

Diss. ETH No. 22917

**Large-scale simulations of
load-adaptive bone remodeling in
human vertebrae from native
osteoporotic to augmented bone**

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

Sandro Domenico Badilatti

M.Sc. Biomedical Engineering, ETH Zurich

born on the 14th of March, 1983

citizen of Zuoz (Graubünden) and Poschiavo (Graubünden)

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Ralph Müller, examiner

Prof. Dr. Stephen John Ferguson, co-examiner

2015

Summary

In daily life, bones are usually being experienced as something static. In reality, bone is a very dynamic tissue where cells constantly change its shape in a process known as bone remodeling. Bone forming and bone resorbing cells adapt the microstructure so it is optimized to withstand the loads the bone has to carry. When the equilibrium between formation and resorption is perturbed, it can lead to excessive bone loss, such as in the case of osteoporosis. The disease affects mostly the elderly, thus becoming an increasingly important concern in our ageing societies. The weakened bone gets more susceptible to fractures, which are painful, require protracted treatment and are linked with high costs for healthcare systems.

While new approaches to treat the fractures are constantly being developed, ideally, these fractures would be prevented right from the beginning. A key for such successful prevention would be to accurately define the individuals at risk. Today, fracture risk assessment is performed by dual-energy X-ray absorptiometry, where the mineral density of the bone is evaluated. More accurate prediction can be achieved by including information of the microstructure, as used when calculating bone tissue loading running micro-finite element (μ FE) analysis on scans from high-resolution peripheral quantitative computer tomography. However, all these techniques are limited by the fact that they merely look at the risk of fracture at the day of the measurements and thus have limited predictive power for the future stability of the bones.

Computational simulations of bone remodeling can predict the changes of the microstructure, but were limited to small biopsies so far. For an accurate fracture risk assessment, large extents of the organ must be considered however. The primary aim of this thesis was to develop a framework for the simulation of bone remodeling with mechanical feedback on high-resolution whole human bones and to investigate its potential to evaluate disease and treatment in the long-term.

To begin, a framework for large-scale simulations of load-adaptive bone remodeling in whole human vertebrae was developed. It includes the calculation of subject-specific boundary conditions as determined with a bone loading estimation algorithm providing physiological loading conditions. Mechanical signals were calculated by

means of μ FE analysis with model sizes of up to 365 million elements. On two vertebrae, healthy bone remodeling for the duration of ten years was realistically simulated, as confirmed by bone morphometry. The algorithm was extensively evaluated in a series of simulations on subvolumes and single trabeculae, where accurate functioning of mechanical bone adaptation was shown in a well-controlled environment, also demonstrating the necessity of adding complex boundary conditions. In addition, the influence of the sample resolution on the calculation of the mechanical signal was investigated, revealing that a resolution of $43.5 \mu\text{m}$ was sufficient in our case.

In a first application, the potential of the bone remodeling framework was demonstrated by simulating osteoporotic bone loss in a group of seven high-resolution human vertebrae datasets. Five parameter sets were studied and the morphometric parameters of the simulated bones compared to experimental studies. Remodeling models that decrease the cell sensitivity led to the best match compared to the experiments. Detailed analysis of the biomechanical competence was performed including stiffness and fracture load calculations revealing realistic outcomes for the simulated 30 years of bone loss. On average, the samples lost 31% of the bone volume. In general, morphometric indices matched experimental findings well, although reduction of trabecular number (-5.8%) and increase in trabecular spacing (+7.8%) was conservative. While stiffness was mostly conserved (-7.9%), fracture loads were 13% lower for error loadings compared to normal loading at the age of 50, and were further reduced to 17% at the age of 80.

In a second application, the bone remodeling framework was used to investigate the long-term effects of preventive cement augmentation on the remodeling in osteoporotic bone. We studied the effects of the augmentation volume and time-point of the intervention. Larger augmentation volumes increased stress-shielding and led to additional bone loss (-11%). The beneficial increase in overall mechanical stiffness, however, dominated over the increase in bone loss (+50% for large augmentation volumes). The time point of the augmentation had no effect on the mechanical stability. Bone tissue was maintained in particular around the augmentation cement, where a reduction of only 12% was observed compared to a reduction of 23% in the nonaugmented case (small augmentation volumes). With these results, insight into the long-term effects of cement augmentation was possible for the first time, suggesting that the intervention is less detrimental in respect to stress shielding than previously assumed.

Bone remodeling simulations of small volumes have been available for years. In this thesis, simulations of large-scale load-adaptive bone remodeling on whole human

bones demonstrating realistic bone loss and evaluating preventive vertebroplasty were achieved. Although a simplified biological model was used, the simulations have the potential to improve future fracture risk prediction and can be useful to investigate novel treatments in bones and their impact in the long-term.

Zusammenfassung

Im Alltag werden Knochen meist als statisch wahrgenommen, obwohl es sich in Wirklichkeit um ein dynamisches, sich kontinuierlich veränderndes Gewebe handelt. Dieser Prozess der Veränderung wird als Knochenumbau bezeichnet. Knochenbildende und absorbierende Zellen passen die Mikrostruktur der jeweiligen lokalen Belastung an, sodass der Knochen der alltäglichen Traglast standhalten kann. Wird dieses Gleichgewicht zwischen Auf- und Abbau gestört, kann dies zu exzessivem Knochenschwund führen, wie zum Beispiel bei Osteoporose. Da diese Krankheit hauptsächlich die ältere Bevölkerung betrifft, wird sie in unserer alternenden Gesellschaft von zunehmender Dringlichkeit. Die geschwächten Knochen der Betroffenen werden anfällig auf Brüche, welche nicht nur schmerzhaft und mit langwieriger Behandlung verbunden sind, sondern auch entsprechend grosse Kosten für das Gesundheitswesen verursachen.

Neue Ansätze zur Behandlung von Knochenbrüchen werden fortlaufend entwickelt. Besser wäre es jedoch, würden diese Brüche von Anfang an verhindert. Der Schlüssel zur besseren Prävention liegt in einer genaueren Bestimmung derjenigen Personen, welche gefährdet sind. Zurzeit wird das Frakturrisiko anhand der mit Doppelröntgenabsorptiometrie ermittelten Knochendichte abgeleitet. Eine genauere Bestimmung ist mittels neuer Bildgebungsverfahren (hochaufgelöste periphere Computertomographie) und der Finite-Elemente-Methode möglich, weil in diesem Fall die Mikrostruktur mitberücksichtigt wird. Allerdings sind sämtliche dieser Verfahren dadurch eingeschränkt, dass sie das Frakturrisiko am Tag der Untersuchung bestimmen und dadurch begrenzt aussagekräftig für eine Prognose des Zukunftszustands sind.

Computersimulationen des Knochenumbaus können die Veränderungen der Mikrostruktur bestimmen, waren bisher allerdings nur auf Datensätze kleinerer Biopsien möglich. Damit eine sorgfältige Frakturbestimmung möglich ist, müssen Knochen weitgehend vollständig betrachtet werden. Das Hauptziel der vorliegenden Doktorarbeit war die Entwicklung eines Verfahrens für die Simulation von Knochenumbau mit mechanischer Rückkopplung auf Datensätzen mit hochaufgelösten Knochen sowie eine Veranschaulichung der Einsatzmöglichkeiten

bei der Erforschung von Osteoporose und neuer Behandlungsansätze.

Als erstes wurde ein Verfahren für die Simulation von Knochenumbau entwickelt, welches die Berechnung auf Datensätzen mit grossem Umfang ermöglicht. Dieses beinhaltet die Berechnung von Patientspezifischen Randbedingungen für die Simulation von Knochenumbau unter physiologischer Belastung. Die lokale mechanische Belastung wurde mittels mikro-Finite-Elemente-Analyse ermittelt mit Modellen bestehend aus bis zu 365 Millionen Elementen. Auf zwei Wirbelkörper wurde gesunder Knochenumbau über eine Dauer von zehn Jahren realistisch simuliert, wie der Vergleich von morphometrischen Parameter gezeigt hat. Das angewandte Verfahren wurde in einer Reihe von Versuchen ausführlich beurteilt, von der Wirkungsweise auf einzelne Trabekel bis auf die Notwendigkeit von komplexen Randbedingungen. Zusätzlich wurde der Einfluss der Auflösung der Datensätze auf die Berechnung der lokalen mechanischen Belastung ermittelt, wobei gezeigt wurde, dass in unserem Fall eine Auflösung von $43.5 \mu\text{m}$ hinreichend ist.

In einer ersten Anwendung wurde das Potenzial des entwickelten Verfahrens in der Simulation von osteoporotischem Knochenschwund auf sieben ganzer menschlichen Wirbelkörper gezeigt. Fünf Parametersätze für die Simulation von Osteoporose wurden entwickelt und dasjenige mit der höchsten Übereinstimmung im Vergleich zu experimenteller Messungen erörtert. Es hat sich herausgestellt, dass insbesondere eine Reduktion der Zellsensibilität zu realistischen Resultaten führt. Die Wirkung des Knochenschwunds auf die mechanische Belastbarkeit wurde durch die Steifigkeit sowie der Bruchfestigkeit ermittelt und zeigte realistische Veränderungen über die Dauer von 30 Jahren Osteoporose. Im Durchschnitt ist ein Knochenverlust von 31% simuliert worden. Die morphometrischen Grössen wurden im Vergleich zu Experimenten gut nachgebildet, allerdings sind die Reduktion der Trabekulärzahl (-5.8%) und die Zunahme des Trabekelabstandes (+7.8%) etwas konservativ ausgefallen. Die Steifigkeit ist grösstenteils erhalten worden (-7.9%), die Bruchlast gegenüber ungewöhnlichen Belastungen hat jedoch von 13% unter der Bruchlast bei normaler Belastung innerhalb von 30 Jahren auf 17% abgenommen.

In einer zweiten Anwendung wurde das Verfahren verwendet, um die Langzeitwirkung von präventiver Augmentation mit Knochenzement auf die Mikrostruktur in osteoporotischem Knochen zu erforschen. Es wurde insbesondere die Auswirkung der Wahl des Zeitpunktes der Intervention und des Augmentationsvolumens untersucht. Grössere Volumina führten zu erhöhter Abschirmung der Belastung und somit zu erhöhtem Knochenschwund (-11%). Die mechanische Belastbarkeit wurde langfristig jedoch dennoch erhöht, trotz grösseren Knochenrückgangs (+50% im Fall der grossen Augmentationsvolumina). Der Zeitpunkt der

Intervention hatte keinen Einfluss auf die Belastbarkeit. Das Gewebe wurde insbesondere in der Nähe des Zements gut erhalten, wo die Abnahme nur 12% betragen hat, gegenüber 23% beim Nichtaugmentierten Knochen. Diese Resultate ermöglichen einen ersten Einblick in die Langzeitfolgen der Intervention und lassen daraus schliessen, dass der Eingriff weniger schädlich für die Mikrostruktur ist, als ursprünglich angenommen werden konnte..

Seit vielen Jahren schon wird Knochenumbau simuliert, bisher jedoch bloss auf kleinen Strukturen. Die vorliegende Doktorarbeit hat gezeigt, dass Simulationen auf grossen Datensätzen möglich sind indem Knochenumbau mit mechanischer Rückkopplung realistisch auf hochaufgelösten Bildern menschlicher Wirbelkörper berechnet wurde. Das Potenzial solcher Simulationen wurde am Beispiel von Knochen-schwund und präventiver Augmentation veranschaulicht. Auch wenn die Biologie im vorliegenden Verfahren stark vereinfacht wird, haben solche Simulationen die Möglichkeit die Bestimmung des Frakturrisikos zu verbessern und bessere Einblicke in neue Behandlungsmöglichkeiten zu geben.