human and artificial humeri; *S.Proc Inst Mech Eng H* (2014), S.446–455.

- Bargel H-J. Werkstoffprüfung. In: Bargel H-J, Schulze G, Hrsg. Werkstoffkunde. Springer-Lehrbuch. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (2012), S. 119–173.
- Barrett-Connor E, Sajjan SG, Siris ES, Miller PD, Chen Y-T, Markson LE. Wrist fracture as a predictor of future fractures in younger versus older postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA); S.Osteoporos Int (2007), S.607–613.
- Bellido T, Plotkin LI, Bruzzaniti A. Bone Cells. In: Allen, Burr, Hrsg. Basic and Applied Bone Biology, Chapter 3. Elsevier (2014), S. 27–45.
- Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis; S.Postgrad Med J (2007), S. 509–517.
- Boskey A. Bone mineral crystal size; S.Osteoporos Int (2003), S.S16-20; discussion S20-1.
- Bouxsein ML, Seeman E. Quantifying the material and structural determinants of bone strength; S.Best Pract Res Clin Rheumatol (2009), S. 741–753.
- Brandes R, Lang F, Schmidt RF, Hrsg. Physiologie des Menschen. Chapter 9. Springer-Lehrbuch. 32. Aufl. Berlin: Springer (2020).
- Braun MJ, Meta MD, Schneider P, Reiners C. Clinical evaluation of a high-resolution new peripheral quantitative computerized tomography (pQCT) scanner for the bone densitometry at the lower limbs; S.Phys Med Biol (1998), S. 2279–2294.
- Buccino F, Colombo C, Vergani LM. A Review on Multiscale Bone Damage: From the Clinical to the Research Perspective; S.Materials (Basel) (2021)
- Burr DB, Akkus O. Bone Morphology and Organization. In: Allen, Burr, Hrsg. Basic and Applied Bone Biology, Chapter 1. Elsevier (2014), S. 3–25.
- Carter DR, Bouxsein ML, Marcus R. New approaches for interpreting projected bone densitometry data; S.J Bone Miner Res (1992), S. 137–145.
- Chappard D, Chapurlat RD. L'ostéoporose. Mieux la comprendre pour mieux la traiter. Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer; Lippincott Williams & Wilkins (2009).
- Christgau S, Bitsch-Jensen O, Hanover Bjarnason N, Gamwell Henriksen E, Qvist P, Alexandersen P, Bang Henriksen D. Serum CrossLaps for monitoring the response in individuals undergoing antiresorptive therapy; S.Bone (2000), S. 505–511.

- Cleek TM, Reynolds KJ, Hearn TC. Effect of screw torque level on cortical bone pullout strength; *S.J Orthop Trauma* (2007), S. 117–123.
- Coutts LV, Jenkins T, Li T, Dunlop DG, Oreffo ROC, Cooper C, Harvey NC, Thurner PJ. Variability in reference point microindentation and recommendations for testing cortical bone: location, thickness and orientation heterogeneity; *S.J Mech Behav Biomed Mater* (2015), S.292–304.
- Diez-Perez A, Buxsein ML, Eriksen EF, Khosla S, Nyman JS, Papapoulos S, Tang SY. Technical note: Recommendations for a standard procedure to assess cortical bone at the tissue-level in vivo using impact microindentation; *S.Bone Rep* (2016), S.181–185.
- Diez-Perez A, Güerri R, Nogues X, Cáceres E, Peña MJ, Mellibovsky L, Randall C, Bridges D, Weaver JC, Proctor A, Brimer D, Koester KJ, Ritchie RO, Hansma PK. Microindentation for in vivo measurement of bone tissue mechanical properties in humans; *S.J Bone Miner Res* (2010), S. 1877–1885.
- Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis; *S.Lancet Diabetes Endocrinol* (2017), S. 908–923.
- Eckstein F, Lochmüller E-M, Lill CA, Kuhn V, Schneider E, Delling G, Müller R. Bone strength at clinically relevant sites displays substantial heterogeneity and is best predicted from site-specific bone densitometry; *S.J Bone Miner Res* (2002), S. 162–171.
- Eckstein F, Matsuura M, Kuhn V, Priemel M, Müller R, Link TM, Lochmüller E-M. Sex differences of human trabecular bone microstructure in aging are site-dependent; *S.J Bone Miner Res* (2007), S. 817–824.
- Eckstein F, Wunderer C, Boehm H, Kuhn V, Priemel M, Link TM, Lochmüller E-M. Reproducibility and side differences of mechanical tests for determining the structural strength of the proximal femur; *S.J Bone Miner Res* (2003), S.379–385.
- Farr JN, Drake MT, Amin S, Melton LJ, McCready LK, Khosla S. In vivo assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes; *S.J Bone Miner Res* (2014), S. 787–795.
- Fischer-Cripps AC. Nanoindentation Testing. In: Fischer-Cripps HG, Introduction to contact mechanics (2000), S. 20–35.

- Frost HM. Review article mechanical determinants of bone modeling; *Met Bone Dis Rel Res* (1982), S. 217–229.
- Garnero P, Cremers S. Bone turnover markers. In: *Principles of Bone Biology*, Chapter 78. Elsevier (2020), S. 1801–1832.
- Gillett MJ, Vasikaran SD, Inderjeeth CA. The Role of PINP in Diagnosis and Management of Metabolic Bone Disease; *S.Clin Biochem Rev* (2021), S. 3–10.
- Grampp S. *Radiology of Osteoporosis. Medical Radiology, Diagnostic Imaging*. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2008).
- Greenblatt MB, Tsai JN, Wein MN. Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease; *S.Clin Chem* (2016), S.464–474.
- Groll O, Lochmüller EM, Bachmeier M, Willnecker J, Eckstein F. Precision and intersite correlation of bone densitometry at the radius, tibia and femur with peripheral quantitative CT; *S.Skeletal Radiol* (1999), S. 696–702.
- Güerri R, Yoskovitz G, Garcia-Giralt N, Aymar I, Prieto-Alhambra D, Pelfort X, Nogues X, Díez-Pérez A. Lack of correlation between ‘in-vivo’ microindentation and bone mineral density; *S.Bone* (2021), S. S131.
- Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling; *S.Ann N Y Acad Sci* (2006), S. 385–396.
- Haffner-Luntzer M, Liedert A, Ignatius A. *Mechanobiologie und Knochenstoffwechsel: Klinische Bedeutung für die Frakturbehandlung*; *S.Unfallchirurg* (2015), S. 1000–1006.
- Halleen JM, Alatalo SL, Suominen H, Cheng S, Janckila AJ, Väänänen HK. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption; *S.J Bone Miner Res* (2000), S. 1337–1345.
- Hernandez CJ, Keaveny T. A biomechanical perspective on bone quality; *S.Bone* (2006), S. 1173–1181.
- Herrera S, Díez-Pérez A. Clinical experience with microindentation in vivo in humans; *S.Bone* (2016), S.175–182.
- Hildebrand T, Laib A, Müller R, Dequeker J, Rügsegger P. Direct three-dimensional morphometric analysis of human cancellous bone: microstructural data from spine, femur, iliac crest, and calcaneus; *S.J Bone Miner Res* (1999), S. 1167–1174.
- Holloway-Kew KL, Rufus-Membere P, Anderson KB, Tembo MC, Sui SX, Hyde NK, Díez-Pérez A, Kotowicz MA, Pasco JA. Associations between

- parameters of peripheral quantitative computed tomography and bone material strength index; *S.Bone* (2021), S.116268.
- Jo S, Han J, Lee YL, Yoon S, Lee J, Wang SE, Kim T-H. Regulation of osteoblasts by alkaline phosphatase in ankylosing spondylitis; *S.Int J Rheum Dis* (2018), S.252–261.
- Kleerekoper M, Villanueva AR, Stanciu J, Rao DS, Parfitt AM. The role of three-dimensional trabecular microstructure in the pathogenesis of vertebral compression fractures; *S.Calcif Tissue Int* (1985), S. 594–597.
- Langdahl B, Ferrari S, Dempster DW. Bone modeling and remodeling: potential as therapeutic targets for the treatment of osteoporosis; *S.Ther Adv Musculoskelet Dis* (2016), S.225–235.
- Lee DH, Reasoner K, Uppuganti S, Desai MJ, Nyman JS. Intraoperative use of impact microindentation to assess distal radius bone quality; *S.Review of Scientific Instruments* (2022), S. 64102.
- Leonard MB, Shults J, Elliott DM, Stallings VA, Zemel BS. Interpretation of whole body dual energy X-ray absorptiometry measures in children: comparison with peripheral quantitative computed tomography; *S.Bone* (2004), S. 1044–1052.
- Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag (2019).
- Ly FS, Proctor A, Hoffseth K, Yang HT, Hansma PK. Significant correlation of bone material strength index as measured by the OsteoProbe with Vickers and Rockwell hardness; *S.Rev Sci Instrum* (2020), S. 84102.
- Macherauch E, Zoch H-W. Härteprüfung. In: Macherauch E, Zoch H-W, Hrsg. *Praktikum in Werkstoffkunde*, Chapter 8. Wiesbaden: Vieweg+Teubner (2011), S. 57–63.
- Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis; *S.Endocr Rev* (2000), S. 115–137.
- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures; *BMJ* (1996), S. 1254–1259.
- McAndrew CM, Agarwalla A, Abraham AC, Feuchtbaum E, Ricci WM, Tang SY. Local bone quality measurements correlates with maximum screw torque at the femoral diaphysis; *S.Clin Biomech (Bristol, Avon)* (2018), S.95–99.

- Mellibovsky L, Prieto-Alhambra D, Mellibovsky F, Güerri-Fernández R, Nogués X, Randall C, Hansma PK, Díez-Perez A. Bone Tissue Properties Measurement by Reference Point Indentation in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis; *S.J Bone Miner Res* (2015), S.1651–1656.
- Ovejero Crespo D. Microindentation: A New Technique for Bone Quality Assessment; *S.Adv Ther* (2020), S.47–54.
- Oyen J, Brudvik C, Gjesdal CG, Tell GS, Lie SA, Hove LM. Osteoporosis as a risk factor for distal radial fractures: a case-control study; *S.J Bone Joint Surg Am* (2011), S. 348–356.
- Peacock M. Calcium metabolism in health and disease; *S.Clin J Am Soc Nephrol* (2010), S. S23-30.
- Plotkin LI, Bivi N. Local Regulation of Bone Cell Function. In: Allen, Burr, Hrsg. *Basic and Applied Bone Biology*. Elsevier (2014), S. 47–73.
- Radeleff B, Schneider B, Stegen P, Kauffmann GW, Wunsch C, Dux M. Röntgendiagnostik. In: *Radiologie*. Elsevier (2006), S. 95–286.
- Reznikov N, Shahar R, Weiner S. Bone hierarchical structure in three dimensions; *S.Acta Biomater* (2014), S.3815–3826.
- Rokidi S, Bravenboer N, Gamsjaeger S, Misof B, Blouin S, Chavassieux P, Klaushofer K, Paschalis E, Papapoulos S, Appelman-Dijkstra N. Impact microindentation assesses subperiosteal bone material properties in humans; *S.Bone* (2019), S.115110.
- Schoeb M, Hamdy NAT, Malgo F, Winter EM, Appelman-Dijkstra NM. Added Value of Impact Microindentation in the Evaluation of Bone Fragility: A Systematic Review of the Literature; *S.Front Endocrinol (Lausanne)* (2020), S.15.
- Schröder C, Woiczinski M, Utzschneider S, Kraxenberger M, Weber P, Jansson V. Die Biomechanik von Schrauben, Draht- und Kabelcerclagen; *S.Orthopade* (2013), S. 302-4, 306-8.
- Seeman E, Delmas PD. Bone quality—the material and structural basis of bone strength and fragility; *S.N Engl J Med* (2006), S. 2250–2261.
- Sheu Y, Zmuda JM, Boudreau RM, Petit MA, Ensrud KE, Bauer DC, Gordon CL, Orwoll ES, Cauley JA. Bone strength measured by peripheral quantitative computed tomography and the risk of nonvertebral fractures: the osteoporotic fractures in men (MrOS) study; *S.J Bone Miner Res* (2011), S. 63–71.

- Siddiqui JA, Partridge NC. Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement; S.Physiology (Bethesda (2016), S. 233–245.
- Sievänen H, Koskue V, Rauhio A, Kannus P, Heinonen A, Vuori I. Peripheral quantitative computed tomography in human long bones: evaluation of in vitro and in vivo precision; S.J Bone Miner Res (1998), S. 871–882.
- Spross C, Zeledon R, Zdravkovic V, Jost B. How bone quality may influence intraoperative and early postoperative problems after angular stable open reduction-internal fixation of proximal humeral fractures; S.J Shoulder Elbow Surg (2017), S.1566–1572.
- Szulc P, Naylor K, Hoyle NR, Eastell R, Leary ET. Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability; S.Osteoporos Int (2017), S.2541–2556.
- Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts; S.Science (2000), S. 1504–1508.
- Torres-del-Pliego E, Vilaplana L, Güerri-Fernández R, Diez-Pérez A. Measuring bone quality; S.Curr Rheumatol Rep (2013), S. 373.
- Tsuji M, Crookshank M, Olsen M, Schemitsch EH, Zdero R. The biomechanical effect of artificial and human bone density on stopping and stripping torque during screw insertion; S.J Mech Behav Biomed Mater (2013), S.146–156.
- Tulipan J, Jones CM, Ilyas AM. The Effect of Osteoporosis on Healing of Distal Radius Fragility Fractures; S.Orthop Clin North Am (2015), S.541–549.
- Tulner SAF, Zdravkovic V, Külling F, Jost B, Puskas GJ. Haptic assessment of bone quality in orthopedic surgery: no consensus but perspective for high training potential; S.Int J Med Educ (2017), S.437–438.
- Zhou B, Zhang Z, Hu YJ, Wang J, Yu YE, Nawathe S, Nishiyama KK, Keaveny TM, Shane E, Guo XE. Regional Variations of HR-pQCT Morphological and Biomechanical Measurements of Bone Segments and Their Associations With Whole Distal Radius and Tibia Mechanical Properties; S.J Biomech Eng (2019), S. 910081–910087.

## 9 Anhang

### 9.1 Matlab-Code

```
% Set indices for donors (1:11 iterates over all 11 donors),
or use (example): [1, 3, 8]
donors_selection = x;

clearvars -except donors_selection
close all; clc;

% Setup analysis parameters
degree_N_turns = 5*360;
threshold_Torque = .02;

% Missing measurements
% with "Radius_li" -> 1 || "Radius_re" -> 2 || "Tibia_li" -> 3 ||
   "Tibia_re" -> 4
meas_missing = cell(11,4);
meas_missing{1,1} = 5; % Patient 1, Radius_li: measurement 5 missing
meas_missing{1,1} = 6; % Patient 1, Radius_li: measurement 6 missing
meas_missing{1,2} = 6; % Patient 1, Radius_re: measurement 6 missing
meas_missing{1,4} = 1; % Patient 1, Tibia_re: measurement 1 missing
meas_missing{1,4} = 3; % Patient 1, Tibia_re: measurement 3 missing
meas_missing{1,4} = 5; % Patient 1, Tibia_re: measurement 5 missing
meas_missing{2,1} = 6; % Patient 2, Radius_li: measurement 6 missing
meas_missing{2,3} = 5; % Patient 2, Tibia_li: measurement 5 missing
meas_missing{2,4} = 5; % Patient 2, Tibia_re: measurement 5 missing
meas_missing{3,4} = 4; % Patient 3, Tibia_re: measurement 4 missing
meas_missing{3,4} = 5; % Patient 3, Tibia_re: measurement 5 missing
meas_missing{4,2} = 6; % Patient 4, Radius_re: measurement 6 missing
meas_missing{4,3} = 1; % Patient 4, Tibia_li: measurement 1 missing
```

```

meas_missing{4,4} = 4; % Patient 4, Tibia_re: measurement 4 missing
meas_missing{6,2} = 4; % Patient 6, Radius_re: measurement 4 missing
meas_missing{7,2} = 4; % Patient 7, Radius_re: measurement 4 missing
meas_missing{8,3} = 3; % Patient 8, Tibia_li: measurement 3 missing
meas_missing{9,4} = 3; % Patient 9, Tibia_re: measurement 3 missing
meas_missing{11,2} = 2; % Patient 11, Radius_re: measurement 2 missing

% Results directory
path_results = "ENTER PATHWAY HERE";
folders_all = " ENTER PATHWAY HERE";

% -----

folders_all_names = dir(folders_all);
folders_all_names(1:2) = [];

values_with_NaN_s_container_all = [];

for i_donor = donors_selection

    path_files = append(folders_all, filesep,
        folders_all_names(i_donor).name);
    files_names = dir(path_files);
    files_names(1:2) = [];

    N_files_per_donor = numel(files_names);

    %Create container for values
    values_log = zeros(N_files_per_donor, 11);
    values_log_sequence = zeros(1,N_files_per_donor*11);
    values_log_seq_names = strings(1,N_files_per_donor*11);

```

```

iterate_files = 1:N_files_per_donor;

N_files_per_donor=length(files_names);
iterate_files=1:N_files_per_donor;

values_log_sequence = zeros(1,N_files_per_donor*11);
values_log_seq_names = strings(1,N_files_per_donor*11);
end

% Iterate over all files per donor
for i_file = iterate_files

    disp('-----')
    fprintf(append(folders_all_names(i_donor).name," -
        ",files_names(i_file).name))
    disp(' :')

    % Define Name of data
    Filename = files_names(i_file).name;

    % Change MATLAB's directory to file's directory
    cd(files_names(i_file).folder)

    % Configure the import options
    % set the file type as "text"
    opts = detectImportOptions(Filename,'FileType','text');

    % Import only first three columns of the data
    opts.SelectedVariableNames = 1:3;

    % Import entire column (all rows) starting from row#3
    opts.DataLines = [3, Inf];

```

```

%Set delimiter as ";"
opts.Delimiter = ";";

% Import the data
data = readmatrix(Filename, opts);

% clear temporarily defined variable opts
clear opts

Torque = data(:,1); % set first column as the Torque
Angle = data(:,2); % set second column as the Angle
time = data(:,3); % set third column as the Time

Smoothtorque = smoothdata(Torque,'movmedian',500);

% Plot torque against angle
fig1 = figure;

subplot(211)
plot(Angle,Torque)
xlabel('Angle [°]')
ylabel('Torque [Nm]')
xlim([0 Angle(end)]);
title(files_names(i_file).name, 'Interpreter', 'none')

% Automatic analysis
% Torque Starting Phase = First third of x
Torque_starting_phase = Torque(1:floor(length(Torque)/3));
[peak_Torque, peak_idx] = max(Torque_starting_phase);
peak_angle = Angle(peak_idx);

```

```

    threshold_idx =
dsearchn(Torque_starting_phase(1:peak_idx),threshold_Torque);
    threshold_angle = Angle(threshold_idx);

    x = [threshold_angle(1); peak_angle(1)];

% Torque Plateau Phase
    idx_shift=2000;
    [Total_Peak, total_peak_idx] = max(Torque);
    Torque_plat_phase = Torque(peak_idx+idx_shift:total_peak_idx);
    peak_idx_2 =
dsearchn(Torque_plat_phase,peak_Torque)+peak_idx+idx_shift;
    peak_angle_2 = Angle(peak_idx_2);

    Torque_plateau_phase = Torque(peak_idx:peak_idx_2);
    [min_Torque, min_idx] = min(Torque_plateau_phase);
    min_idx=min_idx+peak_idx;

    Torque_first_cort_phase = Torque(1:peak_idx);
    Torque_Plat_Start_Angle_idx =
dsearchn(Torque_first_cort_phase,min_Torque);

    Torque_Plat_Start_Angle = Angle(Torque_Plat_Start_Angle_idx);

% polyfit function

    Incline_phase_idx = threshold_idx:peak_idx;
    Short_Incline_phase_idx =
Incline_phase_idx((length(Incline_phase_idx)/5):(4*length(Incline_phase_idx)/5));
    Incline_phase_Torque = Torque(Short_Incline_phase_idx);

```

```

Incline_phase_Angle = Angle(Short_Incline_phase_idx);

p1=polyfit(Incline_phase_Angle,Incline_phase_Torque,1);
approximate=polyval(p1,Incline_phase_Angle);
delta_angle = diff(Incline_phase_Angle);
delta_torque = diff(approximate);
derivative = delta_torque./delta_angle;

hold on
subplot(211);
plot(Incline_phase_Angle,approximate, 'b');
hold off

% Store the values between selected points in a separate variable
Angle1 = Angle((Angle<x(2))&(Angle>x(1)));
Torque1 = Torque((Angle<x(2))&(Angle>x(1)));

% Output results
Torque_avg_1= mean(Torque1)*1000;
fprintf('Average torque from threshold in torque to first major
        maximum: %3.3f mNm \n', Torque_avg_1)
values_log(i_file, 1) = Torque_avg_1;
values_log_sequence(1, (i_file-1)*11+1) = Torque_avg_1;
values_log_seq_names(1, (i_file-1)*11+1) =
    append(strtok(files_names(i_file).name, '.'),":Torque_avg_1");

Torque_max = max(Torque1)*1000;
fprintf('First major maximum torque in first third: %3.3f mNm \n',
        Torque_max)
values_log(i_file, 2) = Torque_max;
values_log_sequence(1, (i_file-1)*11+2) = Torque_max;
values_log_seq_names(1, (i_file-1)*11+2) =
    append(strtok(files_names(i_file).name, '.'),":Torque_max");

```

```

% Output average torque for first 5 turns measured from first
  visible rise
Angle1 = Angle(Angle==Angle1(1)); % the angle at first visible
  rise in torque
Angle2 = Angle((Angle>Angle1)&(Angle<Angle1+degree_N_turns)); %
  select the time range for next 5 turns of screw
Torque2 = Torque((Angle>Angle1)&(Angle<Angle1+degree_N_turns)); %
  select the torque for next 5 turns of screw
Torque_avg_2 = mean(Torque2)*1000; % Take the mean of next 5 turns
  of screw
fprintf('The average torque of the first 5 turns of the screw:
  %3.3f mNm*s \n', Torque_avg_2)
values_log(i_file, 3) = Torque_avg_2;
values_log_sequence(1, (i_file-1)*11+3) = Torque_avg_2;
values_log_seq_names(1, (i_file-1)*11+3) =
  append(strtok(files_names(i_file).name, '.'),":Torque_avg_2");

% Integral over 5 turns
Torque_integral_turns_sum = sum(Torque2)*1000;
Torque_integral_turns_trapz = trapz(Angle2,Torque2)*1000;
fprintf('Integral of Torque (sum) over 5 turns is: %3.2f mNm*s
  \n', Torque_integral_turns_sum)
fprintf('Integral of Torque (trapz) over 5 turns is: %3.2f mNm*s
  \n', Torque_integral_turns_trapz)
values_log(i_file, 4) = Torque_integral_turns_sum;
values_log_sequence(1, (i_file-1)*11+4) =
  Torque_integral_turns_sum;
values_log_seq_names(1, (i_file-1)*11+4) =
  append(strtok(files_names(i_file).name,
  '.'),":Torque_integral_turns_sum");
values_log(i_file, 5) = Torque_integral_turns_trapz;

```

```

values_log_sequence(1, (i_file-1)*11+5) =
    Torque_integral_turns_trapz;
values_log_seq_names(1, (i_file-1)*11+5) =
    append(strtok(files_names(i_file).name,
        '.'),":Torque_integral_turns_trapz");

%Calculate Slope
slope=(((Torque_max/1000)-Torque1(1))/(peak_angle-
    Angle1(1)))*1000;
fprintf('Calculated slope is: %3.2f mNm/° \n', slope)

values_log(i_file, 6) = slope;
values_log_sequence(1, (i_file-1)*11+6) = slope;
values_log_seq_names(1, (i_file-1)*11+6) =
    append(strtok(files_names(i_file).name, '.'),":Slope");

% Calculate angle from P1 to Torque_max
Angle_max=(peak_angle-Angle1(1));
fprintf('Angle from P1 to Torque_max: %3.2f ° \n', Angle_max)

values_log(i_file, 7) = Angle_max;
values_log_sequence(1, (i_file-1)*11+7) = Angle_max;
values_log_seq_names(1, (i_file-1)*11+7) =
    append(strtok(files_names(i_file).name,
        '.'),":Angle_to_Torque_max");

% Calculate Angle for Torque_max
fprintf('Angle for Torque_max: %3.2f ° \n', peak_angle)
values_log(i_file, 8) = peak_angle;
values_log_sequence(1, (i_file-1)*11+8) = peak_angle;
values_log_seq_names(1, (i_file-1)*11+8) =
    append(strtok(files_names(i_file).name,
        '.'),":Torque_Max_Angle");

```

```

% Calculate Torque_Plat_Start_Angle
fprintf('Torque_Plat_Start_Angle: %3.2f ° \n',
    Torque_Plat_Start_Angle)

values_log(i_file, 9) = Torque_Plat_Start_Angle;
values_log_sequence(1, (i_file-1)*11+9) =Torque_Plat_Start_Angle;
values_log_seq_names(1, (i_file-1)*11+9) =
    append(strtok(files_names(i_file).name,
    '.'),":Torque_Plat_Start_Angle");

% Calculate incline
Incline= derivative(1)*1000;
fprintf('Maximum incline: %3.3f mNm/° \n', Incline)
values_log(i_file, 11) = Incline;
values_log_sequence(1, (i_file-1)*11+11) = Incline;
values_log_seq_names(1, (i_file-1)*11+11) =
    append(strtok(files_names(i_file).name,
    '.'),":Maximum_incline");
end

% save all values in rows
values_log_column=reshape(values_log,numel(values_log),1);
resort_names=reshape(values_log_seq_names,11,N_files_per_donor)';
values_log_column_names=reshape(resort_names,numel(resort_names),1);

writematrix([values_log_column_names
    values_log_column],append(path_results,filesep,"Donor",string(i_
    donor)),"_all_column"), 'Delimiter',';')

```

## 10 Danksagung

Ich möchte mich von ganzem Herzen bei Herrn Prof. Dr. med. Thomas Mittlmeier für das Thema dieser Arbeit bedanken.

Ebenso möchte ich Frau Prof. Dr. rer. nat. Dagmar-C. Fischer für ihre hervorragende Unterstützung während meiner Doktorarbeit danken. Ihre fachliche Kompetenz, wertvollen Ratschläge, ihr immer offenes Ohr und ihr Interesse an meiner Arbeit waren für mich von unschätzbarem Wert.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. ing. Philipp Weißgraeber, der mir bei der Analyse der Drehmomentdaten mit wertvollen Ratschlägen neue Perspektiven aufgezeigt hat, und Herrn Dr. rer. nat. Marvin Höge, der mir bei technischen wie fachlichen Fragen mit viel Geduld zur Seite stand.

Ich möchte mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Anatomie unter der Leitung von Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Markus Kipp bedanken. Insbesondere Frau B.A. Laura Hiepe und Frau Antonia Aggius Vella haben mich bei der Organisation und praktischen Durchführung unterstützt.

Meine Eltern und meine gesamte Familie haben mich während meiner Studienzeit unterstützt und mir in schwierigen Zeiten den Rücken gestärkt. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Dafür bin ich ihnen unendlich dankbar.

Schließlich möchte ich mich bei meiner Freundin Alexandra Obodzinskaya bedanken, die mich während des gesamten Prozesses dieser Arbeit begleitet, unterstützt und immer wieder ermutigt hat.

Ohne die Unterstützung all dieser Personen wäre meine Doktorarbeit nicht möglich gewesen. Ich danke ihnen allen von ganzem Herzen.

## 11 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich eidesstattlich, diese Dissertation selbstständig, ohne fremde Hilfe und nur unter Nutzung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt zu haben. Ich habe weder diese noch eine andere Arbeit zuvor als Dissertation an einer Hochschule eingereicht.

Rostock, den 09.09.2023



Moritz König