

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Institut für Diagnostische Radiologie  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny)

# Strukturanalyse des trabekulären Knochens und Messung der vertebralen Knochendichte mittels abdominaler Multislice - Computertomographie in vivo

Martin Zeile

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. P. Henningsen

Prüfer der Dissertation

1. Assoc. Prof. Dr. Th. M. Link, University of California / USA
2. Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Die Dissertation wurde am 10.12.2010 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.03.2012 angenommen.



STRUKTURANALYSE DES TRABEKULÄREN  
KNOCHENS UND MESSUNG DER VERTEBRALLEN  
KNOCHENDICHTE MITTELS ABDOMINALER  
MULTISLICE - COMPUTERTOMOGRAPHIE IN VIVO

VON

MARTIN ZEILE



*Meiner verstorbenen Großmutter  
Dr. med. Elisabeth Hinterlang*



# Zusammenfassung

Ziel dieser Studie ist es Knochendichte-Messungen, die mittels standardisierter quantitativer Computertomographie (QCT) und kontrastmittelverstärkter abdominaler Mehrschicht-Spiral-Computertomographie (MSCT) durchgeführt wurden, zu vergleichen und zu untersuchen wie gut sie osteoporose-bedingte Frakturen der Wirbelsäule diagnostizieren können. Ein Patienten-kollektiv I (PK I) von 46 Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten (mittleres Alter  $57,7 \pm 17,7$  Jahre) wurde im Zuge der Remissionsüberwachung nach mehr als 18 Monaten zurückliegender Chemotherapie jeweils beiden CT-Untersuchungen aus klinischer Indikation unterzogen. Die Bestimmung der Knochendichte (BMD) gemäß Standard QCT-Protokoll für die Lendenwirbelkörper L1 bis L3 in mittervertebraler Ebene nach Gantry-Kippung, erfolgte im gleichen Siemens Somatom Sensation 16 CT Scanner wie die Datenerfassung nach dem MSCT-Protokoll mit anschließender multiplanarer Rekonstruktion (MPR). Bei beiden Messungen wurde ein zweisegmentiges Kalibrierungsphantom miterfasst. Die mittlere BMD der 46 Patienten betrug für die QCT  $97,1 \pm 45,6$  mg / ml, während sich für die kontrastmittelverstärkte MSCT  $134,8 \pm 49,2$  mg / ml (ovale ROI) respektive  $132,4 \pm 49,2$  mg / ml (polygonale = Pacman ROI) für MPR-Schnitte der 1mm-Datensätze ergab. Die beste Korrelation mit der QCT wurde für den Datensatz mit MPR auf 10 mm Schichtdicke in L2 erreicht (Korrelationskoeffizient  $r^2 = 0,951$ ). Als Konversionsformel für alle erfassten Wirbelkörper wurde errechnet:  $BMD_{MSCT} [\text{mean}] = 0,90 \times BMD_{QCT} [\text{mean}] - 19,7$  ( $r^2 = 0,943$ ).

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit gilt der Strukturanalyse des trabekulären Knochens im Lendenwirbelbereich nach thorakaler und abdominaler MSCT und Abgleich mit der BMD zur Unterscheidung von postmenopausalen Frauen *mit* und *ohne* osteoporotische Frakturen. Hierzu wurden 103 postmenopausale Frauen  $\geq 55$  Jahre ( $65,3 \pm 7,8$  Jahre; Patientenkollektiv II; PK II) einer routinemäßig durchgeführten abdominalen ( $n = 39$ ) bzw. thorakoabdominalen ( $n = 64$ ) MSCT-Untersuchung gemäß Standardprotokoll unterzogen und mittels einer ovalen ROI (ohne kortikale Knochenanteile) der trabekuläre Knochen analysiert. Zusätzlich wurde entsprechend dem eingeführten Konversionsfaktor die gemessene  $BMD_{MSCT}$  von L1 bis L3 in eine  $BMD_{QCT}$  transformiert. Unter Einbeziehung der Wirbelkörper-Dichtemessungen, konnte zwischen der Gruppe postmenopausaler Frauen *mit* osteoporotischen Frakturen (26 / 103, mittleres Alter  $69,5 \pm 10,2$ ) und der Gruppe *ohne* Frakturen (77 / 103; mittleres Alter  $63,9 \pm 6,2$ ) ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) festgestellt werden.

# Inhalt

<b>1. Einleitung</b>	<b>13</b>
<b>2. Zielsetzung dieser Arbeit</b>	<b>14</b>
<b>3. Grundlagen und Übersicht</b>	<b>15</b>
<b>3.1. Osteoporose</b>	<b>15</b>
3.1.1. Definition	15
3.1.2. Klassifikation	15
3.1.3. Epidemiologie	16
3.1.4. Therapie	18
3.1.5. Pathophysiologie und Pathomorphologie	19
<b>3.2. Klinisch-radiologische Osteoporosediagnostik</b>	<b>20</b>
3.2.1. Konventionelle Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule	20
3.2.2. Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie (DXA)	22
3.2.3. Quantitative Computertomographie (QCT)	22
<b>3.3. Strukturanalyse des trabekulären Knochens</b>	<b>24</b>
3.3.1. Konventionelle Radiographie	24
3.3.2. Hochauflösende Computertomographie (HRCT)	25
3.3.3. Hochauflösende Magnetresonanztomographie (HRMR)	26
<b>4. Materialien und Methoden</b>	<b>30</b>
<b>4.1. Abdominale Mehrschicht-Spiral-Computertomographie zur in vivo-Messung der Knochendichte (BMD<sub>MSCT</sub>) versus quantitative Computertomographie (BMD<sub>QCT</sub>)</b>	<b>30</b>
4.1.1. Patientenkollektiv I (PK I)	30
4.1.2. Bildgebung	31
4.1.3. Bestimmung der Knochendichte mittels QCT (BMD <sub>QCT</sub> )	31
4.1.4. Bestimmung der Knochendichte mittels MSCT (BMD <sub>MSCT</sub> )	32
<b>4.2. Strukturanalyse des trabekulären Knochens</b>	<b>35</b>
4.2.1. Patientenkollektiv II (PK II)	35
4.2.2. Bildgebung	36
4.2.3. Strukturanalyse	36
4.2.3.1. Segmentierung	37
4.2.3.2. Schwellenwertbildung (Thresholding)	38
4.2.3.3. Morphologische Parameter	39
<b>4.3. Vertebrale Frakturen und Pathologien</b>	<b>41</b>
4.3.1. Patientenkollektiv	41
4.3.2. Bildgebung	41
4.3.3. Bildanalyse	42
4.3.4. Retrospektive Analyse der radiologischen Befunde	43
<b>4.4. Statistische Methoden</b>	<b>43</b>



<b>5.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>45</b>
5.1.	<b>BMD in der QCT im Vergleich mit der BMD in der MSCT in vivo (BMD<sub>QCT</sub> vs. BMD<sub>MSCT</sub>)</b>	<b>45</b>
5.1.1.	Alter und Geschlechterverhältnis der Patienten (PK I)	45
5.1.2.	Mittelwerte und Standardabweichungen der Knochen-dichte für das Gesamtkollektiv (PK I)	45
5.1.3.	Bestimmtheitsmaße und lineare Zusammenhänge	46
5.1.4.	Berechnungen für jeden einzelnen Lendenwirbel	49
5.1.5.	Osteopenie, Osteoporose und Frakturstatus	51
5.1.6.	Austauschbarkeit der BMD <sub>MSCT</sub> gegen die BMD <sub>QCT</sub> ?	52
5.1.7.	Zusammenhang zwischen Alter und BMD	53
5.1.8.	Geschlechtsspezifische Ergebnisse für Mittelwert und Standardabweichung der BMD	54
5.2.	<b>Strukturanalyse des trabekulären Knochens</b>	<b>55</b>
5.2.1.	Alter der Patientinnen (PK II)	55
5.2.2.	Analyse der Knochendichte und der Strukturparameter für die Gesamtheit der Wirbelkörper L1 bis L3	55
5.2.3.	Analyse der Knochendichte und der Strukturparameter separat für jeden Wirbelkörper	56
5.2.4.	ROC-Analyse hinsichtlich des Frakturstatus für die Gesamtheit der Wirbelkörper L1 bis L3	58
5.2.5.	ROC-Analysen des Frakturstatus separat für jeden einzelnen Wirbelkörper	60
5.3.	<b>Vertebrale Frakturen und Pathologien</b>	<b>63</b>
5.3.1.	Wirbelkörperfrakturen	63
5.3.2.	Andere Wirbelsäulenpathologien	65
<b>6.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>68</b>
<b>7.</b>	<b>Schlussfolgerung</b>	<b>83</b>
<b>8.</b>	<b>Anhang</b>	<b>84</b>
8.1.	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>84</b>
8.2.	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>85</b>
8.3.	<b>Publikationen und Vorträge</b>	<b>86</b>
8.4.	<b>Lebenslauf</b>	<b>92</b>
	Persönliche Daten	92
	Schulbildung	92
	Zivildienst	92
	Hochschulbildung	92
	Berufliche Erfahrung	93
8.5.	<b>Danksagung</b>	<b>93</b>
8.6.	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>94</b>



# Abkürzungen

2D	Zweidimensional
3D	Dreidimensional
$\mu$ CT	Mirko-Computertomographie
app.	apparent, scheinbar; Parameter, deren absolute Werte mit den angewendeten Messmethode nicht exakt wiedergegeben werden kann
AUC	area under the curve, Fläche unter der Kurve
BMD	bone mineral density Knochen(mineral)dichte
BMD <sub>ESCT</sub>	Knochendichte, gemessen im Einschicht-Spiral-Computertomographen
BMD <sub>MSCT</sub>	Knochendichte, gemessen im Mehrschicht-Spiral-Computertomographen
BMD <sub>QCT</sub>	Knochendichte, gemessen im quantitativen Computertomographen
BUA	broadband ultrasound attenuation, Breitband Ultraschall Abschwächung (in dB/MHz)
BV/TV	bone volume / tissue volume; bone fraction; Knochenvolumenfraktion,
BWS	Brustwirbelsäule
CT	Computertomographie
DBC	fraktale Dimension nach dem Box-Counting-Algorithmus
DIMA	direct magnification, direktradiographische Vergrößerungsaufnahme
DPA	dual photon absorptiometry, Zwei-Photonen-Absorptiometrie
DAS	fraktale Dimension nach der "Surfacearea"-Methode
DSV	fraktale Dimension nach der "Semivarianz"-Methode
DXA	dual energy x-ray absorptiometry, Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie, Dualröntgen-Absorptiometrie
ESCT	single sclice computed tomography, Einschicht-Spiral-Computertomographie,
FEM	finite element modeling, Finite-Element-Modellierung
FOV	Field of view, Sichtfeld
HRCT	High resolution computed tomography, hochauflösende Computertomographie
HRMR	high resolution magnetic resonance imaging, hochauflösende Magnetresonanztomographie
HU	Hounsfield unit, Hounsfield-Einheit
ISG	Iliosakralgelenk
i.v.	Intravenös
KM	Kontrastmittel
L1	erster Lendenwirbelkörper
L2	zweiter Lendenwirbelkörper
L3	dritter Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
MPR	multi-planar reconstruction, multiplanare Rekonstruktion
MRT = MR	Magnetresonanztomographie

MSCT	multislice computed tomography, Mehrschicht-Spiral-Computertomographie, Mehrzeilen-Spiral-Computertomographie
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom, aus der Gruppe der vom M. Hodgkin abgrenzbaren malignen Lymphome
pDXA	peripheral dual energy x-ray absorptiometry, periphere Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie
PACS	Picture Archiving and Communications System, Bildarchivierungs und Kommunikationssystem
PK	Patientenkollektiv
pQCT	periphere quantitative Computertomographie
QMR	Quantitative Magnetresonanztomographie
QCT	Quantitative Computertomographie
QUI	index of consistency, Festigkeitsindex (im quantitativen Ultraschall)
QUS	quantitativer Ultraschall
RA	radiographische Absorptiometrie
ROC-Analyse	receiver-operating-characteristics-analysis, Receiver-Operating-Characteristics-Analyse
ROI	region of interest
SCT	Spiral-Computertomographie
SD	standard deviation, Standardabweichung
SFI	spinal fracture index, spinaler Frakturindex
SOS	speed of sound, Ultraschall-Knochen-Leitgeschwindigkeit
SPA	single photon absorptiometry, Einzel-Photon-Absorptiometrie
SXA	single energy x-ray absorptiometry, Einzel-Spektrum-Röntgenabsorptiometrie
THR	threshold, thresholding, Verfahren zur Festlegung eines Grenzwertes
Tb.N	trabecular number, trabekuläre Anzahl
Tb.Sp	trabecular separation, trabekulärer Abstand
Tb.Th	trabecular thickness, trabekuläre Dicke
WHO	World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation
WK	Wirbelkörper
WS	gesamte Wirbelsäule

# 1. Einleitung

Osteoporose ist eine langsam fortschreitende Stoffwechselerkrankung. Die oftmals große Latenz bis zum Auftreten von Symptomen und Frakturen ermöglicht einerseits größere Zeiträume für diagnostische und präventive Maßnahmen, andererseits ist aber im fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit bereits eingetretenen strukturellen Knochen-Umbauvorgängen der Effekt therapeutischer Maßnahmen eingeschränkt. Daher ist die Diagnosestellung noch im präklinischen Stadium von großer Bedeutung. Etablierte radiologische Verfahren zur Früherkennung sind die Dualröntgen-Absorptiometrie (DXA) und die quantitative Computertomographie (QCT).

Die Definition der Osteoporose lehnt sich wesentlich an die Knochenmineraldichte (BMD, bone mineral density) an (Kapitel 3.1.2.). Diese Definition ist jedoch problematisch, wie in mehreren klinischen und experimentellen Studien belegt werden konnte; das Hauptproblem liegt in der Überschneidung der BMD-Werte bei gesunden Individuen und Patienten mit osteoporotischen Frakturen<sup>24,94,150</sup>.

Diese breite Überlappungszone ist einleuchtend, wenn man sich die Tatsache vor Augen führt, dass die Stabilität des Knochens neben seiner Masse, also der Quantität, die bei der BMD-Messung jeweils sehr präzise bestimmt werden kann, auch von der Geometrie und den Materialeigenschaften der Trabekel, also der strukturellen Qualität, bestimmt wird. Während die mechanische Belastbarkeit der einzelnen Trabekel von nicht oder kaum messbaren Parametern wie Kollagengehalt und/oder Vernetzung der Kollagenfasern abhängt, ist die Analyse der trabekulären Architektur sehr detailreich möglich. Deswegen darf sich das Interesse der Osteoporoseforschung nicht nur auf die Verbesserung bestehender densitometrischer Verfahren beschränken, sondern muss sich auch auf die Entwicklung möglichst verschiedener strukturanalytischer Techniken fokussieren.

Während die Einschicht-Spiral-Computertomographie (ESCT) mit ihrem Auflösungsvermögen von bis zu 400 µm bei minimal 1000 µm Schichtdicke nicht den diagnostischen Anforderungen genügt, kommt die Mehrschicht-Computertomographie (MSCT) mit ihrer Ortsauflösung von maximal 230 µm bei Schichtdicken um 500 µm gerade eben an den Bereich der isotropen Darstellung der Knochen trabekel heran und bietet damit einen vertretbaren Kompromiss zwischen Strahlenexposition, Untersuchungszeit und Ortsauflösung.

## 2. Zielsetzung dieser Arbeit

Mit dieser Arbeit sollten drei grundlegende Teilaspekte bearbeitet werden, mit dem Ziel, die Osteoporosediagnostik zu verbessern.

### I. Quantität

Im ersten Teil der Studie sollte untersucht werden, ob die Knochendichte (BMD), die in der kontrastmittelverstärkten in vivo Mehrschicht-Spiral-Computertomographie-Untersuchung (MSCT) gemessen werden kann, mit den Knochendichtewerten der Quantitativen Computertomographie (QCT) korrelierte.

### II. Qualität und Frakturvorhersagekraft

Der zweite Teil der vorliegenden Studie widmete sich der Strukturanalyse von abgebildeten Knochenbälkchen auf die Strukturparameter [Knochenvolumenfraktion (BV/TV), trabekuläre Anzahl (Tr.N.), trabekuläre Dicke (Tr.Th.) und trabekulärer Abstand (Tr.Sp.)] insbesondere hinsichtlich der Vorhersagekraft des Frakturrisikos bei osteoporotischen Patienten. Strukturparameter wurden mit BMD in der Voraussage von osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen verglichen.

### III. Frakturerkennung

Im Dritten Teil wurde untersucht, ob die Möglichkeiten der multiplanaren Rekonstruktion (MPR) moderner Computertomographen hierbei einen Vorteil gegenüber älteren Einzelschicht-Spiral-Comutertomographen (ESCT) ohne diese Technik darstellte. Es analysiert inwieweit die sagittalen Reformationen und ggf. weitere MPR die Detektion von osteoporotischen Frakturen und anderen pathologischen Wirbelsäulenveränderungen im Vergleich zu der alleinigen Bewertung der axialen Schichten verbesserten

Zusätzlich wurde analysiert wie oft die Veränderungen Erwähnung in den radiologischen Befunden des befundenden Institutes Erwähnung fanden.

# 3. Grundlagen und Übersicht

## 3.1. Osteoporose

### 3.1.1. Definition

Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochens charakterisiert ist und mit einer konsekutiven Erhöhung der Knochenbrüchigkeit und Empfänglichkeit für Frakturen einhergeht <sup>75</sup>.

### 3.1.2. Klassifikation

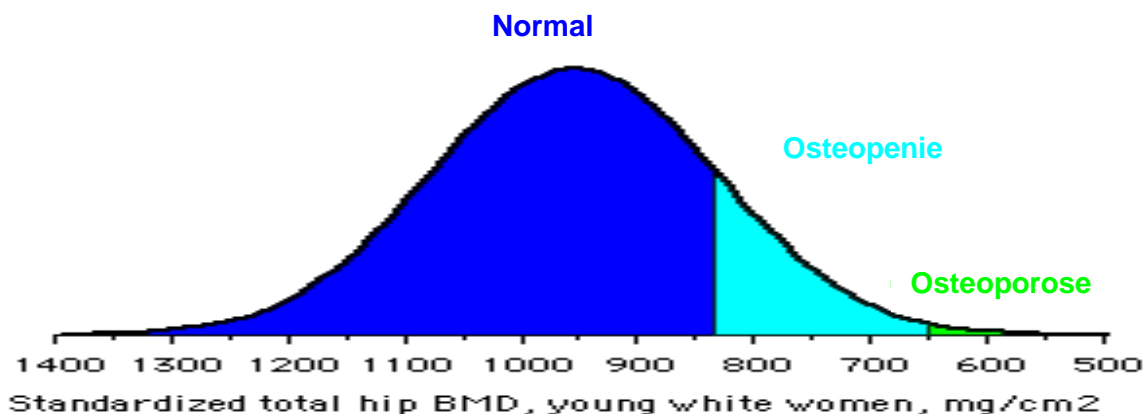
Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat 1993 <sup>1</sup> Diagnosekriterien auf der Basis der Knochendichtemessung (BMD-Messung), den so genannten T-Score (Tab.3-1), definiert. Er ist angegeben als Standardabweichung (SD) von dem Mittelwert der Knochendichte (BMD) gesunder postmenopausaler Frauen, gemessen in der Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie (DXA).

Kategorie	WHO T-Score
Normbereich	T-Score $\geq$ -1 SD
Osteopenie	-1 SD > T-Score > -2,5 SD
Osteoporose	T-Score $\leq$ -2,5 SD
Manifeste Osteoporose	T-Score $\leq$ -2,5 SD, plus zusätzlich stattgehabte pathologische Fraktur / Frakturen

**Tabelle 3-1:** WHO-Kriterien zur Einteilung der Osteoporose

Die ausgeprägtesten osteoporotischen Knochenveränderungen und Frakturen betreffen die Wirbelsäule, den Hüftbereich, sowie die distalen Unterarme und sind für die-

se Lokalisationen am besten untersucht <sup>114</sup>. In der vorliegenden Arbeit sind ausschließlich Wirbelkörperfrakturen relevant.



**Abbildung 3-1:** Standardisierte Gesamtknochendichte der Hüfte junger weißer Frauen in  $\text{mg} / \text{cm}^2$  <sup>1</sup>

Zur Klassifizierung der Höhenminderung wird heute bevorzugt der „spinal fracture index“ (SFI) nach Genant <sup>51</sup> herangezogen. Hierbei werden die anteriore, mediale und posteriore Höhe des Wirbelkörpers gemessen und die Höhenminderung in vier Grade (0 bis 3) eingeteilt. Die Prozentzahlen beziehen sich auf Werte benachbarter, gesunder WK.

Grad 0	<i>keine Fraktur</i> , normaler, nicht frakturierter WK
Grad 1	<i>geringe Fraktur</i> , Höhenreduktion von 20-25 % anterior, mittig oder posterior mit einer Fläche von 10-20 %
Grad 2	<i>mäßige Fraktur</i> , Höhenreduktion von 25-40 % anterior, mittig oder posterior mit einer Fläche von 20-40 %
Grad 3	<i>schwere Fraktur</i> , Höhenreduktion von mehr als 40 % anterior, mittig oder posterior mit einer Fläche von mehr als 40 %

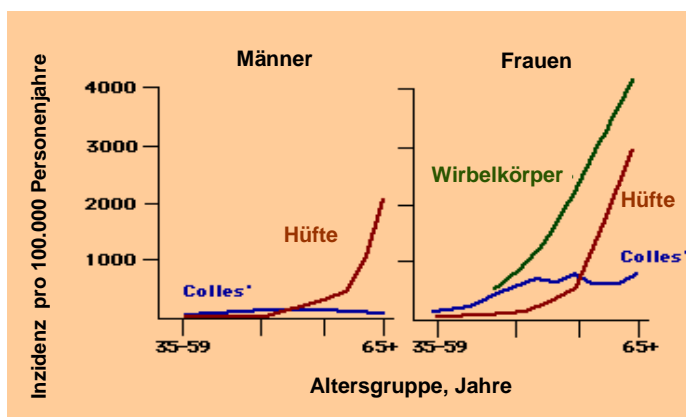
**Tabelle 3-2:** Stadieneinteilung der Osteoporose durch den „spinal fracture index“ <sup>52</sup>

### 3.1.3. Epidemiologie

In den Vereinigten Staaten wird die Zahl aller osteoporotischen Frakturen auf ca. 1,3 Millionen jährlich geschätzt<sup>1</sup>; hierbei sind etwa die Hälfte Wirbelkörperfrakturen, ein Viertel Hüftfrakturen und ein Viertel distale Radiusfrakturen Typ „Colles“<sup>1</sup>. In der

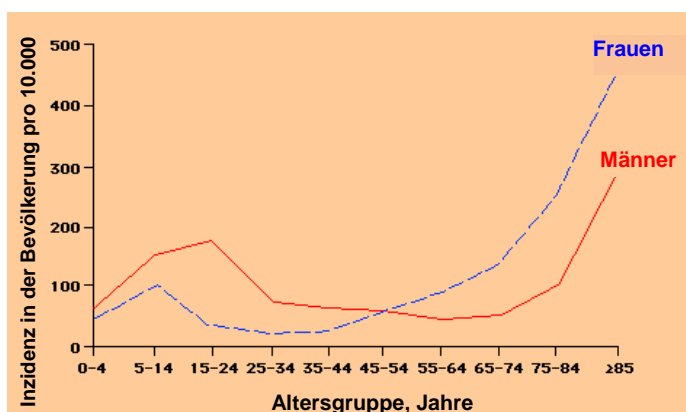


Bundesrepublik Deutschland ereignen sich jährlich etwa 150.000 Schenkelhalsfrakturen.<sup>57</sup> Das individuelle Risiko im Laufe des Lebens einen osteoporotischen Knochenbruch zu erleiden liegt bei ca. 15 % und damit im Bereich des Risikos für koronare Herzerkrankungen<sup>57</sup>, wobei das Risiko mit dem Alter dramatisch zunimmt. Jüngere Frauen und Männer die an Osteoporose erkranken werden in ihrer Lebenserwartung im Vergleich zu einem Normalkollektiv deutlich beeinträchtigt, so sinkt z.B. die Lebenserwartung einer sechzigjährigen Frau die eine osteoporotische Wirbelkörperdeformation erleidet um durchschnittlich mehr als elf Jahre<sup>21</sup>. Auch stellt die osteoporotische Fraktur als Endpunkt des Krankheitsbildes für den einzelnen Patienten den Hauptfaktor in der Einschränkung seiner Lebensqualität und gesundheitsökonomisch den Hauptkostenfaktor dar<sup>57</sup>.



**Abbildung 3-2:** Erhöhtes osteoporotisches Frakturrisiko im Alter.

Inzidenzraten der drei häufigsten osteoporotischen Frakturlokalisationen bei Männern und Frauen in Abhängigkeit vom Lebensalter. Die Gesamtfrakturnrate ist bei Frauen etwa dreimal höher<sup>133</sup>.



**Abbildung 3-3:** Jährliche Frakturnrate bei Frauen und Männern.

Durchschnittliche jährliche Inzidenzrate osteoporotischer Frakturen pro 10.000 Frauen und Männer in Leicester, Großbritannien. Beginn des Kurvenanstiegs bei Frauen im Alter von etwa 44 Jahren, mit Eintritt in die Menopause; bei Männern im Alter von 74 Jahren, dafür aber steiler<sup>36</sup>.

Geschlecht und die Zugehörigkeit zu bestimmten ethnischen Gruppen beeinflussen das individuelle Risiko einer osteoporotischen Fraktur. Weiße Frauen erleiden im Durchschnitt fünf bis zehn Jahre früher eine Fraktur als weiße Männer (Abbildung

3-3) <sup>56</sup>. Im Vergleich der Rassen tragen kaukasische Frauen das höchste Risiko, eine osteoporotische Fraktur zu erleiden. Neueren Erkenntnissen zufolge besteht bei asiatischen Frauen ein niedrigeres Frakturrisiko als bei Kaukasierinnen, aber ein leicht höheres gegenüber afroamerikanischen Frauen <sup>45,136,152</sup>.

Neben der medizinischen Bedeutung gesteigerter Unfall- und Verletzungsfolgen kommt der Osteoporose volkswirtschaftlich und gesundheitspolitisch ein ähnlich hohes Interesse zu. Ihre Folgeerscheinungen verursachen jährlich Kosten in erheblichen Ausmaßen, so z.B. in Kanada von 1,3 Milliarden US\$ <sup>100</sup>, in den Vereinigten Staaten von 13,8 Milliarden US\$ <sup>69</sup> und in Deutschland von etwa 5,0 Milliarden € jährlich <sup>57</sup>.

### 3.1.4. Therapie

Eine Prävention der Osteoporose ist möglich und es existieren vielfältige Therapieoptionen <sup>79,140</sup>. Zur frühzeitigen Vorbeugung sind zunächst relativ einfache Maßnahmen zur Erhöhung des Knochenmineralsalzgehaltes ausreichend. Hierzu zählen regelmäßige körperliche Betätigung <sup>44,58,120</sup> und tägliche Zufuhr von Kalzium und Vitamin D <sup>22,28,29,40</sup>.

Für Patienten mit fortgeschrittener Osteoporose stehen unterschiedliche Therapiekonzepte zur Verfügung, deren wichtigste hier kurz dargestellt seien: Östrogene beeinflussen den Verlauf der postmenopausalen Osteoporose positiv, indem das Frakturrisiko deutlich abnimmt. Die Behandlung mit Östrogenen ist jedoch mit zahlreichen Nebenwirkungen belastet, sodass sie mittlerweile nur noch bei Vorhandensein mehrerer Risikofaktoren Anwendung finden <sup>46,119</sup>.

Heutzutage sind Bisphosphonate - meist Alendronat und Risedronat - die Medikamente der ersten Wahl, die die krankhafte, gesteigerte Knochenresorption hemmen und so zu einer Zunahme der Knochendichte führen. Für beide Substanzen existieren mittlerweile wertvolle Langzeiterfahrungen. Alendronat scheint gewisse Vorteile gegenüber Risedronat zu besitzen: Eine sichere Wertung der klinischen Relevanz ist jedoch weiteren Studien vorbehalten <sup>12,64,65,68,112,113,142</sup>.

Der selektive Östrogenrezeptormodulator Raloxifen gilt ebenfalls als ein Medikament der ersten Wahl. Er erhöht die Knochendichte und reduziert das Gesamt-LDL im Serum ohne eine Endometriumhyperplasie oder vaginale Blutungen zu stimulieren <sup>33</sup>. Es reduziert auch die Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen. Jedoch ist für Raloxifen sein evtl. negativer Effekt auf eine bestehende koronare Herzerkrankung ungeklärt

und das Risiko der Thrombembolie scheint ähnlich dem der Östrogene zu sein<sup>42,101</sup>. Deshalb werden bisher Bisphosphonate favorisiert, insbesondere weil direkte Vergleiche zwischen diesen beiden Substanzgruppen noch fehlen.

### 3.1.5. Pathophysiologie und Pathomorphologie

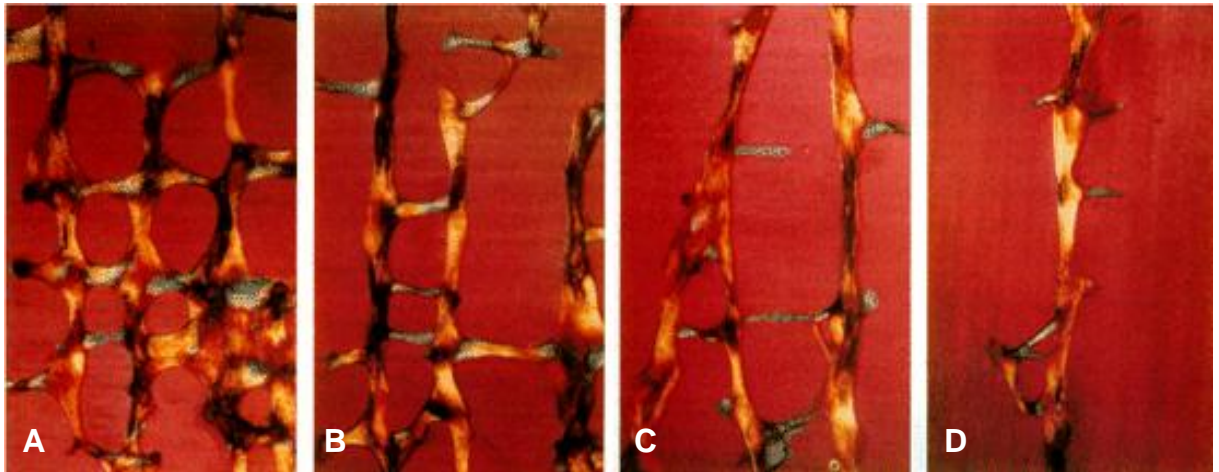
Das pathophysiologische Korrelat der Osteoporose ist die Osteoblasteninsuffizienz und eine gesteigerte Osteoklastenaktivität. Dabei manifestiert sich die Erkrankung zunächst am spongiosen Knochen<sup>2,138,148,151</sup>, der nur etwa 15 % der gesamten Knochenmasse ausmacht. Die Spongiosa besitzt jedoch 85 % der Oberfläche mit aktiven Osteoblasten und Osteoklasten<sup>53</sup>. Der spongiose Knochen besteht aus einem Netzwerk von durchschnittlich 80 - 120 µm breiten Trabekeln, die plattenförmig und untereinander stark verknüpft angeordnet sind. Die Mikroarchitektur dieses feinen Gefüges ist für die Stabilität des Knochens von außerordentlicher Bedeutung<sup>150</sup>.

Als Folge der ständig stattfindenden Umbauvorgänge innerhalb des Knochens treten an den Trabekeln physiologischerweise wechselnd ausgeprägte Resorptionslakunen mit einer ungefähren Tiefe von 60 µm auf. Im Krankheitsfall können jedoch abnorm tiefe Resorptionslakunen, für die sogenannte „Killerosteoklasten“ verantwortlich sind<sup>30-32</sup>, zu einer Durchtrennung („Perforation“) der plattenförmig angeordneten Knochenbälkchen führen. Dieser Vorgang geht zwar nur mit einem geringen Verlust an Knochenmasse einher; entscheidend ist jedoch eine tief greifende Gefügestörung in der Trabekelarchitektur, die von den Osteoblasten nicht wieder normalisiert werden kann und zu dem so genannten „uncoupling“ („Abkopplung“) Anlass gibt. Die Perforationsfrequenz korreliert dabei mit dem Ausmaß der Osteoporose (Abbildung 3-4). Andererseits wurde durch vergleichende Messungen der Knochenmasse bei Patienten mit Osteoporose und Knochengesunden sichergestellt, dass bei einem nicht unerheblichen Prozentsatz der Patienten die Knochenmasse in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander abweicht<sup>17,18,24,92,150</sup>.

Wie schon durch die Definition der WHO verdeutlicht, hängt somit die Stabilität und Tragfähigkeit des Knochens neben der Knochenmasse auch wesentlich von dessen Mikroarchitektur ab. Daher ist heutzutage die Diagnosestellung einer Osteoporose alleinig anhand von Knochendichte-Messungen nicht mehr zu verantworten.

Die Qualität des Mikrogerüsts aus Trabekeln zeigt sich in der Form der Trabekel und ihrer dreidimensionalen Verknüpfung. Bei der durch die „Perforation“ bedingten

Umwandlung der plattenförmigen Trabekel in stabartige Strukturelemente nimmt die Stabilität exponentiell ab. So kann diese „Verstabung“ trotz minimalem Knochenmasseverlust zu einem dramatischen Stabilitätsverlust führen. Für die histologische Diagnose der Osteoporose ist daher der Verlust der intratrabekulären Verknüpfungen von entscheidender Bedeutung<sup>30-32,115</sup> (Abbildung 3-4).



**Abbildung 3-4:** Altersabhängiger Verlust des trabekulären Knochens

Sequentieller Trabekelverlust wie er sich in der histologischen Untersuchung von Knochenproben darstellt. Vertikale Trabekel werden gelb dargestellt, horizontale blau-grün. (A) Normaler Knochen eines 50jährigen mit fast perfekter Kontinuität des Trabekel-netzwerkes. (B) Horizontal leicht ausgedünnter Knochen eines 58jährigen mit leichtem Kontinuitätsverlust. (C) Fortgesetzte Ausdünnung des horizontalen Trabekelgerüsts und stärkere Separation der vertikalen Struktur bei einem 76jährigen Mann. (D) Fortgeschrittener Zusammenbruch des gesamten Netzwerkes mit nicht verknüpften vertikalen Trabekeln bei einem 87jährigen Mann. - (C) und (D) repräsentieren eine Osteoporose<sup>115</sup>.

## 3.2. Klinisch-radiologische Osteoporosediagnostik

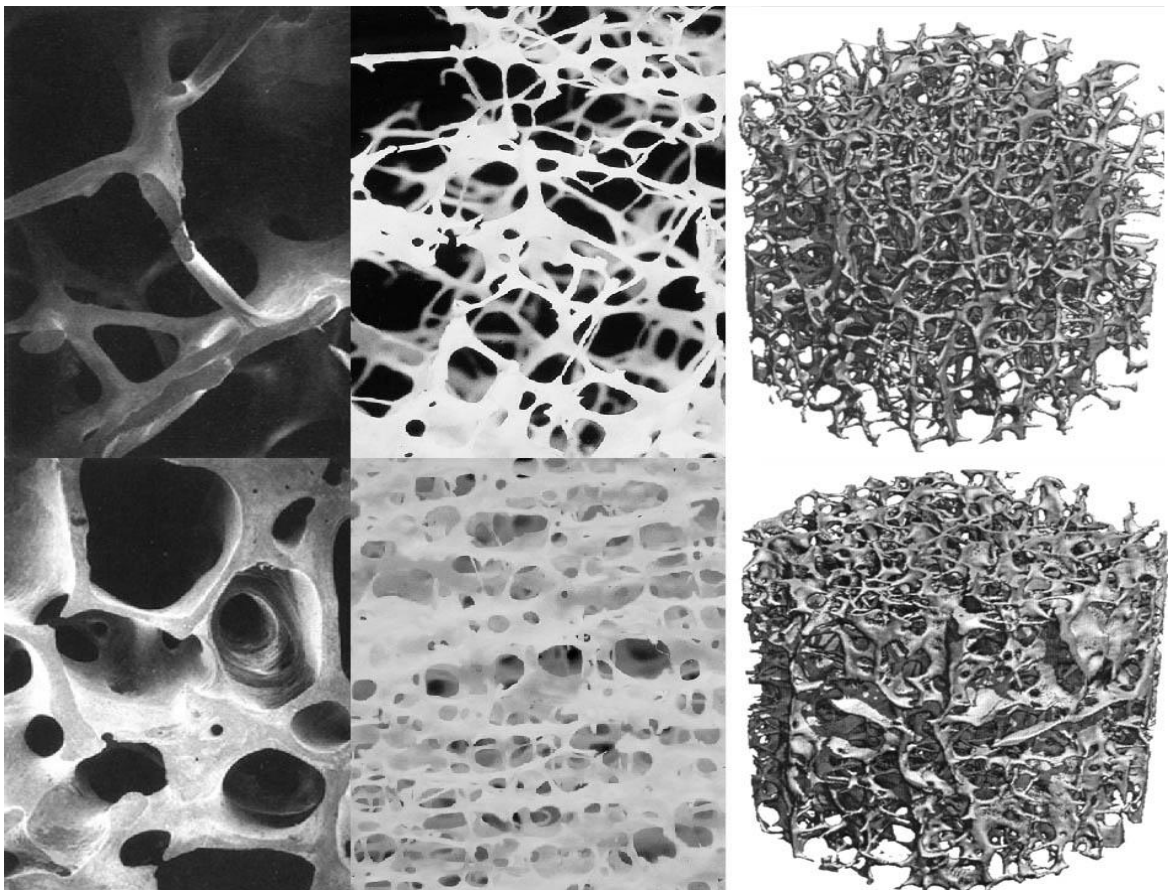
### 3.2.1. Konventionelle Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule

Die konventionelle Röntgenuntersuchung ist kein geeignetes Verfahren zur Früherkennung der Osteoporose, denn es kann erst ab einer Demineralisierung von 20 bis 40 % eine Osteoporose erkannt werden<sup>83</sup>. Eine Quantifizierung der Knochenmasse ist im Gegensatz zur Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie (DXA) und zur Quantitativen Computertomographie (QCT) nicht möglich. Ebenso wenig lässt sich mit der konventionellen Röntgendiagnostik die Knochenfestigkeit beurteilen<sup>43</sup>. Ein weiterer Nachteil ist, dass trotz der guten Ortsauflösung bis zu 40 µm, lediglich ein

Summationsbild entsteht, in dem das Trabekelgerüst keiner näheren Strukturanalyse zugänglich ist<sup>92</sup>.

In der Vergangenheit beschriebene Osteoporosekriterien wie erhöhte Strahlentransparenz, strähnige Spongiosastruktur, Betonung der Grund- und Deckplatten, sowie Reduktion der kortikalen Dicken sind zwar vielfach darstellbar, aber zur Diagnosestellung, gerade im Grenzbereich zur Normalität, ohne verlässliche Aussagekraft.

Spätzeichen der Osteoporose sind Deckplattenfrakturen. Die Analyse dieser Wirbelkörperdeformierungen hat eine hohe Relevanz in der Diagnosestellung der manifesten Osteoporose und der weiteren Verlaufsbeurteilung<sup>50</sup>. Zur semiquantitativen Klassifizierung des Schweregrades existieren mehrere Indices. In dieser Arbeit wurde der in Kapitel 3.1.2 beschriebene „spinal fracture index“ (SFI) nach Genant angewendet<sup>51</sup>.



**Abbildung 3-5:** Osteoporotischer im Vergleich zu gesundem Knochen

Vergleich von osteoporotischem (oben) und gesundem Knochen (unten), in der Elektronenmikroskopie im Detail (links) und in der Übersicht (Mitte) und in der Mikro-Computertomographie, Übersicht (rechts)

### 3.2.2. Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie (DXA)

Die Knochendichtebestimmung mittels der Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie (DXA) ist von entscheidender Bedeutung in der Osteoporosediagnostik und übertrifft die artverwandte Dual-Photonen-Absorptiometrie (DPA) an Genauigkeit <sup>77</sup>. Bei der DXA wird im Unterschied zu der Quantitativen Computertomographie (QCT) nicht der Knochenmineralgehalt pro Volumen ( $\text{mg} / \text{cm}^3$ ), sondern pro Fläche ( $\text{mg} / \text{cm}^2$ ) berechnet. Durch den Einsatz zweier verschiedener Strahlenspektren bei der DXA, lässt sich weitgehend unabhängig von umliegenden Weichteilgeweben, selektiv die Abschwächung durch im Strahlengang liegendes Knochengewebe berechnen. So können Fehler in der Berechnung der Knochendichte, die vor allem durch das umgebende Fettgewebe hervorgerufen sind, eliminiert werden.

Da Frakturen des proximalen Femurs und der Wirbelsäule die größte Einschränkung an Lebensqualität für den Patienten mit sich bringen, sind Densitometrie-Messungen im Vorfeld mit Hilfe der DXA besonders geeignet. Auch für die Hüftregion ist die DXA-Messung heutzutage die zuverlässigste Art und Weise, das bestehende Frakturrisiko zu ermitteln. Messungen an der Wirbelsäule mit DXA sind hingegen für die Einschätzung des Therapieerfolges am sensitivsten. Grundlegend wichtig für die klinische Akzeptanz dieser Methode sind die Erkenntnisse verschiedener epidemiologischer Studien, die zeigen, dass das Frakturrisiko eines Patienten eng mit dessen BMD korreliert. So hat auch die WHO 1993 ihre Osteoporosedefinition auf der Basis der DXA-Messung der Hüfte formuliert (Kapitel 3.1.1.).

### 3.2.3. Quantitative Computertomographie (QCT)

Die QCT erlaubt als einzige Methode eine direkte, volumetrische Berechnung der BMD (in  $\text{mg}$  Hydroxapatit /  $\text{cm}^3$ ) des trabekulären und/oder kortikalen Knochens. Diese Berechnungen können praktisch für jeden Abschnitt des Skeletts angestellt werden. Da bei der Osteoporose der trabekuläre Knochen der Wirbelkörper als erster aller Skelettabschnitte verändert ist und auch unter Behandlung als erster anspricht, wird die QCT standardisiert häufig an der Lendenwirbelsäule durchgeführt. Dabei werden die Knochendichtewerte im Bereich zwischen zwölftem Brustwirbel (Th12) und viertem Lendenwirbel (L4) an zwei oder mehr Wirbelkörpern erhoben. Zur Kalibrierung verwendet man ein aus zwei oder mehr Komponenten bestehendes Phantom definierter Dichte, z.B. 0 Hounsfield-Einheiten (HU) und 200 HU, das unter

dem Rücken des Patienten platziert wird. Üblicherweise werden heutzutage solide Hydroxylapatit-Kalibrations-Phantome eingesetzt, die im Gegensatz zu den früher verwendeten Flüssigphantomen über die Zeit wesentlich stabiler sind.

Die QCT-Untersuchung verursacht, bei korrekter Durchführung, eine relative geringe Strahlenbelastung von ca. 50 - 100  $\mu\text{Sv}$ , die etwa einer Strahlendosis während eines transatlantischen Fluges entspricht. Die absorbierte Strahlendosis ist jedoch immer noch deutlich höher als bei einer äquivalenten DXA-Untersuchung (Tabelle 3-3) <sup>59</sup>. Ein weiterer Nachteil ist die begrenzte Verfügbarkeit. Allerdings haben mehrere Studien gezeigt, dass die QCT besser zwischen Patienten mit und ohne Frakturen, bzw. zwischen Patienten mit und ohne Osteoporose zu unterscheiden vermag <sup>60,118,154</sup>.

<b>Technik</b>	<b>gemessener Knochen</b>	<b>Unter-suchungs-zeit (min)</b>	<b>möglicher Genauigkeits-fehler (%)</b>	<b>Präzisions-fehler (%)</b>	<b>effektive Strahlen-dosis (<math>\mu\text{Sv}</math>)</b>
DXA	Wirbelsäule Hüfte Ganzkörper	5-20	3-9	1-3	1-5
pDXA	Kalkaneus Unterarm Finger	<5	1-9	1-2	3
SXA	Kalkaneus	<5			
QCT	Wirbelsäule	10-15	3-15	2-5	60
pQCT	Unterarm	10	4-8	1-2	3
QUS	Kalkaneus Schienbein	<5	k.A.	2-8	Keine
RA	Hand	1-3	4	1-2	1

**Tabelle 3-3:** Techniken der Knochendichtemessung <sup>141</sup>

### 3.3. Strukturanalyse des trabekulären Knochens

Als Parameter der Strukturanalyse haben sich vor allem folgende Messgrößen etabliert:

- Knochenvolumenfraktion (BV/TV)
- Trabekuläre Anzahl (Tr.N)
- Trabekuläre Dicke (Tr.Th)
- Trabekulärer Abstand (Tr.Sp)
- Fraktale Dimension

Werden Messverfahren benutzt, die die einzelnen Trabekel nicht isotrop abzubilden vermögen - wie z.B. das in der vorliegenden eigenen Studie verwendete CT-Verfahren - so ergeben die errechneten Parameter nur scheinbare (engl. = apparent) Werte, z.B. eine so genannte scheinbare trabekuläre Dicke ( $_{app}Tr.Th$ ). Die ausführliche Erläuterung der morphologischen Parameter erfolgt im Kapitel 4.2.3.3..

#### 3.3.1. Konventionelle Radiographie

Die konventionelle Radiographie ist ein projektionsradiographisches Verfahren, das lediglich ein Summationsbild der Trabekelstruktur des Knochens liefert. Am peripheren Skelett wird, je nach Film-Folien-System, eine Ortsauflösung von bis herab zu 40  $\mu m$  erreicht. Dadurch ist es möglich, die Trabekelstruktur bis zu einem gewissen Grad, am distalen Radius und am proximalen Femur real abzubilden <sup>8,9,86,87</sup>.

Ein bedeutsamer Faktor einer jeden Strukturanalyse ist die einwandfreie Reproduzierbarkeit und die Untersucherunabhängigkeit aller Messergebnisse. Deshalb wird automatisierten Verfahren allgemein der Vorzug gegeben.

Lin et al. <sup>89</sup> haben in einer in vitro-Studie fraktale Strukturparameter aus projektionsradiographischen Bildern von Knochenproben des proximalen Femurs berechnet und die Aussagekraft ihrer Messergebnisse zusammen mit der BMD hinsichtlich deren biomechanischer Festigkeit verglichen. Dabei korrelierten beide Parameter signifikant mit der Knochenfestigkeit, die BMD stärker ( $r = 0,72$ ) als die fraktalen Parameter ( $r = 0,56$ ). Nachfolgend konnten sie in einem Multiregressionsmodell zeigen, dass die Kombination aus BMD und fraktalen Parametern eine zusätzliche Information bezüglich der Knochenfestigkeit aufweist ( $r = 0,82$ ). In einer anderen Arbeit <sup>156</sup> wurden noch höhere Korrelationen zwischen Strukturparametern und



biomechanischer Festigkeit errechnet (bis  $r = 0,93$ ), die über die allein für die BMD erzielte Korrelation ( $r = 0,87$ ) der gleichen Studie hinausging.

In einer weiteren in vivo-Studie <sup>131</sup> waren postmenopausale Frauen mit und ohne osteoporotische Frakturen anhand der fraktalen Dimensionen und der BMD ihres Femurkopfes und ihrer trochantären Region, gemessen mit der DXA, verglichen worden. Es ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede für alle Parameter zwischen den Erkrankten und der Kontrollgruppe, wobei sich mittels einer Receiver-Operating-Characteristics-Analyse (ROC-Analyse) für die Strukturparameter eine stärkere Gewichtung als für die BMD abzeichnete.

Bei allen in vivo-Analysen, insbesondere der Wirbelsäule, ist jedoch zu beachten, dass sie in der Durchführung anfälliger für Artefakte sind. Variationen in der Bildqualität entstehen z.B. durch Darmgas- und/oder Weichteilüberlagerungen, insbesondere bei adipösen Patienten. Wenn dadurch im Einzelfall die Auswertungen auch stark beeinflusst werden können, so haben doch einige Autoren mittels lumbaler Texturanalyse sehr gute Ergebnisse bei der Unterscheidung von Patienten mit und ohne Wirbelkörperfrakturen erzielt <sup>15,16,70</sup>. Eine weitere Verbesserung bietet noch die Verwendung von Kalibrierungsphantomen <sup>23</sup>.

Generell sind konventionelle radiographische Verfahren besser an peripheren Skelettabschnitten einsetzbar; geringere Weichteilüberlagerungen reduzieren Artefakte und die Möglichkeit der Applikation höherer Strahlendosen verbessert die Bildqualität.

### 3.3.2. Hochauflösende Computertomographie (HRCT)

Die hochauflösende Computertomographie mit klinischen Geräten hat in der älteren Einzelschicht-Spiral-Computertomographie (ESCT) eine Ortsauflösung von minimal ca. 400  $\mu\text{m}$  bei einer minimalen Schichtdicke von 1000  $\mu\text{m}$ . Durch die modernere Mehrschicht-Spiral-Computertomographie (MSCT), bei der bis zu 64 Schichten auf einmal gescannt werden, erreicht man Ortsauflösungen von bis herab zu 230  $\mu\text{m}$  bei Schichtdicken von 500  $\mu\text{m}$  <sup>6</sup>.

Weil die Ortsauflösung der HRCT weiterhin über der Trabekeldicke liegt, sind die Knochenbälkchen nicht isotrop darstellbar, da deren Dimension etwa in der Größenordnung von 50 - 200  $\mu\text{m}$  liegt. Folglich lässt sich mit Hilfe der MSCT nur ein Summationsbild darstellen, das stark von Partialvolumeneffekten geprägt ist (Abbildung 3-6). Jedoch wurde gezeigt, dass die mittels HRCT gemessenen morpho-

logischen Strukturparameter signifikant mit den wahren Werten korrelieren, allerdings um den Faktor 8 - 10 niedriger, da nur größere Trabekel erfasst werden <sup>99</sup>.

Bisher sind nur einige wenige Studien bekannt geworden, die sich mit Hilfe der CT der Wirbelsäule und anderer Körperregionen hinsichtlich der Unterscheidung zwischen Patienten *mit* und Patienten *ohne* Frakturen widmen. Hierbei wurde einerseits die Relevanz der Knochenstrukturparameter und Knochendichtemessung zur Unterscheidung dieser beiden Gruppen untersucht <sup>56,117</sup>, sowie andererseits auch der Zusammenhang zwischen Strukturparametern und der Festigkeit von Knochenproben <sup>6,81,151</sup>. Die Kombination von Struktur- und Dichtemessungen zeigte in diesen Studien die besten Ergebnisse, erreichte jedoch keine Signifikanz.

Bauer et al. <sup>6</sup> konnten in einer in vitro-Studie zeigen, dass mit MSCT gemessene Strukturparameter hohe Korrelationen mit der  $\mu$ CT aufweisen, welche wiederum den histologischen Gegebenheiten in hohem Maße entsprechen. Weiterhin zeigten sie, dass morphometrische Strukturparameter am besten geeignet sind, um die biomechanische Festigkeit der untersuchten Knochenregionen vorherzusagen, sogar signifikant höher als die BMD. Am besten korrelierte hierbei die trabekuläre Anzahl (Tb.N) mit der Versagensspannung in Höhe von  $r^2 = 0,85$ , während die BMD nur ein  $r^2$  von 0,49 aufwies. Fraktale Strukturparameter eigneten sich am besten, um zwischen Wirbelkörpern mit und ohne Fraktur zu unterscheiden, was durch die Receiver-Operating-Characteristics-Analyse (AUC = 0,86) belegt wurde, besser als es die BMD (AUC = 0,70) vermag <sup>6</sup>. Auch Patel et al. <sup>128</sup> konnten die Erkenntnis stützen, dass Strukturparameter in hohem Maß die Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne Wirbelkörperfraktur ermöglichen (bis zu  $r = 0,85$ ).

### 3.3.3. Hochauflösende Magnetresonanztomographie (HRMR)

Aktuelle 3,0 oder 1,5-Tesla-MRT-Geräte haben bei der Darstellung peripherer Körperregionen wie z.B. Phalangen, Kalkaneus und Radius ein Ortsauflösungsvermögen von bis herab zu 150  $\mu$ m bei Schichtdicken von minimal bis zu 250  $\mu$ m, sowohl in vitro als auch in vivo <sup>88,94,96,103,107</sup>. Werden Scanner kleineren Durchmessers und größerer Feldstärke verwendet, so können noch stärkere Auflösungen bis zu minimal 50  $\mu$ m Voxelgröße erreicht werden <sup>25,26,66</sup>.

Ein Nachteil der HRMR ist jedoch, dass in vivo-Messungen bisher nur am peripheren Extremitätenskelett möglich sind (Radius, Kalkaneus) und die Untersuchungszeit pro Sequenz in einer Größenordnung von 10 bis 20 Minuten liegt. Außerdem muss eine

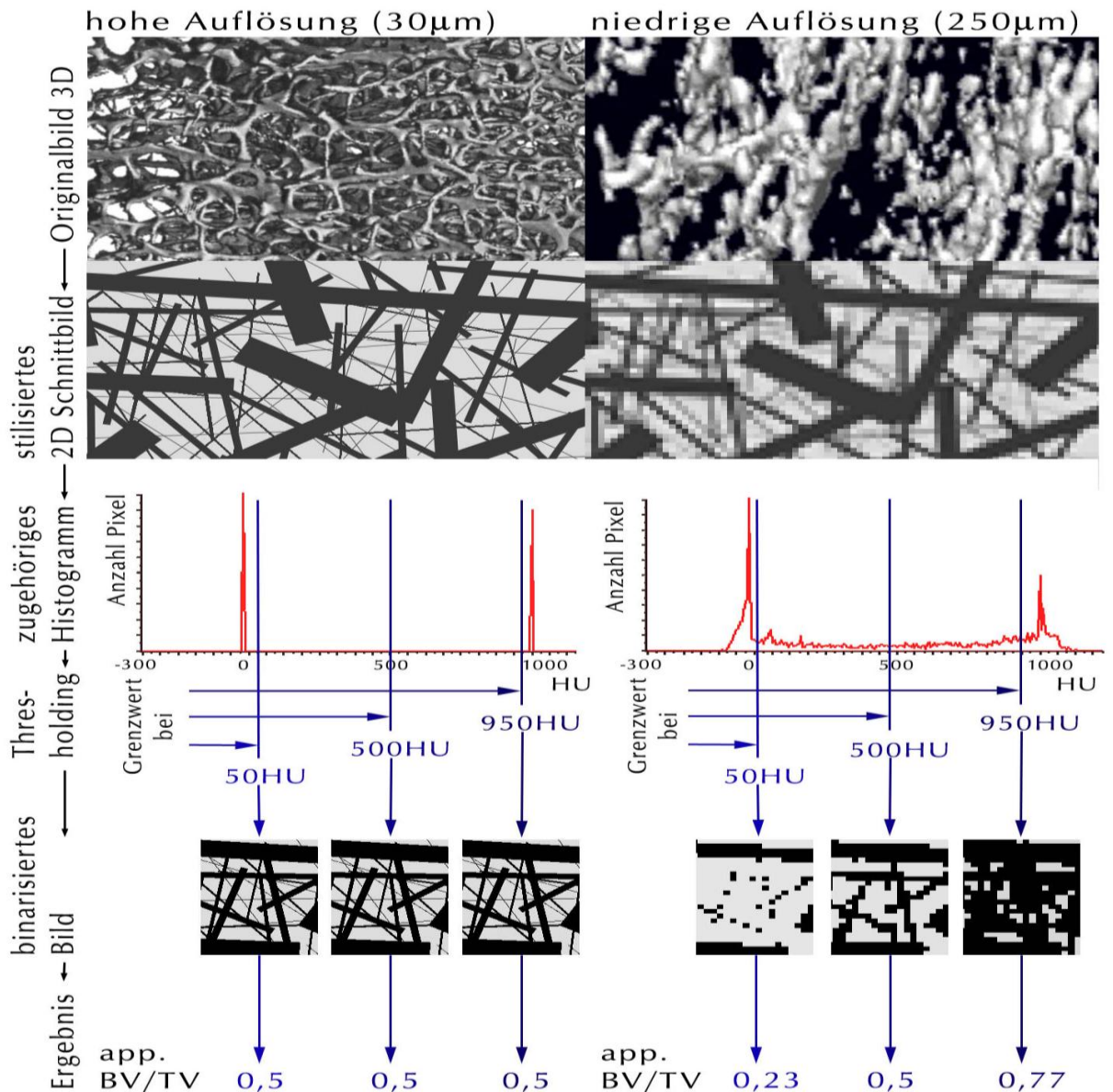
Reihe von technischen Faktoren berücksichtigt werden: So werden Trabekel mit Hilfe von Gradienten-Echo-Sequenzen im Vergleich zu Spin-Echo-Sequenzen durch unterschiedliche Suszeptibilitätseffekte breiter dargestellt. Auch ist die Darstellung von Gradienten-Echo-Sequenzen artefaktanfälliger. Zusätzlich begrenzen ein schlechteres Signal-zu-Rausch-Verhältnis und sehr lange Untersuchungszeiten die klinische Anwendbarkeit von Spin-Echo-Sequenzen. Weiterhin hat die Echozeit einen bedeutenden Einfluss auf die Darstellung der Trabekeldicke, des intertrabekulären Raumes und der Knochenfraktion; mit zunehmender Echozeit werden die Trabekel breiter und die intertrabekulären Räume kleiner abgebildet. Die Anwendung der kürzest möglichen Echozeit ( $TE < 10 \text{ ms}$ ) wird daher empfohlen<sup>105</sup>.

Im Vergleich zur Computertomographie (CT) verändern bei der Magnetresonanztomographie (MR = MRT) eine Vielzahl von Parametern die Darstellung der trabekulären Struktur, gleichzeitig gibt es auch eine größere Anzahl an artefaktbedingten Einflüssen. Entsprechend ist zur Erzielung von vergleichbaren Strukturergebnissen eine Standardisierung der Untersuchungstechnik erforderlich.

In bisherigen Studien verwendeten Majumdar et al. eine 3D-Gradienten-Echo-Sequenz, während Wehrli et al. und Link et al. vorherrschend Spin-Echo-Sequenzen benutzten<sup>93,97,98,103,104,153,154</sup>. Neben der verwendeten MRT-Sequenz beeinflusst auch die korrekte Segmentation von Knochen- und Knochenmarksanteilen die absoluten Ergebnisse der Messungen. Da die Auflösung der Bilder begrenzt ist, entstehen zwischen Knochen- und Knochenmarkskomponenten Partialvolumeneffekte; das gemessene Dichteprofil bildet hier eine Übergangszone, die mit abnehmender Auflösung zunimmt. Überschreitet die Größe eines Pixels die trabekuläre Dicke, bestehen die zugehörigen Bilder zum Großteil aus solchen Übergangszonen. Entsprechend besteht auch das zugehörige Histogramm nicht nur aus zwei einzelnen Maxima, wie dies bei einem biphasischen Modell zu erwarten wäre, sondern die Übergangszone zwischen Knochen und Mark beinhaltet den Großteil der Fläche des Histogramms (Abbildung 3-6).

Daraus resultiert auch die starke Abhängigkeit der Ergebnisse von der Wahl des Grenzwertes (threshold, THR), der Knochen- und Weichteilbereiche (= Trabekel und übriges Knochenmark) voneinander trennt. In der Bildweiterverarbeitung hat sich bisher noch keine Methode durchgesetzt, mit der die Qualität eines Verfahrens zur Festlegung eines solchen Grenzwertes verlässlich beurteilt werden kann. Somit unterliegt jede THR-Fixierung einer ihr eigenen ausgeprägten Subjektivität, die einer-

seits vom Untersucher abhängt und andererseits durch das unscharfe automatisierte Verfahren zustande kommt.



**Abbildung 3-6:** Problematik des Thresholdings bei geringer Auflösung.

Durch die Partialvolumeneffekte (rechts) lassen sich Knochen und Knochenmark nicht mehr so eindeutig trennen, wie in einem rein biphasischen Modell (links) <sup>6</sup>

Es gibt grundsätzlich zwei verschiedene Techniken, um in hochauflösenden Bildern Knochen und Knochenmark weitgehend verlässlich voneinander zu trennen:

- Zum einen werden Algorithmen verwendet, die anhand des Histogramms und verschiedener Kalibrierungsmethoden einen bestimmten Grauwert festlegen,

der dann die Grenze zwischen Knochen und Weichteilen darstellt („global threshold“).<sup>6,104,107,124</sup> Dabei kann es aber im selben Bild zu einem Verlust dünner Trabekel kommen, während gleichzeitig dicke Trabekel größer dargestellt werden.

- Zum anderen kommen Algorithmen zur Anwendung, die für jedes Pixel in Abhängigkeit von seiner direkten Umgebung entscheiden, ob es als „Knochen“ oder „Mark“ zu interpretieren ist. Solche „local thresholds“, die im wesentlichen auf Techniken der Kantenerkennung basieren, neigen allerdings dazu, Inhomogenitäten des Markraumes fälschlicherweise als Knochen zu interpretieren<sup>37,151</sup>. Auch können durch Hintergrundrauschen der Bilder Pseudostrukturen entstehen.

## 4. Materialien und Methoden

### 4.1. Abdominale Mehrschicht-Spiral- Computertomographie zur in vivo-Messung der Knochendichte ( $BMD_{MSCT}$ ) versus quantitative Computertomographie ( $BMD_{QCT}$ )

#### 4.1.1. Patientenkollektiv I (PK I)

Als Untersuchungskollektiv standen 46 Patienten (mittleres Alter  $57,7 \pm 17,7$  Jahre), hiervon 34 Frauen (mittleres Alter  $56,3 \pm 11,3$  Jahre) und 12 Männer (mittleres Alter  $58,1 \pm 19,6$  Jahre) mit bekannten Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) zur Verfügung. Alle Probanden hatten kürzestens vor 18 Monaten eine letzte Chemotherapie im Rahmen ihrer Lymphomerkrankung, jedoch zu keinem Zeitpunkt eine Strahlentherapie der Wirbelsäule erhalten. Neben der Strahlentherapie waren Tumorinfiltrationen, Frakturen und Hämangiome der Wirbelsäule sowie Adipositas per magna (hohe Wahrscheinlichkeit ungünstiger Abbildungsverhältnisse) Ausschlusskriterien.

Die Patienten erhielten je eine kontrastmittelunterstützte MSCT-Untersuchung des Abdomens und des Beckens, teilweise auch des Thorax im Rahmen ihrer regelmäßig durchgeführten Langzeitnachsorge zum Rezidiv-Ausschluss. Zuvor war wegen des erhöhten Risikos einer Osteoporose aus klinischer Indikation noch zusätzlich eine QCT-Untersuchung mit identischem Kalibrierungsphantom durchgeführt worden.

Sämtliche CT-Untersuchungen wurden einheitlich von einem erfahrenen Radiologen ausgewertet, sowohl in den axialen als auch in den multiplanar rekonstruierten sagittalen und koronaren Schnitten. In fraglichen Fällen wurden weitere frei im Raum gewählte Ebenen zum sicheren Ausschluss von evtl. pathologischen Zuständen berechnet.

### 4.1.2. Bildgebung

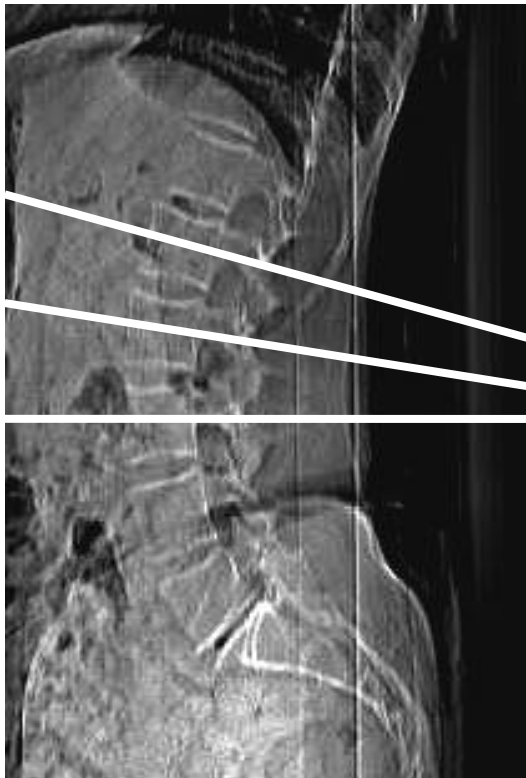
Alle computertomographischen Untersuchungen wurden in einem Siemens Somatom Sensation 16 (Siemens, Erlangen) 16-Zeilen-Computertomographen durchgeführt. Bei sämtlichen Messungen wurde ein einheitliches Kalibrierungsphantom (Zweiphasen-Kalender-Phantom) verwendet, das in Höhe der Lendenwirbelsäule und des thorakolumbalen Übergangs unter dem Rücken des Patienten platziert wurde.



**Abbildung 4-1:** Siemens Somatom Sensation 16

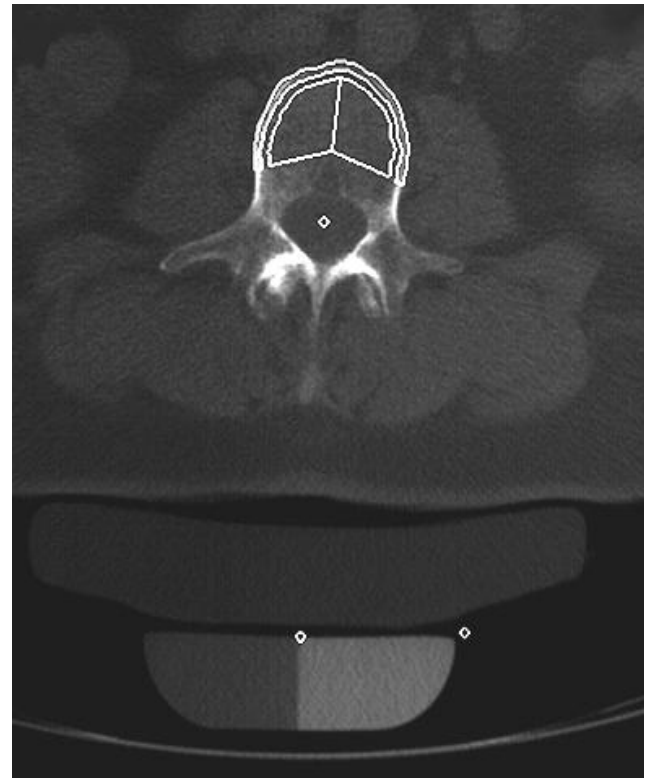
### 4.1.3. Bestimmung der Knochendichte mittels QCT ( $BMD_{QCT}$ )

Die Bestimmung der Knochendichte erfolgte im o.g. Gerät unter Verwendung des Standard-QCT-Protokolls, 80 kV und 146,25 mAs bei 10 mm Schichtdicke für die Lendenwirbelkörper L1 bis L3. Die Auswahl der mittvertebralen Ebene, die so genannte Gantry-Kippung und die Festlegung der Region of Interest (ROI) für Kortikalis und Spongiosa erfolgte durch die Osteosoftware des Computertomographen automatisch, konnte jedoch im interessierenden Einzelfall auch manuell korrigiert werden. Zur Eichung wurde ein konstantes Knochendichte-Kalibrierungsphantom verwendet, mit dessen Hilfe das Programm die BMD automatisch berechnen konnte. Die Rohdaten für die BMD-Berechnungen wurden immer im nativen Bild erfasst, also vor der Kontrastmittelinjektion.



**Abbildung 4-2:** Laterales Topogramm einer Standard-QCT-Untersuchung.

Die drei gelben Linien zeigen die Ebenen der Schnitte durch L1-L3



**Abbildung 4-3:** Selektion der ROIs für die Kortikalis und die Spongiosa in der QCT.

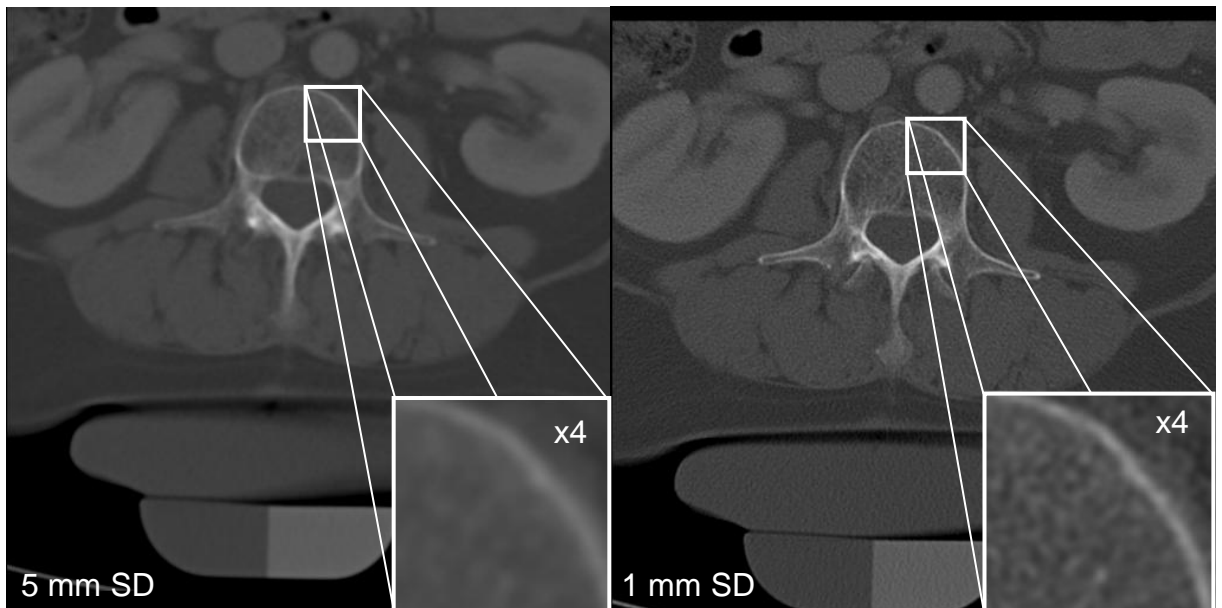
Im unteren Bildabschnitt sieht man das zwei-segmentige Kalibrierungsphantom.

#### 4.1.4. Bestimmung der Knochendichte mittels MSCT (BMD<sub>MSCT</sub>)

Nach der QCT wurde die kontrastmittelunterstützte abdominale Standard-MSCT-Untersuchung im identischen Gerät bei 120 kV und 200 mAs bei einer Kollimation von 16 x 0,75 mm durchgeführt. Das „Field of View“ (FOV) wurde dabei so gewählt, das die komplette Wirbelsäule und das identische Kalibrierungsphantom möglichst formatfüllend zur Darstellung kamen. Die Ortsauflösung betrug ca. 450 x 450 µm.

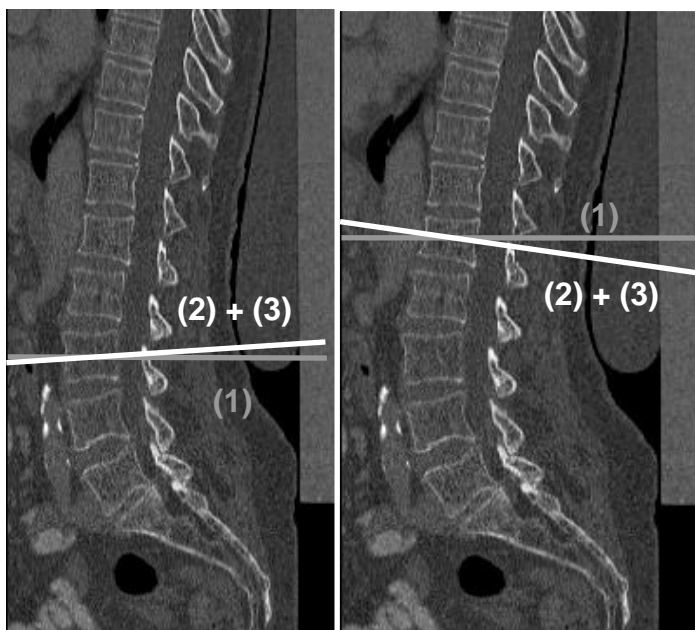
Von diesen Rohdaten wurden zwei verschiedene Rekonstruktionen angefertigt, eine erste mit 5 mm Schichtdicke (SD) unter Verwendung eines B30 Kernels und eine zweite mit 1 mm Schichtdicke und 0,8 mm Vorschub unter Verwendung eines B60 Kernels. An Kontrastmittel (KM) erhielten die Patienten jeweils zwei Stunden vor der Untersuchung 2 Liter orales KM zu trinken und während des Scans wurde ihnen intravenös 140 ml KM (Imeron 300, Bracco ALTANA Pharma, Konstanz) bei 3 ml / s Flussgeschwindigkeit und 60 Sekunden Verzögerung injiziert.





**Abbildung 4-4:** Bilder aus dem 5mm-Datensatz (links) und dem 1mm-Datensatz (rechts), originäres FOV

In der unteren rechten Ecke jeweils die vierfache Ausschnitts-Vergrößerung von Trabekel- und Kortikalisdetails



**Abbildung 4-5:** Darstellung der Rekonstruktionsebenen in L1 und L3 im lateralen Topogramm

Im linken Bild (Berechnung L3) sind die horizontale Ebene (1) und die gekippte, multiplanar rekonstruierte Ebene (2), (3) annähernd identisch. Rechts wird jedoch deutlich, dass bei horizontaler Schnittführung nicht nur mittervertebrale Bereiche angeschnitten werden, sondern auch deck- und bodenplatten-nahe Areale mit zur Abbildung kommen.

Die Nachbearbeitung der Datensätze erfolgte an einer Leonardo Workstation (Siemens, Erlangen). Die Berechnungen der  $BMD_{MST}$  der Spongiosa von L1 bis L3 wurden nach drei verschiedenen Methoden durchgeführt [(1)-(3)]. Die hierbei einheitlich ausgeführten Programmschritte waren wie folgt:

In den auf 5 mm Schichtdicke rekonstruierten Datensätzen wurde die  $BMD_{MSCT}$  in horizontaler, mittvertebraler Ebene berechnet (1). Aus den gleichen Bildern wurden analog zur Standard-QCT (2) mittels multiplanarer Rekonstruktion (MPR) für L1 bis L3 je ein Schnitt von 10 mm Schichtdicke mittvertebral parallel zu den Deck- und Bodenplatten des Wirbels erzeugt. In identischer Weise wurde bei den auf 1 mm rekonstruierten Datensätzen vorgegangen (3) (Abbildung 4-5).

In jedem der beiden Anteile des Festkörperphantoms wurde zur Kalibrierung zentral eine runde, möglichst große „region of interest“ (ROI) festgelegt, wobei aber einheitlich ein Mindestabstand von 1 mm zum Kortikalis-Rand eingehalten werden musste. Dann wurden pro Bild zwei jeweils unterschiedlich geformte ROIs, einerseits eine ovale ROI und andererseits eine in polygonaler Form, die an einen Pacman = „Pacman-Form“ erinnert, manuell eingefügt (Abbildung 4-6). Die ROIs waren so zu platzieren, dass der basivertebrale Venenplexus immer ausgespart blieb und der minimale Abstand zur Kortikalis mindestens 1 mm betrug, da es sonst zu starken Abweichungen der Messwerte hätte kommen können <sup>81</sup>. Somit waren pro analysiertem Wirbelkörper sechs Dichtemessungen zu erstellen (Tabelle 4-1).

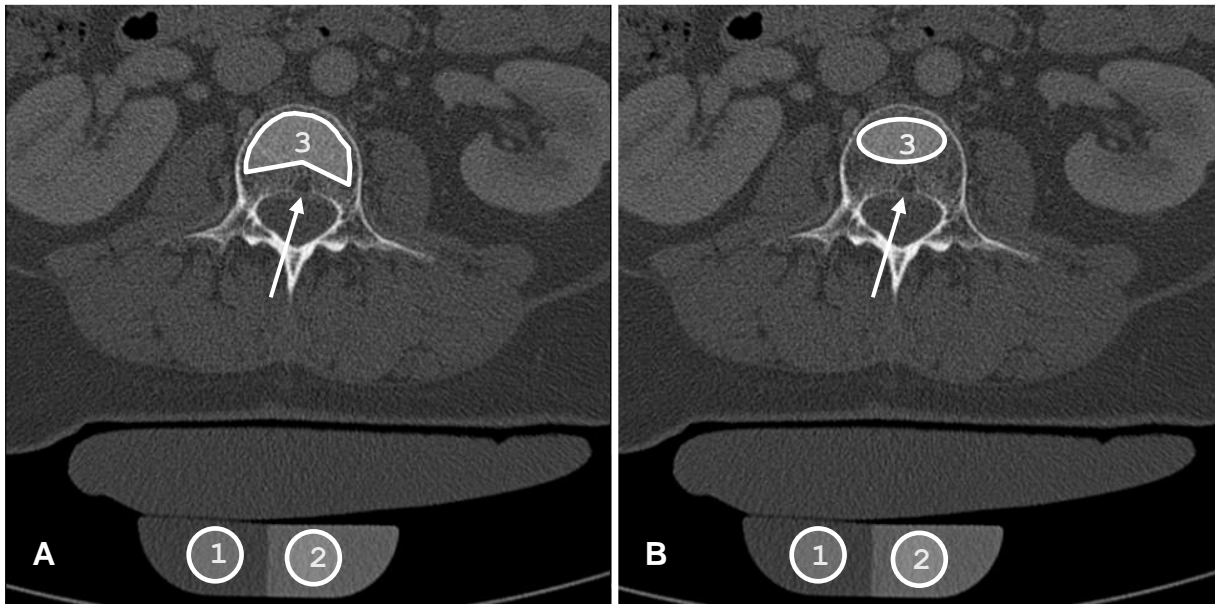
Messung	SD der Datensätze	MPR (ja / nein)	Form der ROI
1	5 mm	nein	Oval
2	5 mm	nein	Pacman
3	5 mm	ja	Oval
4	5 mm	ja	Pacman
5	1 mm	ja	Oval
6	1 mm	ja	Pacman

**Tabelle 4-1:** Tabellarische Übersicht der verschiedenen  $BMD_{MSCT}$  Messungen

Anschließend wurden die Messungen der  $BMD_{MSCT}$  mit Hilfe der nachfolgenden Formel kalibriert, wobei  $P_0$  die der Messung des Anteils des Phantoms mit geringer Dichte und  $P_{200}$  dem Anteil mit hoher Dichte entspricht.

ROI bezeichnet den Wert, der im trabekulären Knochen ermittelt wurde.

$$BMD_{MSCT} = \frac{200 * ROI}{P_{200} - P_0} + \frac{-200 * P_0}{P_{200} - P_0} \quad (\text{Gleichung 1})$$



**Abbildung 4-6:** Platzierung der ROIs in der MSCT

Pacman-Form (Bild A, 3) und ovale ROI (Bild B, 3) unter Aussparung des basivertebralen Venenplexus (Pfeil). In (B) sieht man das Kalibrierungsphantom am unteren Bildrand mit den zwei Eichungs-ROIs (1, 2). Die Bilddaten stammen aus dem rekonstruierten Datensatz mit 1 mm Schichtdicke.

## 4.2. Strukturanalyse des trabekulären Knochens

### 4.2.1. Patientenkollektiv II (PK II)

Zur Strukturanalyse wurden von 112 untersuchten postmenopausale Frauen mit einem Mindestalter von 55 Jahren 103 ( $65,3 \pm 7,8$  Jahre) in die Studie eingeschlossen. Bei den untersuchten Patientinnen handelte es sich um Frauen, die konsekutiv aus unterschiedlichen Gründen des klinischen Alltags zu kontrastmittelunterstützten, abdominalen (39 Patientinnen) oder thorakoabdominalen (64 Patientinnen) computertomographischen Untersuchungen im Radiologischen Institut angemeldet waren. Bei keiner dieser Frauen konnte weder eine neoplastische Wirbelsäuleninfiltration nachgewiesen werden noch war zuvor eine Radiotherapie der Wirbelsäule erfolgt.

Bei der nachfolgenden Analyse wurden frakturierte Wirbelkörper, sowie solche mit sichtbaren pathologischen Veränderungen im Knochen nicht mit in die Studie einbezogen. Die Untersuchung auf diese pathologischen Veränderungen erfolgte wie

schon bei den anderen Patienten des PK I durch einen erfahrenen Radiologen auf stets die gleiche Art und Weise.

### 4.2.2. Bildgebung

Wiederum wurde der Siemens Somatom Sensation 16 (Siemens, Erlangen) Computertomograph eingesetzt. Es kam auch dasselbe Scannerprotokoll, wie in Kapitel 4.1.4. beschrieben, zur Anwendung (120 kV, 200 mAs, Kollimation 16 x 0,75 mm). Nachfolgend wurden wie zuvor die Datensätze rekonstruiert, jedoch nur auf 1 mm Schichtdicke unter Verwendung des schon vorher eingesetzten B60 Kernels. Aus diesen Datensätzen wurde mit Hilfe der Leonardo Workstation (Siemens, Erlangen) die  $BMD_{MST}$  berechnet. Dazu wurde durch multiplanare Rekonstruktion (MPR) 10 mm dicke, mittervertebrale Schnitte erstellt und Pacman-ROIs analog zu Messung 4 aus Tabelle 1 des Kapitels 4.1.4. verwendet, da diese den höchsten Korrelationskoeffizienten zur  $BMD_{QCT}$  besaßen (Kapitel 5.1.3.) und außerdem den Gegebenheiten der Standard-QCT am nächsten kamen.

### 4.2.3. Strukturanalyse

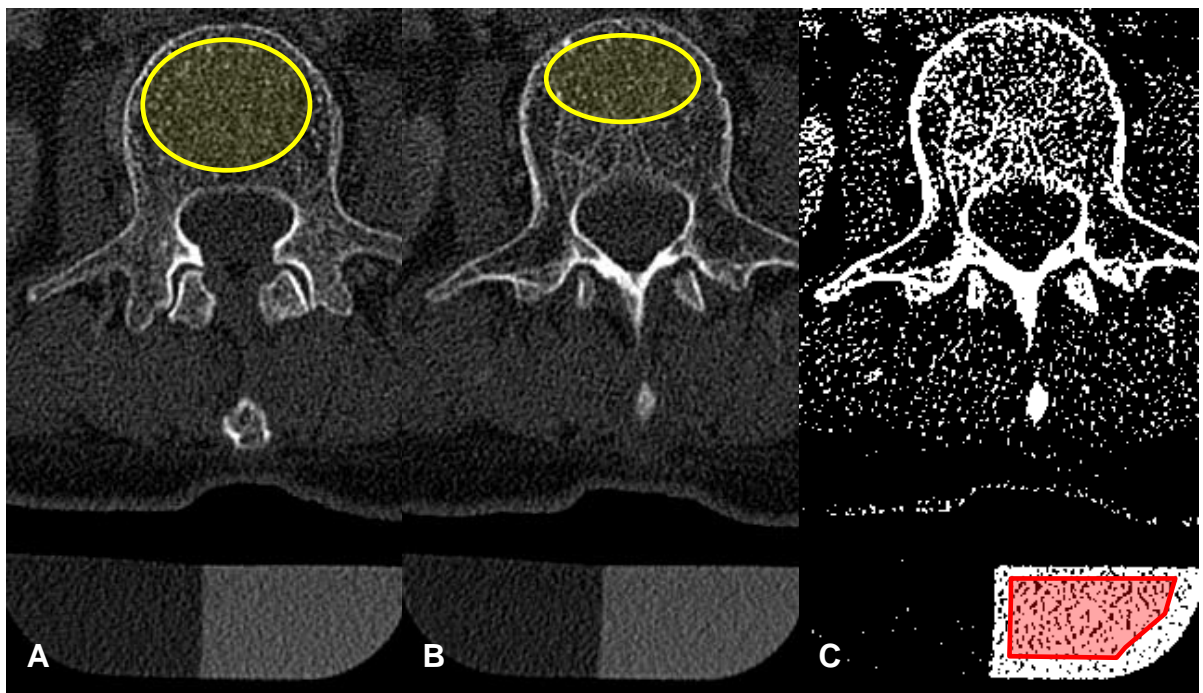
Radiologische Messverfahren liefern Bilder mit einer Vielzahl von Grauwerten, deren Textur Rückschlüsse auf die Art des Gewebes und dessen Struktur zulässt. Dabei gilt es zu beachten, dass die Abbildung wegen des systembedingt begrenzten Auflösungsvermögens nicht den realen geometrischen Gegebenheiten entspricht, was auf die schon oben genannten Summationseffekte zurückzuführen ist.

Die Textur wird typischerweise auf morphologische, fraktale und stochastische Parameter sowie auf Co-Occurrence-Matrices hin untersucht. Das Analyseverfahren selbst besteht aus drei Teilen: Zuerst wird der zu analysierende Bereich ausgewählt, in unserem Fall die trabekulären Knochenregionen (Segmentierung). Danach werden die Bilder durch die Festlegung eines Schwellenwertes binarisiert, also in ein Zwischenbild umgewandelt (Thresholding), das nur aus klaren Schwarz- und Weißwerten besteht, obwohl diese Prozedur für die Berechnung der fraktalen und stochastischen Parameter eigentlich nicht notwendig ist. Im dritten und letzten Arbeitsschritt werden dann die Strukturparameter aus dem so vorbereiteten Bildmaterial errechnet. Der gesamte Prozess wird auf einer SUN Workstation, Typ Ultrasparc 5 (Mountain View, CA, USA) mit dem Programm CALCDCN, das auf der Basis eines IDL-

Interfaces (Interactive Display Language, Research Systems Inc., CO, USA) arbeitet und an der University of California in San Francisco (UCSF), USA, entwickelt wurde, durchgeführt.

#### 4.2.3.1. Segmentierung

Der Auswahl des zu analysierenden Bildareals wurde in früheren Arbeiten große Aufmerksamkeit gewidmet. In vielen Arbeiten kamen zunächst rein manuelle Verfahren zur Anwendung <sup>24,37,72,81</sup>. Später entwickelten Waldt et al. <sup>151</sup> eine automatisierte Methode der Segmentierung, die den gesamten Wirbelkörper erfasste. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass ROIs, die zu dicht an der Kortikalis gewählt werden, verglichen mit der Realität, zu viele Knochenanteile interpretieren, während andererseits die Miteinbeziehung des mittervertebralen Venenplexus die Ergebnisse hin zu mehr Knochenmarkanteil verfälscht. <sup>81</sup>.



**Abbildung 4-7:** Segmentierung und Binarisierung zur Schwellenwertbildung

- (A) Deckplattennaher Schnitt mit ROI über das gesamte Trabekelwerk,
- (B) mediovertebraler Schnitt mit Aussparung des mittervertebralen Venenplexus,
- (C) binarisierte Darstellung des mittleren Bildes, rot: „zentraler Bereich“

In unserer Arbeit wurde die ovale Region of Interest manuell festgelegt. Sie wurde möglichst groß, jedoch mit einem Mindestabstand von 1 mm von der Kortikalis im tra-

bekulären Knochen festgelegt. In Schnitten in denen der mitterverbrale Venenplexus sichtbar war, wurde dieser Bereich ausgespart (Abbildung 4-7 (A) und (B)).

#### 4.2.3.2. Schwellenwertbildung (Thresholding)

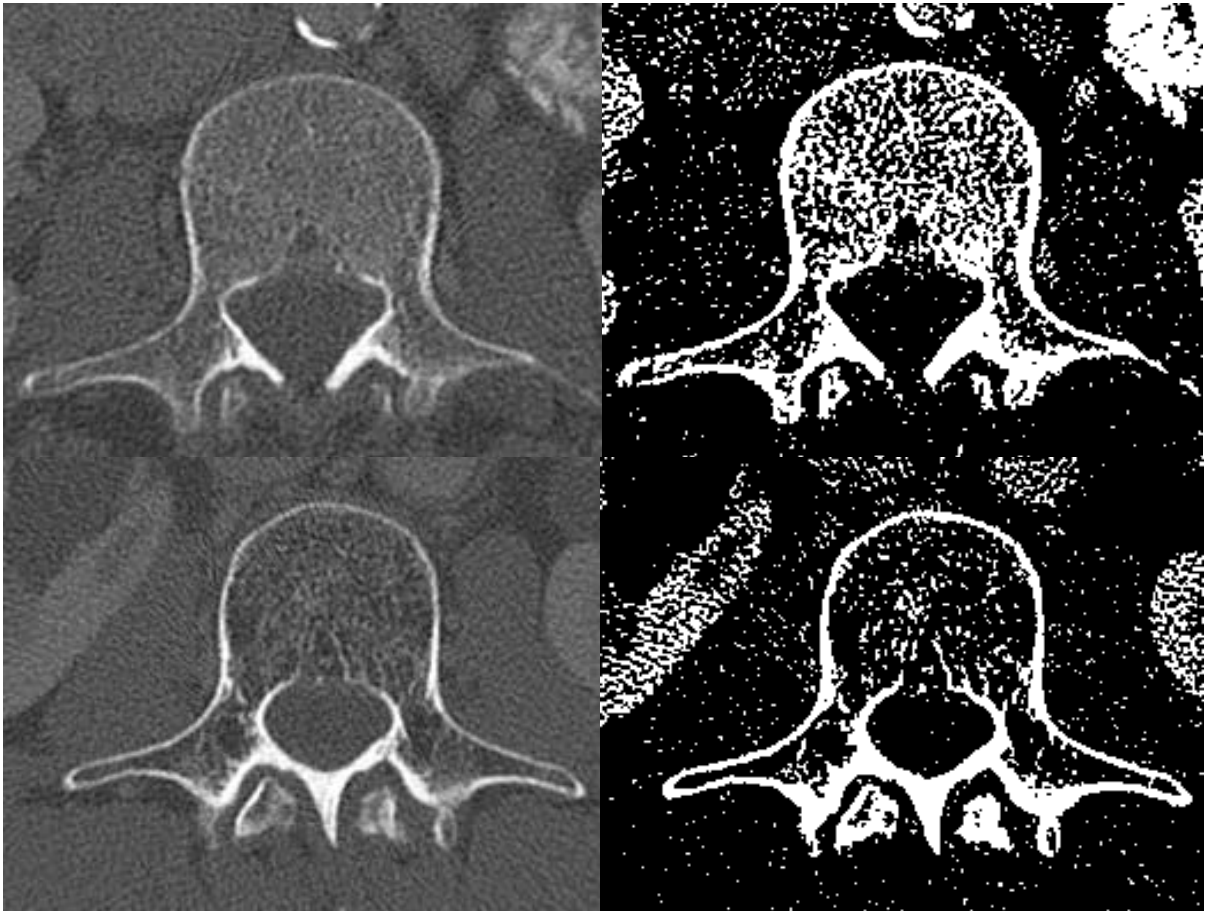
Zur Berechnung der morphologischen Parameter ist es nötig die Bilddaten vorher zu binarisieren. Durch die Wahl eines Schwellenwertes (threshold) wird jedes Pixel, das mit seinem Wert über dem Schwellenwert liegt, als Knochen oder wenn sein Wert darunter liegt als Knochenmark interpretiert.

Für das Thresholding wurden in früheren Studien prinzipiell zwei verschiedene Methoden, das „local thresholding“ und das „global thresholding“, verwendet <sup>37,72,81,103,105,124,151</sup>. In der vorliegenden Arbeit wird das „global thresholding“ benutzt.

Um den Schwellenwert zu optimieren, wurden vor der eigentlichen Auswertung 20 Patienten aus dem Untersuchungskollektiv ausgewählt, je zehn mit mindestens einer Wirbelfraktur bzw. ohne bekannte Wirbelfraktur. Je fünf beider Gruppen repräsentierten eher hohe Knochendichten, die übrigen jeweils fünf eher niedrige BMD-Werte. Alle Schnitte der Wirbelkörper L1 bis L3, die zwischen Deck- und Bodenplatte zu liegen kamen, wurden visuell evaluiert bis sich die trabekuläre Struktur optimal darstellte (Schwellenwert 1). Danach wurde das Bild soweit korrigiert, bis das mitgescannte Kalibrierungsphantom im zentralen Bereich (Abbildung 4-7) gerade komplett als Knochen interpretiert wurde (Schwellenwert 2). Danach wurde der Unterschied zwischen beiden Schwellenwerten aus den insgesamt zwischen 6 und 21 Schnittbildern des jeweiligen Wirbels gemittelt und als Eichkonstante verwendet.

Da Patienten mit sehr hohen, mittleren und sehr niedrigen Knochendichte in der Eichungsgruppe eingeschlossen wurden, war der Schwellenwert nun so gewählt, dass in Wirbelkörpern mit sehr niedriger BMD noch eine trabekuläre Zeichnung zu erkennen war und Wirbelkörper mit sehr hoher BMD noch nicht vollständig als Knochen interpretiert wurden (Abbildung 4-8).

In der nun folgenden Analyse aller Bilddaten wurden die Bilder so eingestellt, dass in allen Schnitten das Festkörperphantom im zentralen Bereich komplett als Knochen interpretiert werden konnte. Nun wurde zu diesem Threshold die Eichkonstante addiert. So war garantiert, dass in allen Schnitten trabekuläre Strukturen dargestellt wurden, bei gleichzeitiger Vergleichbarkeit der Daten, da während aller Messungen immer das identische Kalibrierungsphantom zum Einsatz kam.



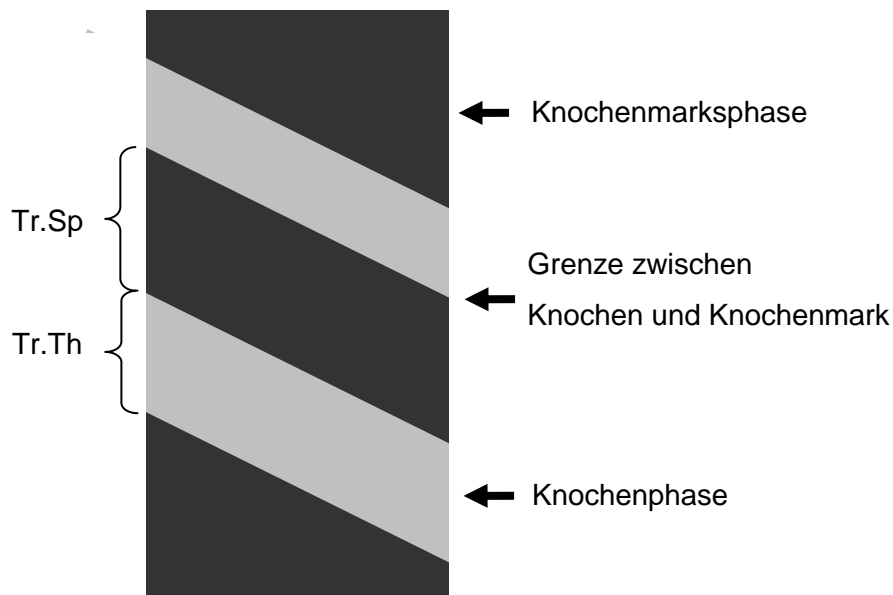
**Abbildung 4-8:** Vergleich zwischen normalem (oben) und osteoporotischem (unten) Wirbelkörper L3 im axialen CT-Bild; Darstellung im Knochenfenster (links) und binarisiert (rechts)

Deutlich ist zu erkennen ist, dass bei gleicher Schwellenwertbildung die Trabekelstruktur im osteoporotischen Knochen stark ausgedünnt ist. Die Kortikalis ist noch nahezu nicht von der Knochenmassereduzierung betroffen

#### 4.2.3.3. Morphologische Parameter

Als Parameter der Strukturanalyse des Knochens haben sich folgende histomorphometrische Parameter bei der Analyse von Knochenproben etabliert:

- Knochenvolumenfraktion ( $BV/TV = \text{bone volume} / \text{tissue volume} = \text{Knochenvolumen} / \text{Gewebsvolumen}$ )
- trabekuläre Anzahl (Tr.N)
- trabekuläre Dicke (Tr.Th)
- trabekuläre Separation (Tr.Sp) <sup>126,127</sup>.



**Abbildung 4-9:** Schematische Darstellung der histomorphometrischen Parameter <sup>92</sup>

Diese Parameter sind im binarisierten Bild, aufgetrennt nach Knochenmarks- und Knochenphase, recht einfach zu bestimmen. Die Nomenklatur orientiert sich an der Histomorphometrie, ist jedoch keinesfalls synonym zu den histomorphometrischen Parametern zu gebrauchen, da je nach verwendeter Messtechnik, große Unterschiede in der jeweiligen Ausprägung bestehen können. Wesentliche Ursachen für diese Inkongruenzen sind <sup>92</sup>:

- Wahl des radiologischen Verfahrens und des Untersuchungsprotokolls
- Festlegung des Schwellenwertes
- Artefaktanfälligkeiten
- Partialvolumeneffekte

Da im Rahmen der eigenen Untersuchungen ein Messverfahren benutzt wurde, das die Trabekel nicht isotrop abzubilden vermag, sprechen wir bei den errechneten Parametern von scheinbaren (engl. = apparent) Parametern, z.B. von einer scheinbaren trabekulären Dicke ( $_{app}Tr.Th$ ).

Analog zu den realen Parametern berechnen sich somit die scheinbaren Parameter  $_{app}BV/TV$ ,  $_{app}Tr.N$ ,  $_{app}Tr.Th$  und  $_{app}Tr.Sp$  wie folgt:

Die dimensionslose Größe  $_{app}BV/TV$  ergibt sich aus der Anzahl der hellen, als Knochen interpretierten Pixel geteilt durch die Anzahl aller Pixel.

$$_{app}BV/TV = \frac{\text{Anzahl der als Knochen interpretierten Pixel}}{\text{Gesamtzahl der Pixel}} \quad (\text{Gleichung 2})$$



Die übrigen drei Parameter wurden mit der MIL-Methode nach Gundersen, wie sie auch in vorausgegangenen Studien Verwendung fand, berechnet<sup>61,71,94</sup>. Dabei werden parallele Linien bei gegebenem Winkel  $\Theta$  über das binarisierte Schnittbild gelegt. Die Anzahl der Schnittpunkte  $N$  dieser Linien mit Pixeln, die Kanteigenschaften aufweisen, wird gezählt. Dividiert man die Gesamtzahl der Pixel mit Kanteigenschaften durch die halbe Anzahl der Schnittpunkte  $N$ , erhält man die winkelspezifische mittlere Abschnittslänge  $L_{\Theta}$ . Der Mittelwert aller winkelspezifischen Abschnittslängen stellt die mittlere Breite der als Knochen interpretierten Bereiche dar, und wurde als  ${}_{app}Tr.Th$  definiert. Aus  ${}_{app}BV/TV$  und  ${}_{app}Tr.Th$  ergeben sich die beiden anderen Parameter:

$${}_{app}Tr.Th = \frac{BV}{N/2} = 2 \frac{BV}{N} \quad (\text{Gleichung 3})$$

$${}_{app}Tr.Sp = \frac{1}{{}_{app}Tr.N} \quad (\text{Gleichung 4})$$

$${}_{app}Tr.N = \frac{{}_{app}BV / TV}{{}_{app}Tr.Th} \quad (\text{Gleichung 5})$$

## 4.3. Vertebrale Frakturen und Pathologien

### 4.3.1. Patientenkollektiv

Alle Probanden des Patientenkollektives II ( $n = 112$ ) wurden auf vertebrale Frakturen und eine Vielzahl von pathologischen Knochenveränderungen der Wirbelsäule durch zwei erfahrene Radiologen untersucht. In diesem Kollektiv PK II fanden sich ausschließlich postmenopausale Frauen von mindestens 55 Jahren ( $67,4 \pm 8,2$  Jahre).

### 4.3.2. Bildgebung

Als Bilddaten lagen die Bildgebung wie im Kapitel 4.2.2. beschrieben vor. Von diesen Datensätzen wurden außerdem sagittale Rekonstruktionen in 3 mm Schichtdicke der Brust- und Lendenwirbelsäule angefertigt. Dem Untersucher waren keine

Knochendichtedaten und sonstige Patienteninformationen bekannt. In fraglichen Fällen wurden Rekonstruktionen in anderen Schnittebenen mittels multiplanarer Rekonstruktion angefertigt.

Die Zeit, die benötigt wurde um die sagittalen Rekonstruktionen zu erstellen betrug im Mittel ca. 2 min. Hiervon entfiel ca. 1 min auf die Verarbeitung der Bilddaten, 40s zum Transfer der axialen Schichten und 20 s zum Erstellen der Reformationen. Zu erwähnen ist hierbei, dass neuere CT-Systeme sagittale Rekonstruktionen direkt aus dem Rohdatensatz herstellen können, ohne zusätzliches Eingreifen durch den Radiologen. Dieser Prozess dauert bei diesen Geräten nur noch ca. 20 s.

### 4.3.3. Bildanalyse

Zwei erfahrene Radiologen beurteilten ohne Kenntnis der klinischen Informationen und des Alters die axialen und und sagittalen Rekonstruktionen der Brust- und Lendenwirbelsäule. Alle Bilddaten wurden auf einer PACS Workstation in zufälliger Reihenfolge mit zwei hochauflösenden und leuchtstarken Monitoren beurteilt. Helligkeit, Kontrast, Vergrößerung und Messmöglichkeiten wurden individuell für jeden Patientendatensatz angepasst.

Erst wurden zuerst die axialen Schnitte nach Anzeichen für Wirbelkörperfrakturen wie Frakturlinien, Darstellung der Hinterkante des Wirbelkörpers über mehr Schichten als die die Vorderkante welche eine Keilformitäent suggeriert und pathologisch vergrößerte Diameter untersucht,

Zusätzlich wurde auf andere Wirbelsäulenerkrankungen hin die Datensätze analysiert wie degenerative Bandscheibenerkrankungen (Chondrosen, Osteochondrosen intraspongiöse Diskushernie (Schmorl-Knötchen)), Spondylarthrosen, Skoliose, Hämangiome, und Wirbelkörpermetastasen.

Anschließend wurden die sagittalen Reformationen, ebenfalls in einer zufälligen Reihenfolge hinsichtlich Wirbelkörperfrakturen analysiert und die Frakturen anhand des spinal fracture index (SFI) <sup>51</sup>, wie in Kapitel 3.1.2. beschrieben, klassifiziert. Ausserdem wurden die sagittalen Rekonstruktionen ebenfalls auf die im vorhergehenden Absatz genannten Wirbelsäulenerkrankungen und -veränderungen hin untersucht..



**Abbildung 4-9:** Sagittal rekonstruierte Schnitte zweier Wirbelsäulen

Links sieht man eine Wirbelsäule ohne Deformitäten und mit nur geringer Spondylose.

Rechts liegt eine Wirbelsäule mit Fraktur in Brustwirbelkörper 6 (Pfeil) vor. An dieser Stelle ist auch konsekutiv eine Kyphosierung der Brustwirbelsäule zu erkennen. Weiter beobachtet man eine horizontal strähnige Zeichnung des Trabekelwerks auch im Bereich der Brustwirbelsäule.

#### 4.3.4. Retrospektive Analyse der radiologischen Befunde

Nachdem alle Auswertungen abgeschlossen waren wurden die offiziellen radiologischen Befunde hinsichtlich der Wirbelkörperfrakturen und der anderen pathologischen Veränderung der Wirbelsäule untersucht. Alle Befund stammten von radiologischen Fachärzten aus der Abteilung für Radiologie der Technischen Universität München, Klinikum Rechts der Isar.

### 4.4. Statistische Methoden

Alle statistischen Analysen wurden mit dem Programm SPSS für Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

Mittelwerte mit Standardabweichungen wurden für Alter,  $BMD_{QCT}$  und  $BMD_{MSCT}$  berechnet. Die Korrelationen zwischen  $BMD_{QCT}$  und  $BMD_{MSCT}$  sowie zwischen  $BMD$  und Texturparametern berechneten wir mittels linearer Regressionsanalyse und zweiseitigem statistischen Test. Um die Unterschiede zwischen zwei Bestimm-

heitsmaßen auf Ihre Signifikanz zu prüfen, wurde die Fischer-Z-Transformation angewandt. Zur Analyse über die Ersetzbarkeit der Knochendichtemessung in der MSCT gegen die BMD-Messung in der QCT kam ein Bland-Altman-Plot zur Anwendung.

Um die Fähigkeit eines Parameters zur Unterscheidung zwischen gesunden Probanden und Osteoporoseerkrankten zu ermitteln, wurde eine Receiver-Operating-Characteristics-Analyse (ROC-Analyse) angewandt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. BMD in der QCT im Vergleich mit der BMD in der MSCT in vivo ( $BMD_{QCT}$ vs. $BMD_{MSCT}$ )

#### 5.1.1. Alter und Geschlechterverhältnis der Patienten (PK I)

In Tabelle 5-1 sind die Basisdaten der Gruppe der 46 Lymphompatienten des Patientenkollektivs I, die sowohl eine QCT- wie auch eine kontrastmittelunterstützte MSCT-Untersuchung erhalten hatten, dargestellt (Kapitel 4.1.1.) Die Altersunterschiede zwischen Männern und Frauen sind statistisch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ).

	<b>Gesamt</b>	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>
<b>Anzahl</b>	46	34	12
<b>Mittleres Alter und SD</b> (Jahre)	57,7 ±17,7	56,3 ± 11,3	58,1 ± 19,6
<b>Alterspannbreite</b> (Jahre)	20 – 87	20 – 87	35 – 67

**Tabelle 5-1:** Statistische Daten zum Patientenkollektiv I

#### 5.1.2. Mittelwerte und Standardabweichungen der Knochendichte für das Gesamtkollektiv (PK I)

<b>L1 – L3 (ROI)</b>	<b><math>BMD_{MSCT}</math></b>		<b><math>BMD_{QCT}</math></b>		<b>p</b>
	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>	
Messung 1 (oval)	132,8	± 50,0	97,1	± 45,6	<0,001 (für alle Messungen 1 bis 6)
Messung 2 (Pacman)	130,6	± 48,7			
Messung 3 (oval)	133,0	± 49,2			
Messung 4 (Pacman)	130,4	± 49,4			
Messung 5 (oval)	134,8	± 49,2			
Messung 6 (Pacman)	132,4	± 49,2			

**Tabelle 5-2:** Mittelwerte und Standardabweichungen der  $BMD_{MSCT}$  und  $BMD_{QCT}$  von L1 bis L3 in mg / ml

Auch in allen weiteren Tabellen sind die Messungen 1, 3 und 5 immer mit ovalen ROIs und die Messungen 2, 4 und 6 immer mit Pacman-ROIs durchgeführt worden.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der BMD der Lendenwirbelkörper L1 bis L3 für die QCT und für die sechs Einzelmessungen (Messungen 1 bis 6) der kontrastmittelverstärkten MSCT sind in Tabelle 5-2 zusammengefasst.

Generell lässt sich beobachten, dass die  $BMD_{MSCT}$  statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) höher ist als die  $BMD_{QCT}$ . Die Unterschiede zwischen den Messungen 1 bis 6 für die  $BMD_{MSCT}$  sind statistisch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ). Auch ist zu erkennen, dass die  $BMD_{MSCT}$  gemessen mit einer ovalen ROI (Messung 1, 3, 5) immer einen höheren Wert annimmt als bei der Messung mit einer Pacman-ROI (Messung 2, 4, 6); diese Unterschiede sind jedoch gleichfalls statistisch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ).

### 5.1.3. Bestimmtheitsmaße und lineare Zusammenhänge

Im Weiteren wurden die Bestimmtheitsmaße ( $r^2$ ) zwischen QCT und den sechs MSCT-Messungen berechnet sowie die Konversionsformeln zur Umrechnung von Knochendichten aus der MSCT in die der QCT bestimmt.

Einerseits wurden für diese Berechnungen die Mittelwerte der BMD von L1 bis L3 eines jeden Patienten eingesetzt ( $BMD_{QCT}[\text{mean}]$  versus  $BMD_{MSCT}[\text{mean}]$ ) (Tabelle 5-3 und Abbildung 5-1), zum anderen wurde die Berechnung für jeden der 132 Einzelwerte jedes Patienten von L1 bis L3 durchgeführt, ( $BMD_{QCT}[L1-L3]$  versus  $BMD_{MSCT}[L1-L3]$ ) (Tabelle 5-4 und Abbildung 5-2). Statt der 138 Einzelwertberechnungen ( $3 \times 46$ ) sind jedoch nur 132 Einzelwerte in die Berechnung einbezogen worden, da sich in sechs Wirbelkörpern zwischen L1 und L3 Frakturen befanden.

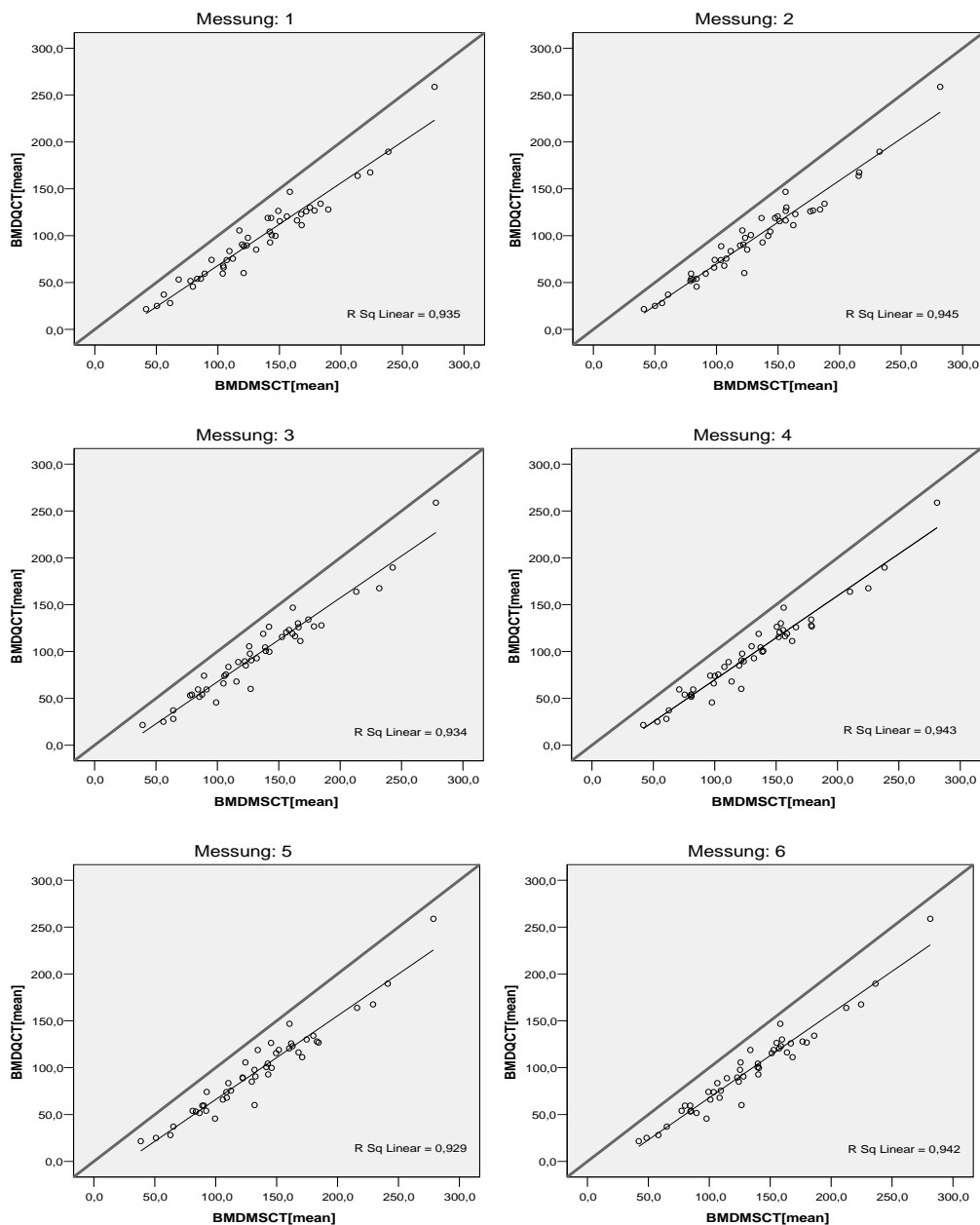
Bei Betrachtung der Daten in Tabelle 5-3 und Abbildung 5-1 ist festzustellen, dass die Bestimmtheitsmaße für die gemittelten  $BMD_{MSCT}$ -Werte für Messung 2 ( $r^2 = 0,945$ ) am höchsten und für Messung 5 ( $r^2 = 0,929$ ) am niedrigsten sind. Die Unterschiede sind jedoch statistisch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ).

Ferner ist festzustellen, dass generell die Bestimmtheitsmaße der Messungen mit Pacman-ROI (Messung 2, 4, 6) mit  $r^2$  zwischen 0,942 und 0,945 denen der Messungen mit ovaler ROI (Messungen 1, 3, 5) mit  $r^2$  zwischen 0,929 und 0,935, wenn auch statistisch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ), überlegen sind.

Ähnliches ist auch für die  $r^2$  der 132 Einzelwerte in Tabelle 5-4 und Abbildung 5-2 festzustellen. Messung 4 hat den höchsten ( $r^2 = 0,928$ ) und Messung 1 den niedrigsten Korrelationskoeffizienten ( $r^2 = 0,891$ ). Auch hier sind die Pacman-ROIs ( $r^2 = 0,916$  bis  $0,928$ ) den ovalen ROIs ( $r^2 = 0,891$  bis  $0,916$ ) überlegen, wenn auch nicht statistisch signifikant ( $p > 0,05$ ).

$BMD_{MSCT}[\text{mean}]$	Konversionsformel	p	$r^2$
Messung 1	$BMD_{QCT}[\text{mean}] = 0,88 \times BMD_{MSCT}[\text{mean}] - 19,9 \text{ mg / ml}$	<0,001	0,935
Messung 2	$BMD_{QCT}[\text{mean}] = 0,89 \times BMD_{MSCT}[\text{mean}] - 19,3 \text{ mg / ml}$	<0,001	<b>0,945</b>
Messung 3	$BMD_{QCT}[\text{mean}] = 0,90 \times BMD_{MSCT}[\text{mean}] - 22,0 \text{ mg / ml}$	<0,001	0,934
Messung 4	$BMD_{QCT}[\text{mean}] = 0,90 \times BMD_{MSCT}[\text{mean}] - 19,7 \text{ mg / ml}$	<0,001	0,943
Messung 5	$BMD_{QCT}[\text{mean}] = 0,89 \times BMD_{MSCT}[\text{mean}] - 22,6 \text{ mg / ml}$	<0,001	0,929
Messung 6	$BMD_{QCT}[\text{mean}] = 0,89 \times BMD_{MSCT}[\text{mean}] - 21,3 \text{ mg / ml}$	<0,001	0,942

**Tabelle 5-3:** Bestimmtheitsmaße und Konversionsformeln für  $BMD_{MSCT}[\text{mean}]$



**Abbildung 5-1:** Darstellung der linearen Zusammenhänge zwischen  $BMD_{QCT}[\text{mean}]$  und  $BMD_{MSCT}[\text{mean}]$  in den Messungen 1 bis 6

BMD <sub>MSCT</sub> [mean]	Konversionsformel	p	r <sup>2</sup>
Messung 1	$BMD_{QCT}[\text{mean}] = 0,86 \times BMD_{MSCT}[\text{mean}] - 16,5 \text{ mg / ml}$	<0,001	0,891
Messung 2	$BMD_{QCT}[\text{mean}] = 0,88 \times BMD_{MSCT}[\text{mean}] - 17,9 \text{ mg / ml}$	<0,001	0,919
Messung 3	$BMD_{QCT}[\text{mean}] = 0,89 \times BMD_{MSCT}[\text{mean}] - 21,2 \text{ mg / ml}$	<0,001	0,916
Messung 4	$BMD_{QCT}[\text{mean}] = 0,89 \times BMD_{MSCT}[\text{mean}] - 18,8 \text{ mg / ml}$	<0,001	<b>0,928</b>
Messung 5	$BMD_{QCT}[\text{mean}] = 0,89 \times BMD_{MSCT}[\text{mean}] - 18,8 \text{ mg / ml}$	<0,001	0,906
Messung 6	$BMD_{QCT}[\text{mean}] = 0,89 \times BMD_{MSCT}[\text{mean}] - 22,6 \text{ mg / ml}$	<0,001	0,923

Tabelle 5-4: Bestimmtheitsmaße und Konversionsformeln für BMD<sub>MSCT</sub>[L1-L3]

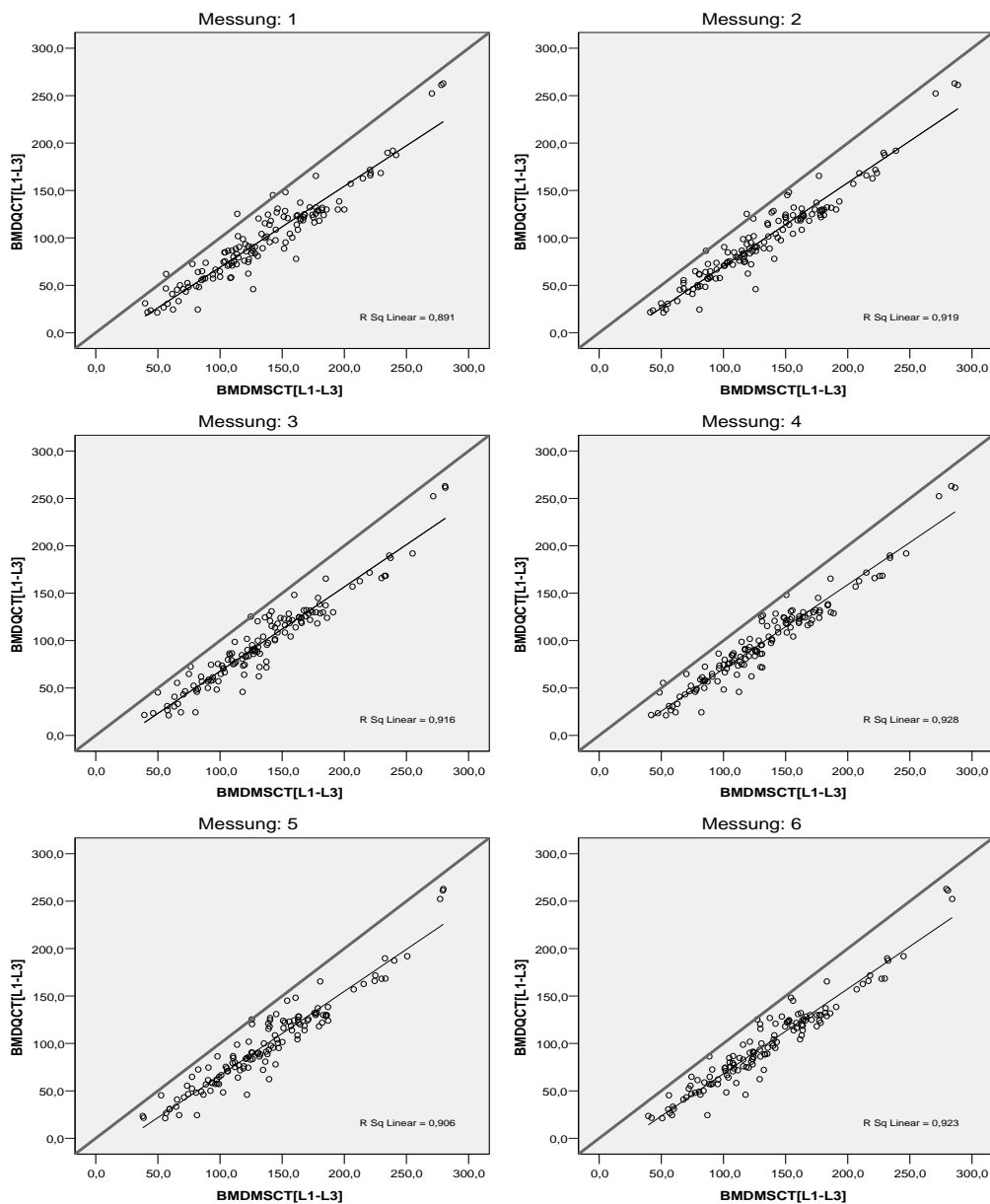


Abbildung 5-2: Darstellung der linearen Zusammenhänge zwischen BMD<sub>QCT</sub>[L1-L3] und BMD<sub>MSCT</sub>[L1-L3] in den Messungen 1 bis 6



### 5.1.4. Berechnungen für jeden einzelnen Lendenwirbel

Die Berechnungen, die in den Kapiteln 5.1.2. und 5.1.3. für die Gesamtheit der Lendenwirbelkörper L1 bis L3 angestellt wurden, werden nun erweitert und für jeden einzelnen Wirbelkörper getrennt vorgenommen (Tabelle 5-5).

	<b>BMD<sub>MSCT</sub></b>		<b>BMD<sub>QCT</sub></b>		<b>p</b>
	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>	
<b>L1</b>					
Messung 1	136,7	± 50,6	99,3	± 46,2	< 0,001
Messung 2	133,5	± 50,0			< 0,001
Messung 3	135,0	± 49,9			< 0,001
Messung 4	132,8	± 49,6			< 0,001
Messung 5	136,9	± 49,8			< 0,001
Messung 6	134,3	± 49,2			< 0,001
<b>L2</b>					
Messung 1	135,3	± 51,2	99,6	± 45,7	< 0,001
Messung 2	134,2	± 49,6			< 0,001
Messung 3	137,9	± 47,8			< 0,001
Messung 4	134,3	± 48,8			< 0,001
Messung 5	140,1	± 47,7			< 0,001
Messung 6	136,1	± 48,6			< 0,001
<b>L3</b>					
Messung 1	131,2	± 50,0	96,4	± 46,3	< 0,001
Messung 2	128,7	± 50,8			< 0,001
Messung 3	130,6	± 50,7			< 0,001
Messung 4	128,4	± 51,1			< 0,001
Messung 5	132,1	± 50,5			< 0,001
Messung 6	131,2	± 50,6			< 0,001

**Tabelle 5-5:** Mittelwerte und Standardabweichungen der BMD<sub>MSCT</sub> und BMD<sub>QCT</sub> von L1, L2 und L3 in mg / ml

Dabei ist erneut festzustellen, dass die BMD<sub>MSCT</sub> statistisch signifikant höhere Werte annehmen als die BMD<sub>QCT</sub> (p < 0,001). Auch sind unter Verwendung der ovalen ROI die Werte, sowohl in der MSCT als auch in der QCT, immer niedriger sind als unter Verwendung der Pacman-ROI, wenn auch statistisch nicht signifikant (p > 0,05).

Die BMD von L2 hat, mit Ausnahme von Messung 1, die Tendenz leicht höher zu sein als die von L1 ( $p > 0,05$ ). Die Knochendichte von L3 hingegen ist generell niedriger als in L1 und L2 ( $p > 0,05$ ). Diese Feststellungen gelten sowohl für die QCT als auch für die MSCT, sind jedoch in keinem Falle statistisch signifikant ( $p > 0,05$ ).

Bei der Betrachtung der Bestimmtheitsmaße in Tabelle 5-6 werden weitaus höhere Schwankungen als in Kapitel 5.1.3. erkannt, wobei selbst der niedrigste Zusammenhang in Messung 1 für L3 mit  $r^2 = 0,885$  einen hohen Korrelationskoeffizienten darstellt. Die beste Performance wird in Messung 4 für L2 mit  $r^2 = 0,951$  erreicht (höchstes  $r^2$  überhaupt). Generell ist wieder zu beobachten, dass die Pacman-ROI der ovalen ROI überlegen ist, wenn auch statistisch nicht signifikant.

<b>BMD<sub>MSCT</sub></b>	<b>Konversionsformel</b>	<b>p</b>	<b>r<sup>2</sup></b>
<b>L1</b>			
<i>Messung 1</i>	$BMD_{QCT}[\text{mean}] = 0,86 \times BMD_{MSCT}[\text{mean}] - 18,4 \text{ mg / ml}$	<0,001	0,897
<i>Messung 2</i>	$BMD_{QCT}[\text{mean}] = 0,89 \times BMD_{MSCT}[\text{mean}] - 19,6 \text{ mg / ml}$	<0,001	<b>0,930</b>
<i>Messung 3</i>	$BMD_{QCT}[\text{mean}] = 0,88 \times BMD_{MSCT}[\text{mean}] - 19,2 \text{ mg / ml}$	<0,001	0,900
<i>Messung 4</i>	$BMD_{QCT}[\text{mean}] = 0,89 \times BMD_{MSCT}[\text{mean}] - 19,1 \text{ mg / ml}$	<0,001	0,915
<i>Messung 5</i>	$BMD_{QCT}[\text{mean}] = 0,88 \times BMD_{MSCT}[\text{mean}] - 21,3 \text{ mg / ml}$	<0,001	0,901
<i>Messung 6</i>	$BMD_{QCT}[\text{mean}] = 0,90 \times BMD_{MSCT}[\text{mean}] - 21,6 \text{ mg / ml}$	<0,001	0,917
<b>L2</b>			
<i>Messung 1</i>	$BMD_{QCT}[\text{mean}] = 0,84 \times BMD_{MSCT}[\text{mean}] - 14,4 \text{ mg / ml}$	<0,001	0,890
<i>Messung 2</i>	$BMD_{QCT}[\text{mean}] = 0,89 \times BMD_{MSCT}[\text{mean}] - 20,4 \text{ mg / ml}$	<0,001	0,939
<i>Messung 3</i>	$BMD_{QCT}[\text{mean}] = 0,92 \times BMD_{MSCT}[\text{mean}] - 27,8 \text{ mg / ml}$	<0,001	0,934
<i>Messung 4</i>	$BMD_{QCT}[\text{mean}] = 0,91 \times BMD_{MSCT}[\text{mean}] - 23,0 \text{ mg / ml}$	<0,001	<b>0,951</b>
<i>Messung 5</i>	$BMD_{QCT}[\text{mean}] = 0,92 \times BMD_{MSCT}[\text{mean}] - 29,2 \text{ mg / ml}$	<0,001	0,919
<i>Messung 6</i>	$BMD_{QCT}[\text{mean}] = 0,91 \times BMD_{MSCT}[\text{mean}] - 24,5 \text{ mg / ml}$	<0,001	0,941
<b>L3</b>			
<i>Messung 1</i>	$BMD_{QCT}[\text{mean}] = 0,86 \times BMD_{MSCT}[\text{mean}] - 16,4 \text{ mg / ml}$	<0,001	0,885
<i>Messung 2</i>	$BMD_{QCT}[\text{mean}] = 0,86 \times BMD_{MSCT}[\text{mean}] - 14,2 \text{ mg / ml}$	<0,001	0,891
<i>Messung 3</i>	$BMD_{QCT}[\text{mean}] = 0,88 \times BMD_{MSCT}[\text{mean}] - 17,9 \text{ mg / ml}$	<0,001	0,918
<i>Messung 4</i>	$BMD_{QCT}[\text{mean}] = 0,87 \times BMD_{MSCT}[\text{mean}] - 15,2 \text{ mg / ml}$	<0,001	<b>0,921</b>
<i>Messung 5</i>	$BMD_{QCT}[\text{mean}] = 0,87 \times BMD_{MSCT}[\text{mean}] - 18,8 \text{ mg / ml}$	<0,001	0,903
<i>Messung 6</i>	$BMD_{QCT}[\text{mean}] = 0,87 \times BMD_{MSCT}[\text{mean}] - 18,2 \text{ mg / ml}$	<0,001	0,912

**Tabelle 5-6:** Separate Betrachtung der Bestimmtheitsmaße und Konversionsformeln für die BMD<sub>MSCT</sub> jedes einzelnen Wirbelkörpers L1 bis L3

### 5.1.5. Osteopenie, Osteoporose und Frakturstatus

Verwendet man die Kriterien von Felsenberg <sup>43</sup> zur Unterscheidung zwischen normaler Knochendichte ( $> 120 \text{ mg / ml}$ ), Osteopenie ( $< 120 \text{ mg / ml}$ ,  $> 80 \text{ mg / ml}$ ) und Osteoporose ( $< 80 \text{ mg / ml}$ ), so haben 13 Patienten (28 %) eine normale Knochendichte, 15 (32 %) eine Osteopenie und 18 (39 %) eine Osteoporose. Somit leiden 71 Prozent dieser recht jungen Patienten an einer pathologisch erniedrigten Knochendichte.

Darüber hinaus konnte bei 11 (24%) der 46 Patienten des PK I eine oder mehrere Wirbelkörperfrakturen festgestellt werden. Von diesen 11 Personen mit Frakturen waren 5 männlich (ca. 42% der Männer) und 6 weiblich (ca. 18% der Frauen). Wegen des kleinen Stichprobenumfangs lassen sich für Männer und Frauen keine weiteren Schlüsse ziehen. Epidemiologische Daten zur Frakturhäufigkeit sind Kapitel 3.1.3. zu entnehmen.

Die Mittelwerte der  $BMD_{MSCT}$  (Tabelle 5-7) betragen zwischen  $141,5 \pm 47,3$  (Messung 4) und  $145,8 \pm 46,0$  (Messung 5) bei Patienten *ohne* Frakturen sowie zwischen  $93,8 \pm 41,2$  (Messung 2) und  $99,7 \pm 44,0$  (Messung 5) bei Patienten *mit* Frakturen. Entsprechende Gesamtdurchschnittswerte der  $BMD_{QCT}$  betragen  $108,0 \pm 44,0$  und  $62,6 \pm 32,4$ ; alle Unterschiede zwischen der Frakturgruppe und dem übrigen Patientenkollektiv I sind statistisch signifikant ( $p \leq 0,01$ ).

	Fraktur				p
	nein		Ja		
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
<b><math>BMD_{MSCT}</math></b>					
Messung 1	144,6	$\pm 46,4$	95,5	$\pm 44,0$	0,004
Messung 2	142,2	$\pm 46,7$	93,8	$\pm 41,2$	0,004
Messung 3	144,1	$\pm 46,6$	97,7	$\pm 41,3$	0,008
Messung 4	141,5	$\pm 47,3$	95,3	$\pm 40,0$	0,007
Messung 5	145,8	$\pm 46,0$	99,7	$\pm 44,0$	0,010
Messung 6	143,2	$\pm 46,6$	98,1	$\pm 42,7$	0,010
<b><math>BMD_{QCT}</math></b>	108,0	$\pm 44,0$	62,6	$\pm 32,4$	0,002

**Tabelle 5-7:** Mittelwerte der Knochendichte von L1 bis L3 unter Berücksichtigung des Fraktur-Status

	Fraktur				Gesamtkollektiv	
	nein		ja		$\Delta$ BMD	SD
	$\Delta$ BMD	SD	$\Delta$ BMD	SD		
Messung 1	36,6	$\pm 13,1$	32,9	$\pm 13,1$	35,7	$\pm 13,1$
Messung 2	34,2	$\pm 12,4$	31,2	$\pm 10,7$	33,5	$\pm 12,0$
Messung 3	36,1	$\pm 12,8$	35,0	$\pm 13,3$	35,8	$\pm 12,8$
Messung 4	33,5	$\pm 12,3$	32,7	$\pm 11,6$	33,3	$\pm 12,0$
Messung 5	37,9	$\pm 12,9$	37,1	$\pm 14,9$	37,7	$\pm 13,2$
Messung 6	35,2	$\pm 11,8$	35,5	$\pm 13,5$	35,3	$\pm 12,7$

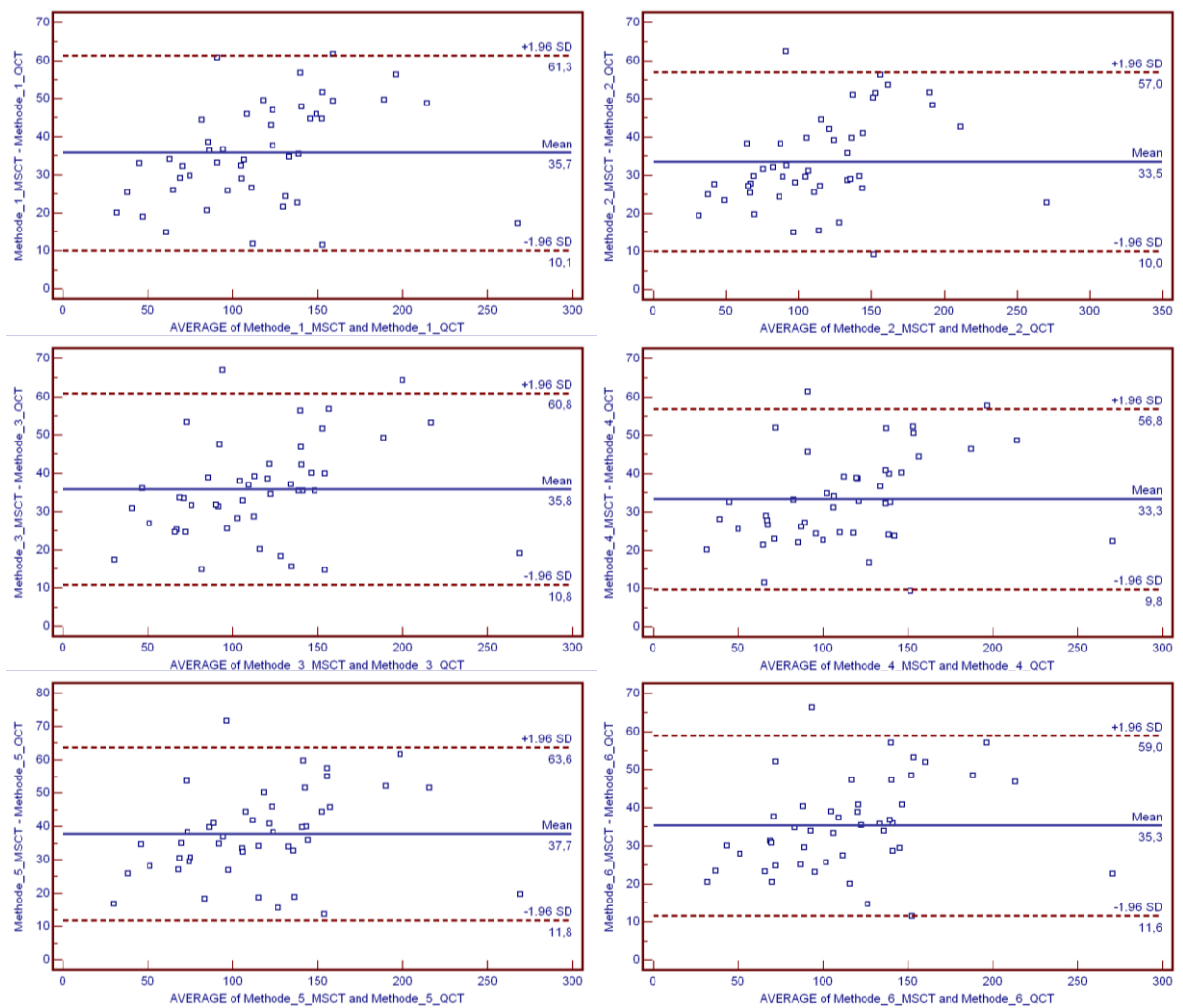
**Tabelle 5-8:** Differenz zwischen  $BMD_{MSCT}$  und  $BMD_{QCT}$  ( $\Delta$ BMD) unter Berücksichtigung des Frakturstatus für das Gesamtkollektiv (PK I)

Betrachtet man ausschließlich die Differenz zwischen  $BMD_{MSCT}$  und  $BMD_{QCT}$ , hier als  $\Delta$ BMD bezeichnet (Tabelle 5-8), so stellt man fest, dass die Signalanhebung durch das Kontrastmittel bei Patienten mit Frakturen immer niedriger ausfällt als bei Patienten ohne Frakturen. Eine statistische Signifikanz erreicht dieser Unterschied jedoch in keinem Fall ( $p > 0,05$ ).

### 5.1.6. Austauschbarkeit der $BMD_{MSCT}$ gegen die $BMD_{QCT}$ ?

Nachdem in den vorherigen Abschnitten sehr hohe Bestimmtheitsmaße zwischen  $BMD_{MSCT}$  und  $BMD_{QCT}$  gefunden wurden, soll mit dem Bland-Altman-Plot der Frage nach der Austauschbarkeit der beiden computertomographischen Verfahren nachgegangen werden.

Bei Betrachtung der Diagramme gestaltet sich das Bild für alle Messungen im Grunde gleich: Alle Messwerte liegen gleichmäßig verteilt um die zentrale Achse und zwar mit 5-prozentiger Toleranz im Bereich von 1,96 Standardabweichungen. In Abbildung 5-3 sind beide Grenzen durch zwei gestrichelte Linien dargestellt. Daraus lässt sich ableiten, dass insgesamt eine gute Reproduzierbarkeit vorliegt und alle 6 Messungen der  $BMD_{MSCT}$  in der Lage sind, die Resultate der  $BMD_{QCT}$  vollwertig zu ersetzen.



**Abbildung 5-3:** Bland-Altman-Plot zur Testung der Ersetzbarkeit von QCT-Resultaten gegen die der sechs verschiedenen Messungen in der MSCT

### 5.1.7. Zusammenhang zwischen Alter und BMD

Zwischen Alter und Knochendichte besteht eine signifikante negative Korrelation ( $p < 0,001$ ). Die MSCT betrachtet, variiert die Korrelation je nach MSCT-Messung und Lokalisation zwischen  $r = -0,625$  (L3, Messung 3) und  $r = -0,707$  (L2, Messung 1 und 5). In der QCT fällt die Korrelation zwischen Alter und Knochendichte in L2 ( $r = -0,636$ ) am niedrigsten und für die gemittelten Knochendichtewerte ( $r = -0,683$ ) am höchsten aus (Tabelle 5-9).

Aus allen diesen Berechnungen lässt sich der Schluss ziehen, dass mit steigendem Alter die Knochendichte eines Menschen abnimmt, wobei die Dichtemessung über L3 für die  $BMD_{MSCT}$  den besten Indikator in der vorliegenden Studie darstellt.

		Messung 1	Messung 2	Messung 3	Messung 4	Messung 5	Messung 6
<b>BMD<sub>MSCT</sub>[mean]</b> <b>vs</b> <b>Alter</b>	r	-0,687	-0,687	-0,699	-0,692	-0,683	-0,679
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	n	46	46	46	46	46	46
<b>BMD<sub>QCT</sub>[mean]</b> <b>vs</b> <b>Alter</b>	r	<b>-0,683</b>	-	-	-	-	-
	p	<0,001					
	n	46					
<b>BMD<sub>MSCT</sub>[L1]</b> <b>vs</b> <b>Alter</b>	r	-0,644	-0,656	-0,666	-0,651	-0,645	-0,640
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	n	45	45	45	45	45	45
<b>BMD<sub>QCT</sub>[L1]</b> <b>vs</b> <b>Alter</b>	r	-0,673	-	-	-	-	-
	p	<0,001					
	n	45					
<b>BMD<sub>MSCT</sub>[L2]</b> <b>vs</b> <b>Alter</b>	r	<b>-0,625</b>	-0,649	-0,647	-0,662	<b>-0,625</b>	-0,633
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	n	43	43	43	43	43	43
<b>BMD<sub>QCT</sub>[L2]</b> <b>vs</b> <b>Alter</b>	r	<b>-0,636</b>	-	-	-	-	-
	p	<0,001					
	n	43					
<b>BMD<sub>MSCT</sub>[L3]</b> <b>vs</b> <b>Alter</b>	r	-0,702	-0,687	<b>-0,707</b>	-0,691	-0,700	-0,693
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	n	44	44	44	44	44	44
<b>BMD<sub>QCT</sub>[L3]</b> <b>vs</b> <b>Alter</b>	r	-0,670	-	-	-	-	-
	p	<0,001					
	n	44					

**Tabelle 5-9:** Zusammenhang zwischen Alter und Knochendichte, gültig für PK I

### 5.1.8. Geschlechtsspezifische Ergebnisse für Mittelwert und Standardabweichung der BMD

Generell liegen die Knochendichtewerte in der QCT und in der MSCT für Frauen (n = 34) höher als für Männer (n = 12). Diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant (Tabelle 5-10). Wegen der beiden ungleichen Gruppengrößen ist dieser Beobachtung auch keine weitergehende Bedeutung beizumessen.

	Geschlecht				p
	Weiblich (n = 34)		Männlich (n = 12)		
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
<b>BMD<sub>MSCT</sub></b>					
<i>Messung 1</i>	135,4	± 51,0	125,6	± 48,4	0,707 (n.s.)
<i>Messung 2</i>	134,4	± 50,7	118,2	± 48,6	0,383 (n.s.)
<i>Messung 3</i>	135,5	± 50,9	125,9	± 45,3	0,635 (n.s.)
<i>Messung 4</i>	132,8	± 51,8	123,7	± 43,3	0,671 (n.s.)
<i>Messung 5</i>	136,9	± 50,5	128,9	± 47,0	0,671 (n.s.)
<i>Messung 6</i>	134,6	± 51,2	126,3	± 44,5	0,707 (n.s.)
<b>BMD<sub>QCT</sub></b>	99,0	± 48,3	91,7	± 38,0	0,671 (n.s.)

**Tabelle 5-10:** Zusammenhang zwischen Geschlecht und Knochendichte

## 5.2. Strukturanalyse des trabekulären Knochens

### 5.2.1. Alter der Patientinnen (PK II)

Aus 112 postmenopausalen Frauen des Patientenkollektives II (PK II) wurden 103 Patientinnen (65,3 ± 7,8 Jahre) in die Studie eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden 9 Frauen: Wirbelkörpermetastasen (4), mangelnde Signalqualität bei Adipositas per magna (2), zu groß gewähltes field of view und konsekutiv geringe Ortsauflösung (2), inkomplett erfasstes Phantom (2).

77 / 103 Frauen (63,9 ± 6,2 Jahre) keinerlei osteoporotische Fraktur. Bei 26 / 103 Patientinnen (69,5 ± 10,2 Jahre) fielen eine oder mehrere Frakturen der Wirbelsäule oder des Schenkelhalses auf. Die Altersunterschiede zwischen den beiden Gruppen waren signifikant (p = 0,00). Die Gruppenunterteilung in eine Frakturgruppe (ja) und eine Gruppe von Patientinnen ohne osteoporotische Frakturen (nein) gilt auch im Folgenden für alle Analysen im Kapitel 5.2..

### 5.2.2. Analyse der Knochendichte und der Strukturparameter für die Gesamtheit der Wirbelkörper L1 bis L3

Die Knochendichtewerte und Strukturparameter für die Gesamtheit der Wirbelkörper L1 bis L3 sind in Tabelle 5-11 wiedergegeben. Die gemittelte BMD der Lendenwirbelkörper L1 bis L3 (**BMD<sub>MSCT</sub> L1-L3**) ist in der Frakturgruppe mit 100,3 ± 30,1 mg / ml signifikant niedriger (p = 0,00) als bei Probandinnen ohne osteoporotische Frak-

turen mit  $130,6 \pm 28,4,1$  mg / ml. Die Knochenvolumenfraktion ( $_{app}BV/TV$  L1-L3) unterscheidet sich im Vergleich zwischen den beiden Gruppen auch statistisch signifikant ( $p < 0,01$ ). Sie liegt für die Frakturgruppe mit  $0,55 \pm 0,17$  niedriger als für die Gruppe der Gesunden mit  $0,63 \pm 0,13$ . Statistisch signifikant höher fällt die trabekuläre Separation ( $_{app}Tr.Sp.$  L1-L3) für die Osteoporosepatientinnen aus und beträgt  $0,71 \pm 0,35$  im Gegensatz zu  $0,56 \pm 0,16$  bei den Probandinnen ohne Fraktur. Die trabekuläre Dicke ( $_{app}Tr.Th$  L1-L3) ist niedriger in der Frakturgruppe, wenn auch nicht statistisch signifikant ( $p > 0,05$ ). Bei der trabekulären Anzahl ( $_{app}Tr.N$  L1-L3) lässt sich auch in absoluten Zahlen kein Unterschied erkennen (je  $0,65 \pm 0,11$ ).

	Fraktur	Anzahl	Mittelwert	SD	P
<b>Alter</b>	Nein	77	63.9	$\pm 6.2$	0,00
	Ja	26	69.5	$\pm 10.2$	
<b>BMD<sub>MSC T</sub> L1-L3</b> (mg / ml)	Nein	77	130.6	$\pm 28.4$	<0.001
	Ja	26	100.3	$\pm 30.1$	
$_{app}BV/TV$ L1-L3 (dimensionslos)	Nein	77	0.63	$\pm 0.13$	0.01
	Ja	26	0.55	$\pm 0.17$	
$_{app}Tr.Th$ L1-L3 (mm)	<i>nein</i>	<i>77</i>	<i>1.06</i>	<i><math>\pm 0.46</math></i>	<i>n.s.</i>
	<i>Ja</i>	<i>26</i>	<i>0,91</i>	<i><math>\pm 0.46</math></i>	
$_{app}Tr.Sp$ L1-L3 (mm)	Nein	77	0.56	$\pm 0.16$	<0.001
	Ja	26	0.71	$\pm 0.35$	
$_{app}Tr.N$ L1-L3 (1 / mm)	<i>nein</i>	<i>77</i>	<i>0.65</i>	<i><math>\pm 0.11</math></i>	<i>n.s.</i>
	<i>Ja</i>	<i>26</i>	<i>0.65</i>	<i><math>\pm 0.11</math></i>	

**Tabelle 5-11:** Knochendichte und Strukturparameter gemittelt für alle Lendenwirbel L1 bis L3 unter Berücksichtigung des Frakturstatus

### 5.2.3. Analyse der Knochendichte und der Strukturparameter separat für jeden Wirbelkörper

Tabelle 5-12 beinhaltet die Messwerte für die BMD und die Strukturparameter der im Einzelnen betrachteten Wirbelkörper L1, L2 und L3, unterteilt nach den beiden Patientinnengruppen und deren gegenseitigen Vergleich.

Die **BMD<sub>MSC T</sub>** ist in jedem einzelnen Wirbelkörper in der Gruppe der Osteoporose-erkrankten stets statistisch signifikant höher ( $p < 0,001$ ) als in der Gruppe ohne



Frakturen. Ferner ist ein Gefälle der Knochendichte von L1 ( $133,8 \pm 28,8$  bzw.  $109,9 \pm 31,2$ ) nach L3 ( $125,6 \pm 30,6$  bzw.  $93,2 \pm 29,5$ ) zu beobachten.

	Fraktur	Anzahl	Mittelwert	SD	P
<b>BMD<sub>MSC</sub>T L1</b> (mg / ml)	Nein	77	<b>133.8</b>	$\pm 28.8$	<0.001
	Ja	22	<b>109.9</b>	$\pm 31.2$	
app <b>BV/TV L1</b> (dimensionslos)	Nein	77	<b>0.66</b>	$\pm 0.12$	0.03
	Ja	22	<b>0.59</b>	$\pm 0.18$	
app <b>Tr.Th L1</b> (mm)	Nein	77	1.12	$\pm 0.48$	n.s.
	Ja	22	1.00	$\pm 0.54$	
app <b>Tr.Sp L1</b> (mm)	Nein	77	<b>0.52</b>	$\pm 0.15$	0.01
	Ja	22	<b>0.63</b>	$\pm 0.27$	
app <b>Tr.N L1</b> (1 / mm)	Nein	77	<b>0.64</b>	$\pm 0.12$	n.s.
	Ja	22	<b>0.65</b>	$\pm 0.12$	
<b>BMD<sub>MSC</sub>T L2</b> (mg / ml)	nein	77	131.7	$\pm 31.7$	<0.001
	ja	24	102.6	$\pm 31.2$	
app <b>BV/TV L2</b> (dimensionslos)	nein	77	0.63	$\pm 0.14$	n.s.
	ja	24	0.57	$\pm 0.16$	
app <b>Tr.Th L2</b> (mm)	nein	77	1.06	$\pm 0.49$	n.s.
	ja	24	0.93	$\pm 0.51$	
app <b>Tr.Sp L2</b> (mm)	nein	77	0.56	$\pm 0.17$	0.09
	ja	24	0.64	$\pm 0.25$	
app <b>Tr.N L2</b> (1 / mm)	nein	77	<b>0.65</b>	$\pm 0.12$	n.s.
	ja	24	<b>0.67</b>	$\pm 0.12$	
<b>BMD<sub>MSC</sub>T L3</b> (mg / ml)	nein	77	<b>125.6</b>	$\pm 30.6$	<0.001
	ja	24	<b>93.2</b>	$\pm 29.4$	
app <b>BV/TV L3</b> (dimensionslos)	nein	77	<b>0.61</b>	$\pm 0.15$	0.01
	ja	23	<b>0.50</b>	$\pm 0.20$	
app <b>Tr.Th L3</b> (mm)	nein	77	<b>1.01</b>	$\pm 0.49$	n.s.
	ja	23	<b>0.83</b>	$\pm 0.50$	
app <b>Tr.Sp L3</b> (mm)	nein	77	0.58	$\pm 0.20$	<0,001
	ja	23	<b>0.84</b>	$\pm 0.57$	
app <b>Tr.N L3</b> (1 / mm)	nein	77	<b>0.65</b>	$\pm 0.12$	n.s.
	ja	23	<b>0.65</b>	$\pm 0.14$	

**Tabelle 5-12:** Knochendichte und Strukturparameter, einzeln berechnet für die Wirbelkörper L1, L2 und L3 unter Berücksichtigung des Frakturstatus

Ein ähnlicher Sachverhalt ist für die  $_{app}BV/TV$  festzustellen. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sind bis auf die Knochenvolumenfraktion in L2 statistisch signifikant; gleichsinnig nehmen die Werte von L1 ( $0,66 \pm 0,12$  bzw.  $0,59 \pm 0,18$ ;  $p < 0,03$ ) nach L3 ( $0,61 \pm 0,15$  bzw.  $0,50 \pm 0,20$ ;  $p < 0,01$ ) ab.

Wie schon vorher in Kapitel 5.2.2. ist festzustellen, dass die  $_{app}Tr.Th$  und die  $_{app}Tr.N$  in allen drei Wirbelkörpern beim Vergleich der Frakturgruppe mit der Gruppe der Nicht-Osteoporoseerkrankten keine statistisch signifikanten Unterschiede aufweisen. Diese Beobachtung verwundert nicht, da das angewendete MSCT-Verfahren nicht in der Lage ist, Trabekel orthotrop darzustellen. Dabei fällt die  $Tr.Th$  stetig von L1 ( $1,12 \pm 0,48$  bzw.  $1,00 \pm 0,54$ ) nach L3 ( $1,01 \pm 0,49$  bzw.  $0,83 \pm 0,50$ ) ab. Die  $Tr.N$  ist in allen Wirbelkörpern annähernd gleich (zwischen  $0,64 \pm 0,12$  und  $0,67 \pm 0,12$ ).

Bei Betrachtung der  $_{app}Tr.Sp$  ergibt sich gegenüber den übrigen Parametern ein reziprokes Verhalten. Sie ist sie bei Patienten mit osteoporotischen Frakturen stets statistisch signifikant ( $p < 0,01$  in L1,  $p = 0,09$  in L2 und  $p = 0,00$  in L3) höher als bei Stoffwechselgesunden. Außerdem steigt sie von L1 ( $0,52 \pm 0,15$  bzw.  $0,63 \pm 0,27$ ) nach L3 ( $0,58 \pm 0,20$  bzw.  $0,84 \pm 0,57$ ) an.

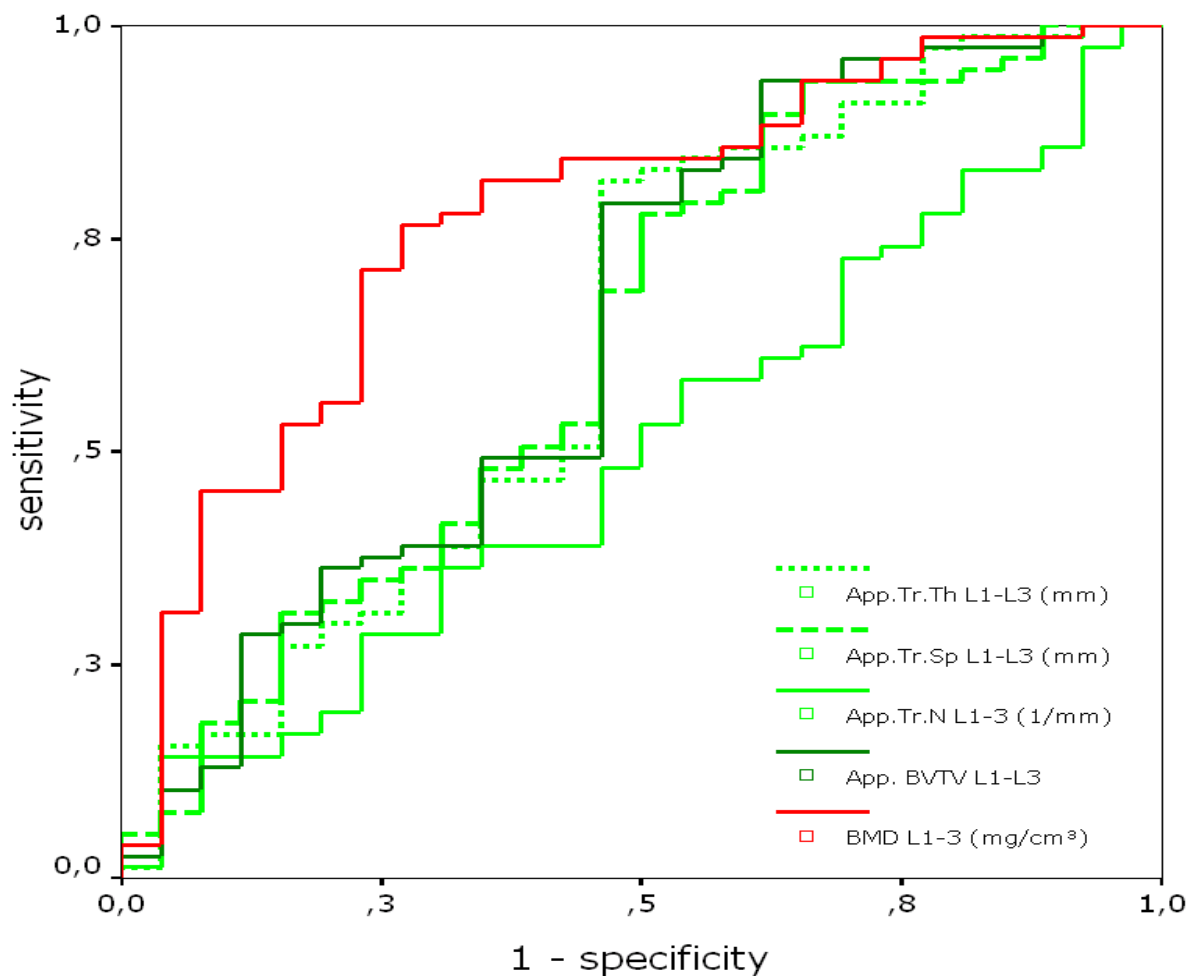
#### 5.2.4. ROC-Analyse hinsichtlich des Frakturstatus für die Gesamtheit der Wirbelkörper L1 bis L3

Die Receiver-Operating-Characterstics-Analysen (ROC-Analysen) gelten als geeignetes statistisches Maß zur Beschreibung des Frakturstatus, bestehend aus Strukturparameter und MSCT-Knochendichtemessung, im Sinne von Spezifität und Sensitivität. Die Ergebnisse sind in Abbildung 5-4 und Tabelle 5-13 dargestellt. Angegeben wird das Resultat als Fläche unter der Kurve (engl. = area under the curve) AUC.

Abbildung 5-4 und Tabelle 5-13 stellen die ROC-Analyse für alle Wirbelkörper L1 bis L3 dar. Bereits in der Grafik ist deutlich zu erkennen, dass die  $BMD_{MSCT}$  L1-L3 (AUC = 0,77), dargestellt durch die rote Linie, die beste Aussagekraft zur Unterscheidung von Patientinnen mit und ohne osteoporotische Fraktur liefert. Der Strukturparameter mit der besten Performance ist die  $_{app}BV/TV$  L1-L3 (AUC = 0,65), dicht gefolgt von  $_{app}Tr.Sp$  L1-L3 und  $_{app}Tr.Th$  L1-L3 (je AUC = 0,63). Den schlechtesten Vorhersagewert liefert  $_{app}Tr.N$  L1-L3 (AUC = 0,50). Den entscheidenden Vorteil weist die  $BMD_{MSCT}$  L1-L3 im Beginn und im Mittelteil der Kurve auf, d.h. dass sie bei niedrigen Werten und Werten im Grenzbereich, wesentlich besser in der Lage ist, zwischen Fraktur und keiner Fraktur zu unterscheiden als die Strukturparameter.

$appBV/TV$  L1-L3,  $appTr.Th$  und  $appTr.Sp$  weisen eine ähnliche Kurvencharakteristik im Endteil der Kurve auf, jedoch fehlt ihr diese Eigenschaft im Anfangs- und Mittelteil. Diese drei sehr ähnlich verlaufenden Kurven lassen im Gegensatz zu der annähernd diagonal verlaufenden Kurve der  $appTr.N$  L1-L3, einen starken Sprung in der Mitte der Kurve erkennen, der am stärksten bei der  $appTr.Th$  ausgeprägt ist.

Zusammenfassend verdeutlichen die vorliegenden Datensätze, dass die Strukturparameter exklusive  $Tr.N$ , bei hohen Werten gut geeignet sind, zwischen Fraktur und Nicht-Fraktur zu unterscheiden, jedoch im mittleren und niedrigen Wertespektrum Diskriminierungs-Probleme aufweisen.



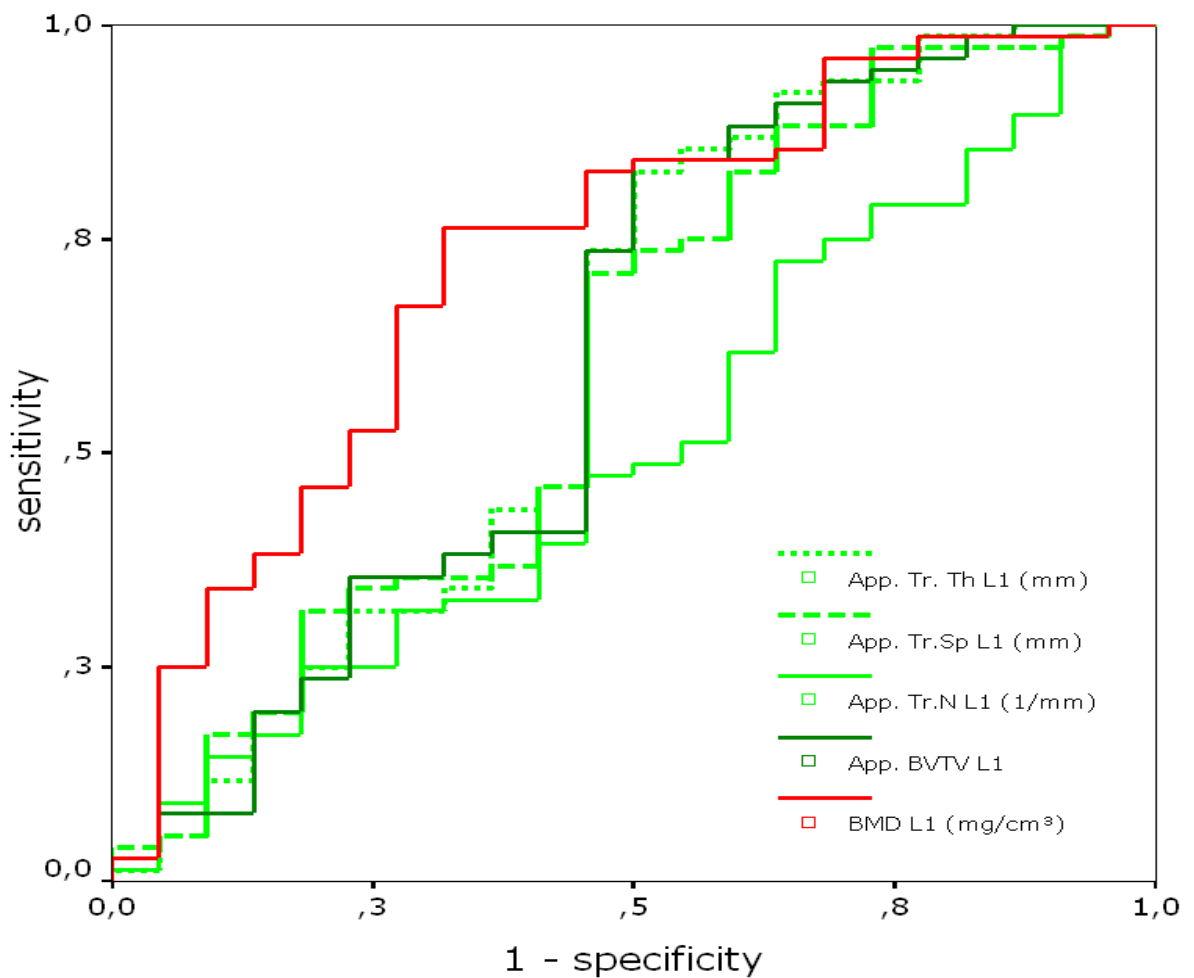
L1 - L3	AUC
<b>BMD<sub>MSC</sub>T L1-L3 (mg / cm<sup>3</sup>)</b>	<b>0.77</b>
$appBV/TV$ L1-L3	<b>0.65</b>
$appTr.Th$ L1-L3 (mm)	<b>0.63</b>
$appTr.Sp$ L1-L3 (mm)	<b>0.63</b>
$appTr.N$ L1-L3 (1 / mm)	<b>0.50</b>

**Abbildung 5-4:** ROC-Analyse der BMD und der Strukturparameter von L1 bis L3 zur Unterscheidung von Probanden mit und ohne osteoporotische Fraktur

**Tabelle 5-13:** Absolute Werte Fläche unter der Kurve (AUC) der ROC-Analyse für L1 bis L3

### 5.2.5. ROC-Analysen des Frakturstatus separat für jeden einzelnen Wirbelkörper

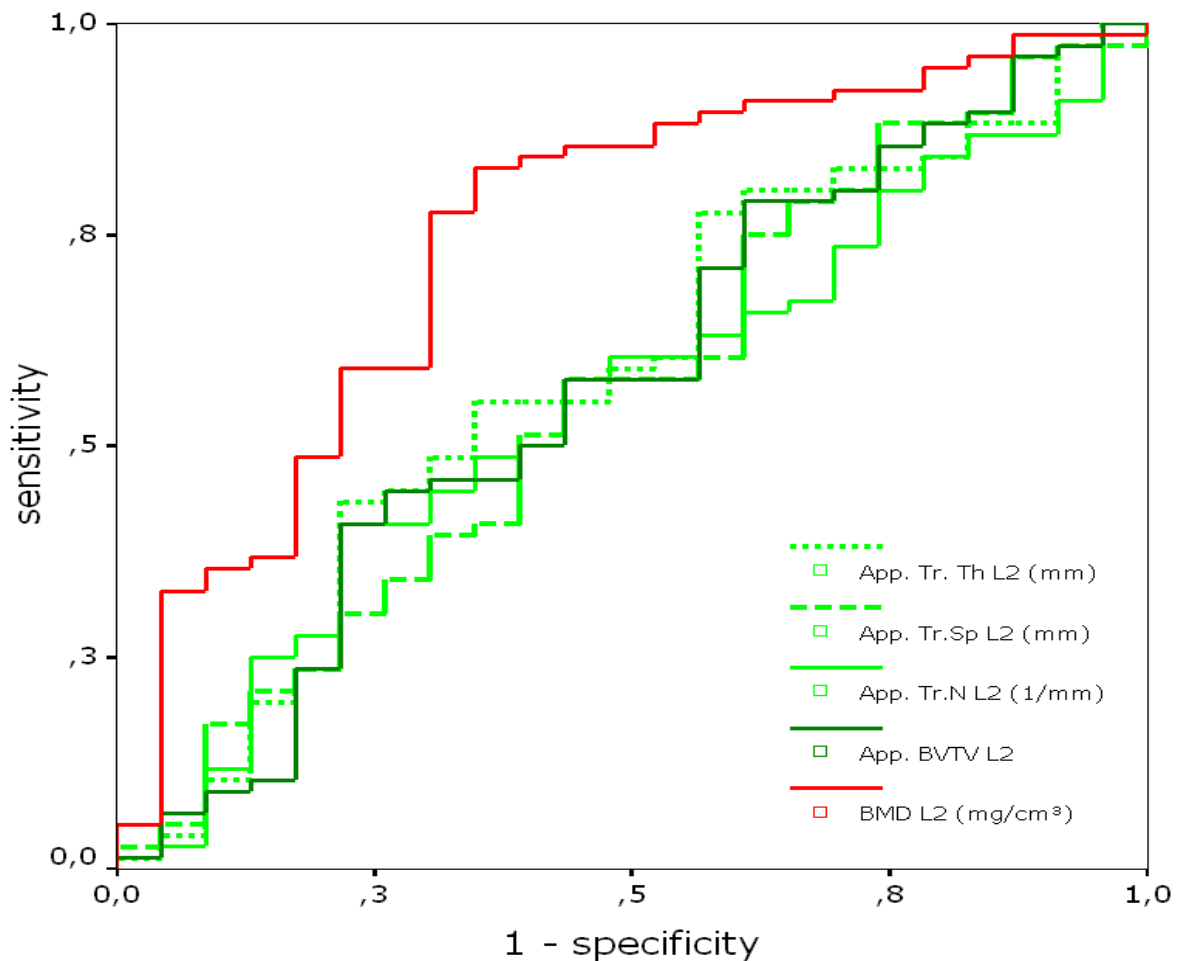
Die ROC-Analysen für die MSCT-Knochendichte und die Strukturparameter zur Frakturerkennung in den einzeln betrachteten Lendenwirbelkörpern L1, L2 und L3 sind in der Abbildung 5-5 bis Abbildung 5-7 und in der Tabelle 5-14 bis Tabelle 5-16 dargestellt. Generell ist festzuhalten, dass die Qualität der Parameter von L1 nach L3 zunimmt, mit Ausnahme von  $_{app}Tr.Sp$  und insbesondere  $_{app}Tr.N$ .



L1	AUC
<b>BMD<sub>MSCT</sub> L1 (mg / cm<sup>3</sup>)</b>	<b>0.70</b>
$_{app}BV/TV$ L1	<b>0.57</b>
$_{app}Tr. Th$ L1 (mm)	<b>0.57</b>
$_{app}Tr.Sp$ L1 (mm)	<b>0.56</b>
$_{app}Tr.N$ L1 (1 / mm)	<b>0.50</b>

**Abbildung 5-5:** ROC-Analyse der BMD und der Strukturparameter von L1 zur Unterscheidung von Probanden mit und ohne osteoporotische Fraktur

**Tabelle 5-14:** Absolute Werte für die Fläche unter der Kurve (AUC) der ROC-Analyse für L1



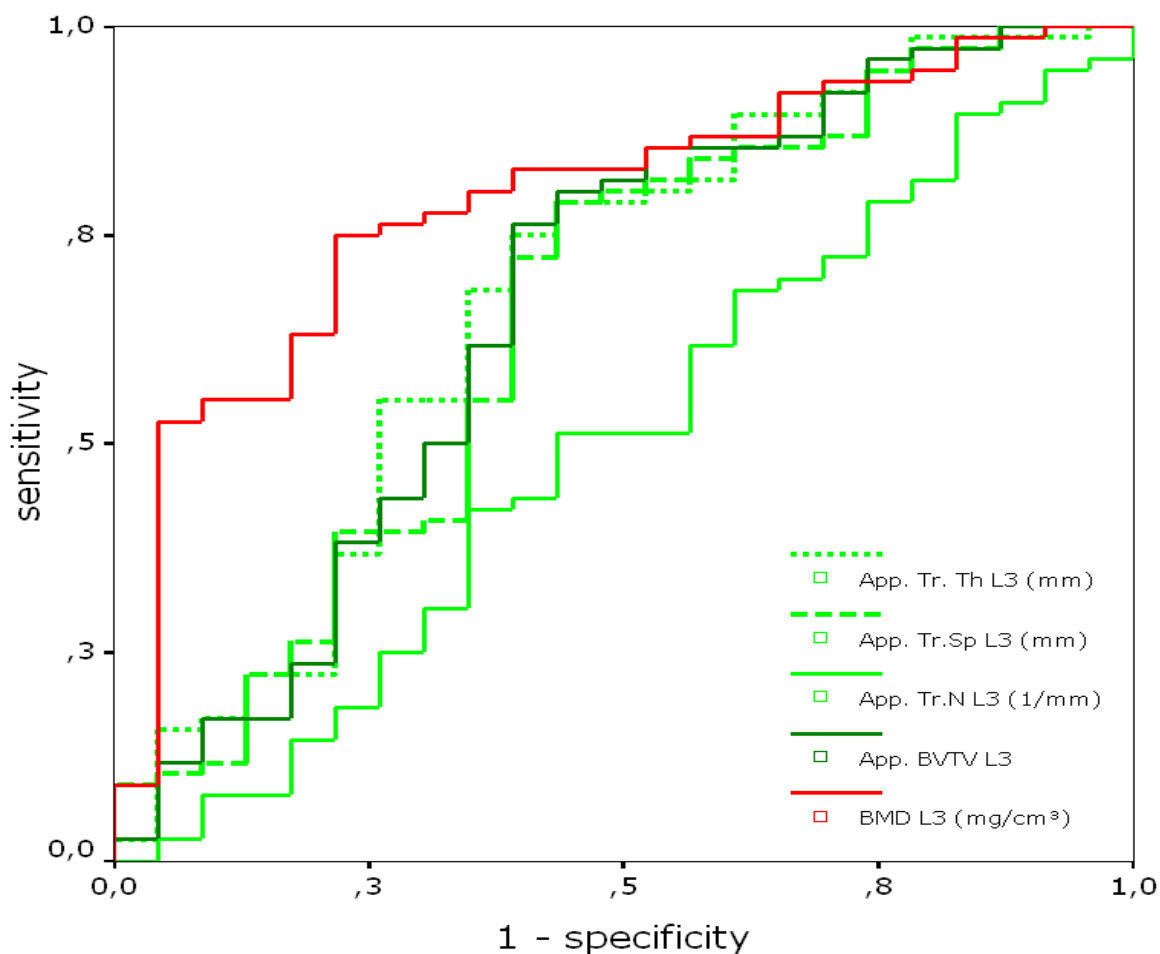
L2	AUC
<b>BMD<sub>MSC T</sub> L2 (mg/cm<sup>3</sup>)</b>	<b>0.73</b>
appBV/TV L2	0.57
appTr.Th L2 (mm)	0.58
appTr.Sp L2 (mm)	0.55
appTr.N L2 (1 / mm)	0.57

**Abbildung 5-6:** ROC-Analyse der BMD und der Strukturparameter von L2 zur Unterscheidung von Probanden mit und ohne osteoporotische Fraktur

**Tabelle 5-15:** Absolute Werte Fläche unter der Kurve (AUC) der ROC-Analyse für L2

Die *appTr.Sp* war in L2 (AUC = 0,55) minimal niedriger als in L1 (AUC = 0,56). Die *appTr.N* wies in L2 mit AUC = 0,57 ihre beste Diagnoseleistung, gegenüber AUC = 0,50 bzw. 0,52 in L1 und L3, auf, wenn sie auch im Ganzen gesehen den schwächsten Prediktor des Frakturstatus darstellt. Wie schon bei der Betrachtung von L1-L3 als Gesamtheit im vorherigen Abschnitt war auch für die einzelnen Wirbelkörper die *BMD<sub>MSC T</sub>* in jedem Knochen den Strukturparametern überlegen (AUC zwischen 0,70 und 0,75) wobei in L3 die beste Performance erreicht wurde. Der Kurvenverlauf war auch wieder dem der Strukturparameter im Anfangs- und

Mittelteil stets überlegen und im Endbereich in etwa gleich verlaufend mit den Kurven der Strukturparameter mit Ausnahme der  $_{app}Tr.N$ . Die Strukturparameter  $_{app}BV/TV$  (AUC = 0,57 bis 0,61),  $_{app}Tr.Th$  (AUC = 0,57 bis 0,63) und  $_{app}Tr.Sp$  (AUC = 0,55 bis 0,60) waren in ihrer Fähigkeit zur Unterscheidung zwischen Frakturgruppe und gesunden Probanden annähernd gleich, je am besten in L3, wobei dort die trabekuläre Dicke die höchste Fläche unter der Kurve aufwies.



L3	AUC
<b>BMD<sub>MSCT</sub> L3 (mg / cm<sup>3</sup>)</b>	<b>0.75</b>
$_{app}BV/TV$ L3	<b>0.61</b>
$_{app}Tr.Th$ L3 (mm)	<b>0.63</b>
$_{app}Tr.Sp$ L3 (mm)	<b>0.60</b>
$_{app}Tr.N$ L3 (1 / mm)	<b>0.52</b>

**Abbildung 5-7:** ROC-Analyse der BMD und der Strukturparameter von L3 zur Unterscheidung von Probanden mit und ohne osteoporotische Fraktur

**Tabelle 5-16:** Absolute Werte Fläche unter der Kurve (AUC) der ROC-Analyse für L3

## 5.3. Vertebrale Frakturen und Pathologien

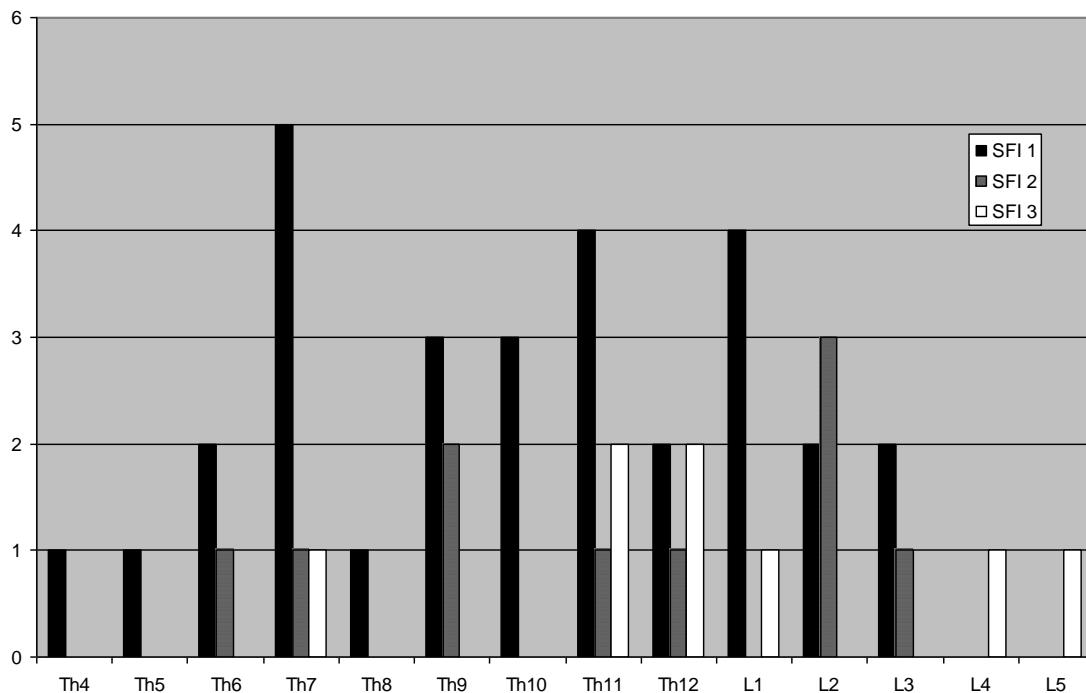
Untersucht wurde die Abhängigkeit der Erkennung von pathologischen Veränderungen der Wirbelsäule von der Ebenenwahl im Vergleich zwischen axialer versus sagittaler Darstellung.

Es lagen 43 abdominale und 69 thorakoabdominale MSCT-Datensätze zur Analyse vor. Die abdominellen CT-Datensätze umfassten die gesamte Lendenwirbelsäule bis zu BWK 10/11., die thorkolumbaren Untersuchungen beinhalteten die gesamte Brust- und Lendenwirbelsäule.

### 5.3.1. Wirbelkörperfrakturen

Die vorrangig wesentliche Pathologie, nämlich die pathologische Wirbelkörperfraktur, war bei 24,1% (27/112) der Patientinnen nachzuweisen, wobei 15% (17/122) eine singuläre Fraktur aufwiesen und 9% (10/112) mehr als eine Fraktur zeigten. Bei zweien waren die Knochenbrüche schon in der axialen Darstellung nachweisbar; keiner hatte in der radiologischen Dokumentation seinerzeit Erwähnung gefunden. Weiterhin wurden folgende Pathologien festgestellt: Insgesamt 30 der osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen wurden als leichte (Grad I) und 10 als mäßig (Grad II) und 8 als schwer (Grad III) eingestuft. Ausschließlich leichte Deformitäten wurden in 14 Patienten gefunden verglichen mit 13 postmenopausalen Frauen mit Grad II oder Grad III Frakturen (Tabelle 5-17).

Es gab auch einen Trend zur erhöhten Prävalenz der Frakturen mit dem Alter: 17% (9/53) der Patientinnen befanden sich in einem Alter unter 65 Jahren und 31% (18/59) älter als 65 Jahre ( $p > 0,05$ ). Einen signifikanten Unterschied gab es bei der Betrachtung alt gegen jung jedoch nur bei der Gruppe von Frauen zwischen 75 und 87 Jahren mit einer Prävalenz von Frakturen in Höhe von 53% (15/28). Es wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters beim spinal fracture index nach Genant hinsichtlich Patientinnen mit leichten, mittleren oder schweren Wirbelkörperdeformität gefunden ( $p > 0,05$ ). Eine Darstellung der Häufigkeiten des Auftretens der 48 Wirbelkörperfrakturen unseres Patientenkollektivs nach Lokalisation finden sie in Abbildung 5-8.



**Abbildung 5-8:** Anzahl der Frakturen nach Schweregrad und Lokalisation

Patienten	Anzahl
Osteoporotische Deformitäten	27
SFI 1	14
SFI $\geq 2$	13
1 Fraktur	17
2 Frakturen	2
3 Frakturen	5
$\geq 4$ Frakturen	2
<b>Wirbelkörperfrakturen</b>	<b>Anzahl</b>
SFI 1	30
SFI 2	10
SFI 3	8
$\Sigma$	48
<b>Prävalenz in Abhängigkeit des Alters</b>	<b>Anzahl</b>
Alter <65 (n=53)	9
Alter >65 (n=59)	18
Alter <75 (n=84)	12 *
Alter >75 (n=28)	15 *

**Tabelle 5-17:** Anzahl und Verteilung der Wirbelkörperfrakturen in den sagittalen Rekonstruktionen

\*

Statistisch signifikante Unterschiede (Chi Quadrat test)



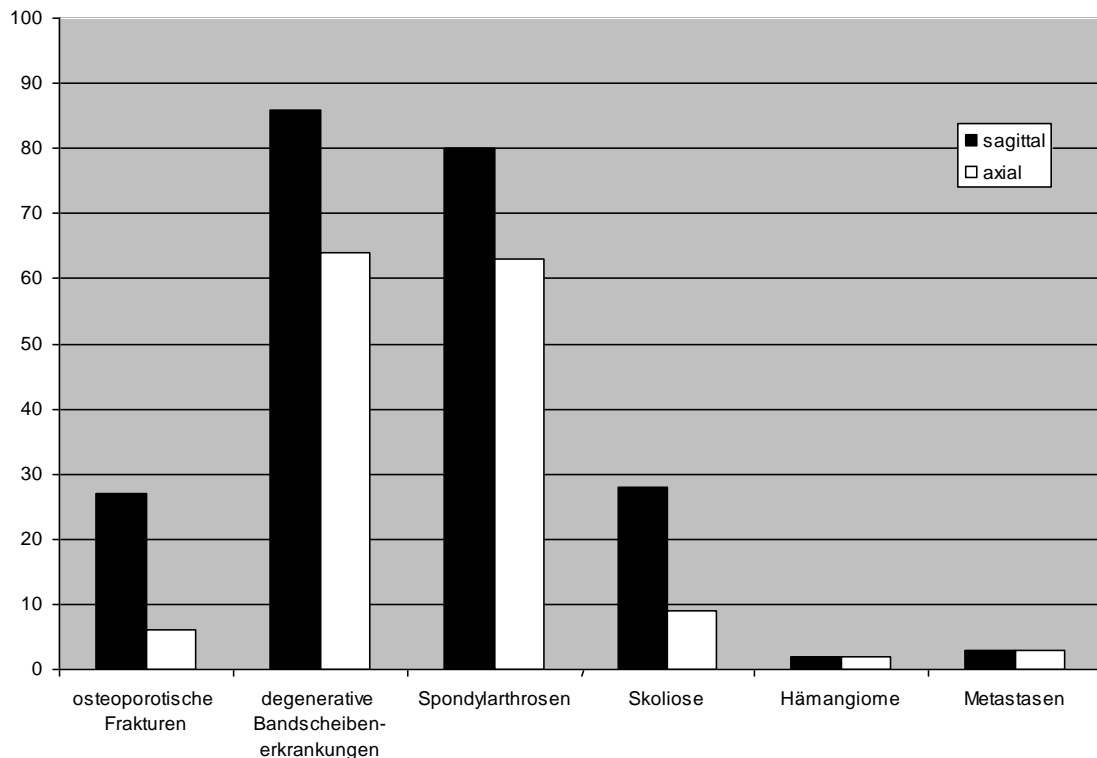
Bei alleiniger Betrachtung der axialen Schnitte konnte nur eine mittlere (1/10) and 5 schwere (5/8) Wirbelkörperfrakturen erkannt werden. Die Diagnose stützte sich bei den axialen Bildschichten auf Frakturlinien, Hervortreten der Wirbelkörperhinterkante und einen vergrößerten sagittalen Durchmesser als Hinweis auf Frakturen (Abbildung 5-11). Wie erwartet war die Erkennungsrate bei Betrachtung aller schweregrade der Frakturen in den axialen Schichten gegenüber der Betrachtung in den sagittalen Schnitten deutliche limitiert. (Abbildung 5-10 und Tabelle 5-17). ). Nur bei schweren Deformitäten (Grad 3) waren sie nicht signifikant besser ( $p > 0,05$ ) als in den sagittalen Reformationen festzustellen. Bei keiner der 27 Patientinnen dieses Kollektivs mit osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen fanden diese Erwähnung in den offiziellen radiologischen CT-Befunden.

### 5.3.2. Andere Wirbelsäulenpathologien

Bei der Betrachtung der axialen und sagittalen Bildschichten wiesen 101 der 112 (90,2%) Patientinnen des PK II mindestens eine pathologische Wirbelsäulenveränderung in mehr oder weniger starker Ausprägung in mindestens einem Wirbelkörper bzw. Wirbelgelenk oder dem Os sacrum bzw. dem Iliosakralgelenk (ISG) auf (Abbildung 5-9, Tabelle 5-18).

Pathologie	Axial	Sagittal	Befund	p-Wert
<b>Osteoporotische Frakturen</b>	6	27	0	p=0,0001
<b>Degenerative Bandscheibenerkrankungen</b>	64	86	2	p=0,17
<b>Osteochondrose</b>	38	66		p=0,024
<b>Spondylose</b>	57	62		p=0,734
<b>Spondylarthrose</b>	80	63	2	p=0,28
<b>Skoliose</b>	9	28	1	p=0.004
<b>Hämangiom</b>	2	2	1	p=1
<b>Metastase</b>	3	3	3	p=1

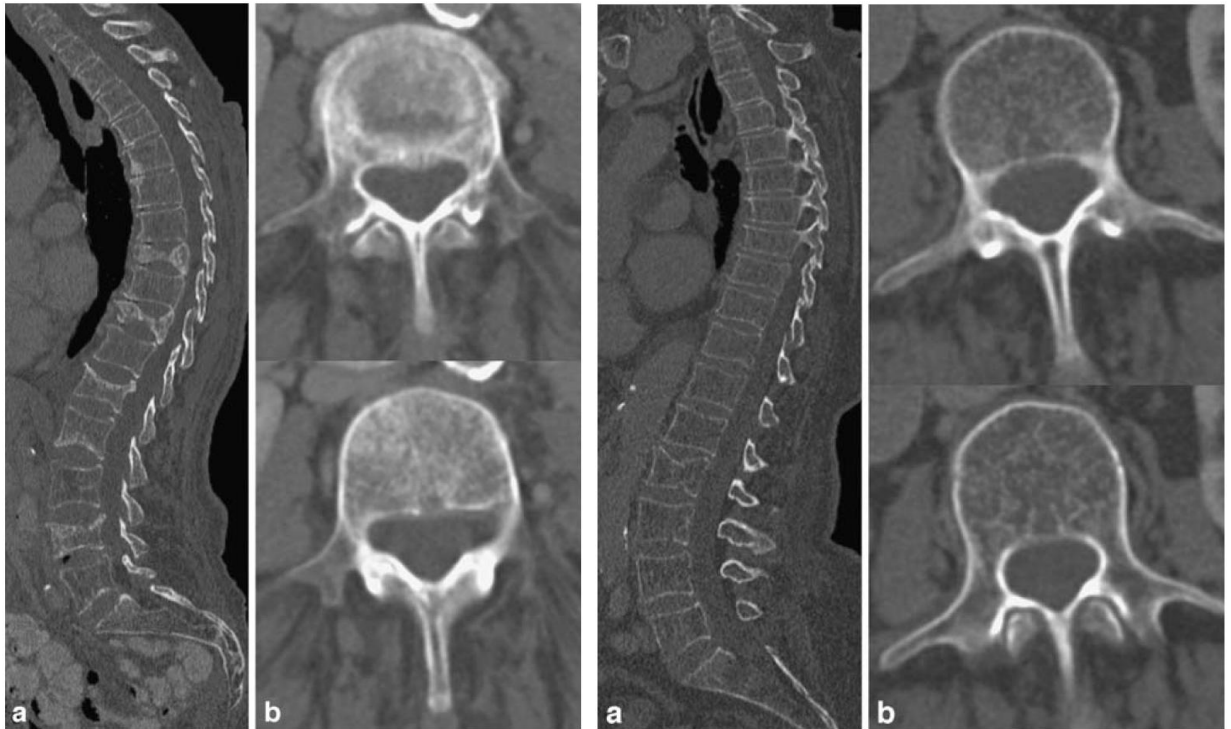
**Tabelle 5-18:** Prävalenz der Wirbelsäulenpathologien, detektiert durch axiale bzw. sagittale Bildschichten



**Abbildung 5-9:** Prävalenz der Wirbelsäulenpathologien nach Kategorie und Detektionshäufigkeit in den axialen bzw. sagittalen Reformationen.

Wie erwartet war ein hoher Prozentsatz an degenerativen Veränderungen in dieser Studie mit älteren, postmenopausalen Frauen zu verzeichnen: 86 (76,8%) Patientinnen zeigten degenerative Veränderungen des Bandscheibenfaches (Höhenminderung des Bandscheibenfaches und Spondylophyten / Osteophyten), 80 (71,4%) wiesen Spondylarthrosen auf, 3 hatten Wirbelkörperhämangiome und 4 Knochenmetastasen (Abbildung 5-9, Tabelle 5-17). Die Höhenminderung der Bandscheibenfächer und eine Skoliose wurden signifikant besser in den sagittalen Reformationen dargestellt (Tabelle 5-17). Die Detektion von Hämangiomen, Knochenmetastasen und Spondylarthrosen war vergleichbar in den axialen und sagittalen Schnittbildern. Bei 28 Frauen wurde eine Skoliose durch das Vorhandensein einer Rotation der Wirbelkörper in den axialen Schichten diagnostiziert. In den offiziellen radiologischen CT-Befunden wurden jedoch nur in 9 von den betroffenen 101 Patientinnen (8,0%) die Veränderungen schriftlich niedergelegt: in vier Fällen wurden Spondylarthrosen und oder degenerative Bandscheibenerkrankungen erwähnt, in einem Fall ein Hämangiom und in drei Fällen Knochenmetastasen. Unter Zuhilfenahme der Odds ratio konnte kein signifikanter

Zusammenhang zwischen dem Risiko von Wirbelkörperfrakturen und degenerativen Bandscheibenerkrankungen oder Spondylarthrosen berechnet werden.



**Abbildung 5-11:** Sagittale (a) und axiale (b) MSCT-Schichten osteoporotischer Frakturen. a) In den sagittalen Schnittebenen zeigen sich fünf Fischwirbel mittlerer bis schwerer Ausprägung (SFI 2 - 3). b) Darstellung der Grad 3 Fraktur auf Höhe L1 in den axialen Schichten; die Grad 3 Fraktur auf Höhe L4 war in den Transversalebene nicht erkennbar.

**Abbildung 5-10:** Sagittale (a) und axiale (b) Rekonstruktionen bei einer Patientin mit einer osteoporotischen Fraktur auf Höhe L2. Diese Grad 1 Fraktur war jedoch nur in den sagittalen Schnittebenen erkennbar, nicht in den Transversalebene.

## 6. Diskussion

Die Osteoporose gilt als eine der großen Gesundheitsproblematiken der jüngeren Vergangenheit <sup>75</sup>. Sie ist eine wesentliche Ursache für Knochenbrüche, Bewegungsschmerzen sowie dauerhafte Behinderung und betrifft vor allem ältere Personen. Aufgrund der gewonnenen Erkenntnis, dass sich die Zahl der Menschen im Alter über 50 Jahre bis 2020 weltweit verdoppeln wird <sup>57</sup>, und zusätzlich beeinflusst durch nachteilig sich wandelnde Bewegungs- und Ernährungsgewohnheiten <sup>55</sup>, hat die WHO am 13.1.2000 nicht zu Unrecht das Jahrzehnt von 2000 bis 2010 zur „Bone and Joint Decade“ (engl. Knochen- und Gelenk-Dekade) ausgerufen. Damit wird die Osteoporose jeglicher Genese als wesentliche Krankheitsgruppe aus dem Bereich der muskuloskeletalen Erkrankungen zukünftig zunehmend einen bedeutsamen Teil unserer ärztlichen Bemühungen in Diagnostik und Therapie in Anspruch nehmen.

Bei fortschreitender Osteoporose stellen Hüft- und Wirbelkörperfrakturen die schwerwiegendsten Gesundheitsstörungen dar. Es ist vielfach belegt, dass die Häufigkeit ihres Auftretens mit dem Rückgang der Knochendichte zunimmt, wie insgesamt jedes Frakturrisiko bei Osteoporose reziprok zur Knochendichte überproportional (ca. dreifach pro Standardabweichung) ansteigt <sup>3,39,62,72,75,76</sup>.

Als herkömmliche radiologische Screening-Methoden zur Messung der BMD gelten einerseits die Dualröntgen-Absorptiometrie (DXA) sowie andererseits die quantitative Computertomographie (QCT) als bestens bekannt und hinreichend etabliert. Beide Techniken benötigen jedoch Intervallmessungen um verlässliche Aussagen über progrediente Knochendichteverluste zu treffen <sup>67</sup>.

Ziel einer jeden Osteoporosediagnostik ist die rechtzeitige Erkennung eines erhöhten Frakturrisikos, um so früh als möglich therapeutisch handeln zu können. Dabei hängt die Knochenstabilität definitionsgemäß wesentlich von zwei Faktoren ab:

- von der *Quantität*, also der *Knochendichte* (BMD), wobei primär der trabekuläre Knochen (weit vor dem kortikalen Knochen) von einem Masseverlust betroffen ist und
- von der *Qualität*, also der *Mikroarchitektur* des Trabekelnetzwerkes, die die mechanische Kompetenz und die Steifigkeit im wesentlichen determiniert.

Radiologisch lassen sich diese beiden Parameter durch eine Knochendichtemessung mit Hilfe der DXA oder der QCT bzw. durch eine Strukturanalyse, mit an die Histomorphometrie angelehnten Parametern, erfassen.

Nicht-radiologische Testungen wie die Bestimmung der motorischen Koordinationsfähigkeit mit Prüfung der Sturzneigung sowie die Quantifizierung teils noch experimenteller Laborparameter, sind ebenso wie die invasive Messung des Kollagengehalts der Knochen oder seiner histologischen Feinstruktur, nicht für Screening-Zwecke geeignet.

#### *Quantität: Knochendichte*

Heutzutage nimmt BMD-Bestimmung in der QCT neben der DXA-Technik die bedeutendste Stellung in der Osteoporosediagnostik ein und ist de facto Referenzstandard. Wie in den Kapiteln 3.2.3. und 3.2.4. erläutert, beruht der wesentliche Vorteil der QCT auf einer differenziellen, separaten Bestimmung des kortikalen und des viel früher von der Osteoporose betroffenen trabekulären Knochens. Damit ermöglicht die QCT schon in der frühen osteopenischen Erkrankungsphase ein sicheres Erkennen von Frakturrisiken im individuellen Krankheitsverlauf. Zwar bietet die QCT gegenüber der DXA eine etwas schlechtere, aber immer noch gute Langzeit-Präzision im Bereich von 2-4 %; die Strahlenbelastung von 60  $\mu\text{Sv}$  pro Einzelmessung bleibt dabei verhältnismäßig gering<sup>132</sup>.

Die abdominale Computertomographie ist eine der häufigsten Untersuchungen im klinischen Alltag. Sie enthält selbst unter Routinebedingungen ausreichend densitometrische Daten, die somit auch nachträglich genutzt werden können, um Informationen über Masseverluste des Knochens zu erhalten<sup>10,17,38,43,48,91,134,157</sup>. Da viele Patienten, die aktuell eine krankhaft niedrige Knochendichte aufweisen, schon früher einmal eine Abdomen- oder Becken-CT erhielten, scheint es sinnvoll, auch diese vorhergehende Untersuchung zur Früherkennung der Osteoporose oder einer sonstigen Osteopenie zu nutzen; dies ist ohne ergänzende Untersuchung und ohne zusätzliche Strahlenbelastung möglich<sup>67</sup>.

Mit fortschreitender Verbesserungen der Gerätetechnik wurde in den letzten Jahren begonnen, die BMD sowohl mit nativer, wie auch kontrastmittelgestützter Standard-SCT zu bestimmen. Einleitende Studien mit teils geringen Patientenzahlen haben bereits gezeigt, dass eine hohe Korrelation zwischen der BMD mittels QCT-

Untersuchungen ( $BMD_{QCT}$ ) und der BMD, die mit Hilfe der SCT ( $BMD_{SCT}$ ) bestimmt wurden bestehen, sowohl in vitro, als auch in vivo <sup>19,67,85,91,144,155</sup>.

In der vorliegenden Arbeit ergaben die Berechnungen der Knochendichte für das Patientenkollektiv I (PK I) in der MSCT statistisch signifikant höhere Werte als in der QCT. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Erkenntnissen auch anderer Autoren. So fertigten Hopper et al. <sup>67</sup> bei ihren 26 Patienten je eine adominopelvine SCT-Untersuchung sowie eine QCT-Untersuchung von L1 bis L3 mit und ohne Kontrastmittel (KM) an. Danach verglichen sie die Knochendichtemessungen der Wirbelkörper aus der nativen Spiral-CT mit den BMD-Messungen aus der kontrastmittelgestützten SCT. Außerdem wurden die nativen SCT-Bilder mit den korrespondierenden Bildern der QCT abgeglichen. Jedoch fehlte der direkte Vergleich zwischen KM-gestützten SCT-Scans mit der QCT. Diese Lücke schlossen Link et al. <sup>91</sup>, indem sie sowohl in vitro als auch in vivo ESCT- mit QCT-Knochendichtebestimmung verglichen. Allerdings wurde in dieser Studie die Knochendichte der LWK L1 bis L3 nur in axialen Ebenen mit einer ovalen ROI gemessen, weil damals die technischen Voraussetzungen der multiplanaren Rekonstruktion und der polygonalen ROIs im Gegensatz zu unserer jetzigen Studie noch nicht gegeben waren.

Auch Carr et al. <sup>19</sup> verglichen Knochendichtewerte der QCT der Lendenwirbelsäule mit denen der thorakalen Wirbelsäule. Letztere Messungen wurden mit Hilfe eines Spezialprotokolls durchgeführt um nach Möglichkeit koronare Kalkablagerungen zu quantifizieren; der Vergleich der beiden Knochendichten diente dazu, die Genauigkeit und Präzision des Spezialprotokolls zu testen. Dabei zeigte sich, dass die Dichtewerte im thorakalen Bereich signifikant höher als im lumbalen Bereich waren. Zudem war durch Weishaupt et al. <sup>155</sup> schon vorher festgestellt worden, dass die Knochendichte der WK von zervikal über thorakal nach lumbal stetig abnimmt.

Ferner zeigten vorhergehende Studien von Link und Steiger <sup>91,144</sup>, dass die BMD gesondert der Lendenwirbelsäule von L1 nach L3 hin abnimmt. Das trifft auch für unsere Messungen im Patientenkollektiv II (PK II) zu. Im PK I war dagegen die Reihenfolge mit Ausnahme von Messung 1 aus insgesamt 6 Messungen:  $L2 > L1 > L3$ . Die Unterschiede zwischen L1 und L2 waren jedoch minimal. Hingegen war der Abstand beider zu L3 wesentlich größer, in keinem Fall jedoch statistisch signifikant (vgl. hierzu Kapitel 5.1.4.).

Alle vorgenannten Testreihen gipfeln in der klaren Erkenntnis, dass grundlegende Informationen über Knochendichte auch aus nicht spezialisierten CT-Aufnahmen gewonnen werden können. Hierfür spricht nicht zuletzt auch das Ergebnis der Bland-Altman-Plots (Abbildung 5-3, Kapitel 5.1.6.), die für alle Messungen 1 bis 6 unserer Studie weitgehende Übereinstimmung aufweisen. Allerdings müssen folgende beide Voraussetzungen erfüllt sein:

- Obwohl die routinemäßig angefertigten, klinischen CT-Untersuchungen nicht spezifisch zur Bestimmung der Knochendichte optimiert sind, erhalten sie doch ausreichend abgestufte Dichte-Informationen, die sich in Hounsfield-Einheiten (HU) ausdrücken lassen. Für vergleichende Messungen ist das Mitscannen von Referenzphantomen unerlässlich, mit deren Hilfe eine Umrechnung in Hydroxylapatit pro ml Knochen ermöglicht wird.
- Die BMD mittels SCT ist generell höher als die mittels QCT gemessene. Da aber ein starker linearer Zusammenhang zwischen beiden Erfassungsmethoden besteht, können unter Verwendung eines Konversionsfaktors die jeweiligen Messwerte direkt miteinander verglichen werden.

In diesem Zusammenhang sei auf ein wichtiges Detail aufmerksam gemacht: In unseren vergleichenden Messungen der  $BMD_{QCT}$  mit der  $BMD_{MSCT}$  lässt sich eindeutig feststellen, dass zwischen den Knochendichtemessungen in der klinisch fest etablierten quantitativen Computertomographie und den Messungen in einer Standard-Mehrschicht-Spiral-Computertomographie eine sehr hohe Übereinstimmung besteht. Dabei fällt jedoch auf, dass die Knochendichte im Lendenwirbelbereich beim MSCT-Verfahren statistisch signifikant immer höher gemessen wurde (etwa 35 mg / ml bzw. 30 - 40 %), als bei der Messung mit der QCT. Im Abgleich mit der Literatur <sup>67,91</sup> ermittelten wir folgende Größen für die Mittelwerte der Knochendichten von L1 bis L3:

Autor	BMD[mean] <sub>CT</sub> in mg / ml	BMD[mean] <sub>QCT</sub> in mg / ml
<b>Vorliegende Arbeit (PK I)</b>	130,4 [mit KM] (Methode 4)	97,1
<b>Hopper et al.</b> <sup>67</sup>	103,2 [ohne KM]	90,6
<b>Link et al.</b> <sup>91</sup>	139,5 [mit KM]	105,0

**Tabelle 6-1:** Knochendichtewerte in der Abdomen-CT und der QCT in diversen Studien

Unsere BMD-Durchschnittswerte für das PK I liegen annähernd im Bereich derer von Link et al.<sup>91</sup>, wohl auch deswegen, weil beide Patientengruppen eine vergleichbare Alterskonstellation aufweisen. Das Durchschnittsalter unseres Studienkollektivs betrug 57,7 Jahre (n = 46), bei Link 56,7 (n= 50) und bei Hopper dagegen 60,7 (n = 26). Der Grund, weshalb die BMD der QCT-Untersuchungen der Patienten von Hopper et al.<sup>67</sup> durchschnittlich niedriger ausfielen, ist am ehesten durch die Diskrepanz der verfügbaren Geräte und des höheren Patientenalters erklärbar. Dies zeigt auch gleichzeitig die Notwendigkeit, für jedes einzelne Gerät eine eigene Konversionsformel zu ermitteln. Jedenfalls ist eine enge Korrelation der korrespondierenden Messergebnisse zwischen  $BMD[mean]_{CT}$  und  $BMD[mean]_{QCT}$  in allen drei Studien klar bewiesen worden.

Der Effekt der höheren BMD in der klinischen CT ist leicht durch das zusätzlich angewendete Kontrastmittel im Gegensatz zu der nativen QCT zu erklären. Die sehr viel niedrigere  $BMD[mean]_{CT}$  bei Hopper ist durch die fehlende KM-Gabe im Gegensatz zu den anderen beiden Studien einfach nachzuvollziehen. Da aber zwischen quantitativer CT und Standard-CT ein linearer Zusammenhang belegt ist, stellt dies kein weiteres Problem dar. Durch eine Regressionsanalyse lässt sich leicht ein Konversionsformel errechnen, mit der eine wechselseitige Umrechnung möglich wird, die aufgrund des sehr hohen Bestimmtheitsmaßes bis maximal  $r^2 = 0,951$  auch sinnvoll ist, da sich bis zu 95,1 % der Ergebnisse mit unserem Modell erklären lassen. Mit einem *Korrelationskoeffizienten*  $r^2$  zwischen 0,885 und 0,951 (je  $p < 0,0001$ ) ist die Korrelation, selbst wenn man nur einen einzelnen Wirbelkörper in der Messvariante mit der geringsten Performance heranzieht, immer noch sehr hoch und absolut ausreichend.

Durchschnittlich sind unsere Ergebnisse bei der Betrachtung des Bestimmtheitsmaßes für die Mittelwerte aus L1 bis L3 in vivo mit  $r^2 = 0,945$  sogar besser als die von Hopper et al.<sup>67</sup> ( $r^2 = 0,90$ ,  $p < 0,001$ ), Carr et al.<sup>19</sup> ( $r = 0,90$ ,  $p < 0,001$ ) und Link et al.<sup>91</sup> ( $r^2 = 0,91$   $p < 0,001$ ). Auch bei der getrennten Berechnung der Korrelationskoeffizienten von L1, L2 und L3 separat für jeden einzelnen Wirbelkörper, liegt unsere Ergebnisspannbreite von  $r^2 = 0,885$  und  $0,951$  tendenziell über den Werten von Hopper ( $r^2 = 0,64$  bis  $0,82$ ) und Link ( $r^2 = 0,89$  bis  $0,92$ ).

Die Wahl der *Form der region of interest* (ROI) hat, wie schon Steiger et al.<sup>144</sup> nachwiesen, keinen signifikanten Einfluss auf die Messwerte und die zugehörigen Korrelationskoeffizienten beim direkten Vergleich zwischen der MSCT und QCT.



Auch wir können diese Aussage im wesentlichen bestätigen. Zusätzlich konnten wir im Patientenkollektiv I feststellen, dass ovale ROIs stets einen diskret höheren Wert für die BMD ergaben als die Pacman-ROIs, wobei der Unterschied jedoch nicht signifikant war. Der Korrelationskoeffizient  $r^2$  war, wenn auch nicht signifikant, in allen Fällen niedriger für die ovalen ROIs. Aus diesem Grund und weil insgesamt die höchste Korrelation zwischen QCT und  $BMD[\text{mean}]_{\text{MSCT}}$  für Methode 4 (Pacman-ROI mit MPR aus 5mm Schichten auf 10mm und Achsenkipfung) vorlag, entschieden wir uns im PK II durchgehend für diese Methode zur Bestimmung der  $BMD_{\text{MSCT}}$ .

Neben der relativ hohen Messgeschwindigkeit des verwendeten 16-Zeilen-CTs und der Erfassung vergleichsweise sehr dünner Schichten bis herab zu 0,75 mm, bietet das Siemens Somatom Sensation 16 wie bereits erwähnt auch die Möglichkeit der *multiplanaren Rekonstruktion (MPR)*. Dies bedeutet, dass aus den gemessenen axialen Schnitten beliebige schräge Reformationen jeder räumlichen Ausrichtung errechnet werden können und somit die Gantry-Kippung, wie sie bei der QCT zum Einsatz kommt, auf beliebige Art und Weise instrumentell imitiert werden kann. Die Verwendung der MPR-Option bietet zwar keinen signifikanten Ergebnisvorteil; dennoch sollte auf dieses technische Hilfsmittel nicht verzichtet werden, zumal sie in allen moderneren Geräten implementiert und einfach zu nutzen ist. Einerseits wird dadurch die Standardtechnik QCT exakt nachvollzogen, andererseits ist bei stark gekippten Wirbelkörpern die Gefahr wesentlich geringer, dass ergebnisverfälschende Deck- und Bodenplattenanschnitte in die Dichtemessung mit einbezogen werden.

Auch die Verwendung *unterschiedlicher Schichtdicken* im Ausgangsdatensatz für die MPR, hier 1 mm und 5 mm, macht keinen signifikanten Unterschied. Bei unseren Pacman-ROI-Messungen lagen die Ergebnisse für die  $BMD_{\text{MSCT}}[\text{mean}]$  im Bereich von 3 Promille, sowie für die  $BMD_{\text{MSCT}}[\text{L1-L3}]$  im Bereich von 1 Prozent und waren somit statistisch unerheblich.

*Ziel* einer jeden Osteoporosediagnostik ist, *die Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne Frakturgefährdung*. Von den 46 Lymphom-Patienten (PK I) hatten, wenn man die Kriterien von Felsenberg <sup>43</sup> heranzieht, 13 eine normale BMD, 15 eine Osteopenie und 18 bereits eine Osteoporose. Somit hatten 71% der recht jungen Patienten eine pathologisch erniedrigte Knochendichte. Elf Patienten im PK I hatten eine oder mehrere pathologische Frakturen.

Die BMD, sowohl mittels QCT als auch mittels MSCT bestimmt, lag in nahezu allen Fällen bei einer osteoporotischer Fraktur signifikant niedriger als bei fehlender

Fraktur. Damit ist es praktisch zweifelsfrei möglich, mittels  $BMD_{MSCT}$  bzw.  $BMD_{QCT}$  zwischen Patienten mit und Patienten ohne Fraktur zu unterscheiden. Äquivalente Ergebnisse ergaben sich auch im PK II (n = 103, hiervon 26 mit pathologischer Fraktur). Damit bekräftigen wir jetzt die These von Link et al.<sup>91</sup> mit einer größeren Patientenzahl von insgesamt 149 Personen (PK I: n = 46; PK II: n = 103).

Auch in der *Zukunft* sind im Bereich der Knochendichtemessung weitere Innovationen zu erwarten. So sind bereits aufgrund intensiver Forschungsbemühungen auf dem Gebiet der peripheren DXA (pDXA) bereits kleinere und auch kostengünstigere Gerätschaften in Entwicklung und in der Anwendungstestung<sup>11</sup>. Auch bei der QCT werden periphere Zielregionen erforscht, bei denen es möglich ist, die Strahlenbelastung z.B. am Unterarm auf ein Zehntel zu minimieren<sup>141</sup>, und so in direkte Konkurrenz zur pDXA zu treten<sup>60</sup>.

Die Mikro-Computertomographie ( $\mu$ CT) gilt wegen ihres exzellenten Auflösungsvermögens als Goldstandard, sie ist jedoch wegen der zu hohen Strahlenbelastung für in vivo-Untersuchungen zentraler Körperregionen nicht zu verantworten. Deswegen sind seit einiger Zeit hochauflösende Geräte zur Messung peripherer Körperregionen auf dem Markt, die eine weitere zukunftssträchtige Entwicklung einleiten dürften<sup>14</sup>.

Aber auch andere bildgebende, nichtinvasive Verfahren sind im Fokus aktueller Forschung. So wird der Quantitative Ultraschall (QUS) nun seit fast zwei Jahrzehnten als sichere und zugleich preiswerte Diagnostiktechnik auch zur Untersuchung von Knochen verwendet<sup>145</sup>. Mittlerweile existieren verschiedene Typen von Ultraschallgeräten zur klinischen Nutzung, mit denen vielfältige Skelettabschnitte mit unterschiedlichen Kortikalis- und Spongiosagehalten ausgemessen werden können. Jedoch ist bis zum heutigen Zeitpunkt die Standardisierung der QUS-Messungen eine der größten Limitationen dieser Technik. Viele Studien haben gezeigt, dass der QUS mit großer Treffsicherheit Osteoporoseerkrankte von Gesunden zu unterscheiden vermag; zusätzlich können das osteoporotische Frakturrisiko vorhergesagt und weitere, BMD-unabhängige Informationen über den Knochen geliefert werden<sup>4,5,54,63,78,139,146,147</sup>.

Zuletzt verdient noch die Quantitative Magnetresonanztomographie (QMR) ausreichend beachtet zu werden. Hervorragende Eigenschaften der QMR sind die fehlende Strahlenbelastung des Patienten und das bessere Auflösungsvermögen. Diese Vorteile werden jedoch durch längere Untersuchungszeiten sowie eingeschränkte Ver-

gleichsmöglichkeiten aufgrund fehlender Standardisierung der Untersuchungsprotokolle relativiert, jedoch sind hier in Zukunft noch große Entwicklungen zu erwarten.

#### *Qualität: Knochenstruktur*

Die Analyse osteoporotischer Veränderungen der Knochenfeinstruktur in vivo sind, über die reine Erfassung der Knochenmasse hinaus, ein spannendes neues Feld der Osteoporoseforschung. In vitro-Studien der letzten Jahre zeigen, dass sowohl mittels Radiographie, wie auch mit Hilfe von hochauflösenden Schnittbildverfahren die trabekuläre Architektur des Knochens real erfasst und seine Festigkeit bestimmt werden können.

Derzeitig bester Standard zur nicht-invasiven Erfassung der Histomorphometrie des Knochens ist immer noch die  $\mu$ CT. Mit ihr ist es möglich, den mikroarchitektonischen Aufbau des Knochens exakt zu beschreiben, da die Auflösung mit Voxelgrößen um  $20 \mu\text{m}^3$  deutlich unter der isotropen Auflösung für Knochen trabekel liegt<sup>41</sup>. Dennoch kann die Knochenstruktur auch mit der herkömmlichen MSCT, deren Ortsauflösung in unserer Studie bei  $450 \mu\text{m}^2$  mit einer Schichtdicke von  $1000 \mu\text{m}$  lag, bis zu einem gewissen Grad bestimmt werden. Obwohl das Auflösungsvermögen der MSCT nicht im Bereich der isotropen Darstellung der Trabekel von  $< 200 \mu\text{m}$  liegt und es sich deshalb nur um so genannte scheinbare (engl. apparent) Parameter handelt, ist es aus Zeit- und Strahlendosisgründen durchaus sinnvoll zu untersuchen, ob verwertbare Ergebnisse durch die Strukturanalyse von Standard-CT-Datensätzen erhältlich werden.

Das Plattenmodell des trabekulären Knochens, das als indirekte Methode zur Bestimmung der scheinbaren Größen  $_{\text{app}}\text{Tr.N}$ ,  $_{\text{app}}\text{Tr.Th}$ ,  $_{\text{app}}\text{Tr.Sp}$  und  $_{\text{app}}\text{BV/TV}$  zugrunde gelegt wurde, hat vor allem beim osteoporotischen Knochen aufgrund der Verstabung seine Limitationen. Es wurde jedoch schon mehrfach erfolgreich in anderen Studien zur Bestimmung der Strukturparameter eingesetzt<sup>6,20,56,71,82,94,95</sup>.

Tabelle 6-2 zeigt die Ergebnisse der Messungen von Bauer et al.<sup>6</sup>, die Strukturparameter mittels  $\mu$ CT, ESCT und MSCT bei 73 Patientenproben (Durchschnittsalter 82,9 Jahre) maßen. Ebenfalls in Tabelle 6-2 aufgeführt sind die Ergebnisse von Kothari et al.<sup>82</sup> (Durchschnittsalter 42,3 Jahre), die aus mikroradiographischen  $40 \mu\text{m}^3$ -Schnitten MRT- bzw. MSCT-äquivalente Datensätze interpolierten, um damit die Auswirkung der Auflösung sowie der Schichtdicke auf die Strukturparameter zu

beurteilen. Diesen beiden Datenblöcken sind die Messwerte aus der vorliegenden eigenen Studie gegenübergestellt (Durchschnittsalter von 65,3 Jahre).

Das Auflösungsvermögen lag bei Bauer für das ESCT Protokoll etwa auf dem Niveau von unserem Standard-Abdomen MSCT-Protokoll mit 410 x 490 µm bei einer Schichtdicke von 1000 µm. Das der MSCT lag dort bei 230 x 350 µm mit Schichtdicken von 500 µm deutlich unter der Ortsauflösung der vorliegenden Studie.

Die Strukturparameter der Tabelle 6-2 sind jedoch untereinander nicht vollwertig vergleichbar, da je nach Festlegung des Schwellenwerts gewisse Variierungen der absoluten Werte möglich sind. Außerdem bestehen erhebliche Altersunterschiede zwischen den jeweiligen Testpersonen. Darüber hinaus handelt es sich bei Kothari und Bauer um Berechnungen in vitro, bei der vorliegenden eigenen Studie aber um Messungen in vivo. Wichtig zur Vergleichbarkeit innerhalb einer Studie ist ein standardisiertes Verfahren zur Festlegung des Schwellenwertes. Bei uns wurde dies wie in Kapitel 4.2.3.2. beschrieben unter Zuhilfenahme des Kalibrierungsphantoms gewährleistet. Auch die anderen Autoren nahmen ähnliche Maßnahmen vor.

<b>Autor / Auflösung</b>	<b>BV/TV</b>	<b>Tr.Th</b>	<b>Tr.Sp</b>	<b>Tr.N</b>
<b>Vorliegende Studie MSCT 450x450x1000 µm</b>	0,50 – 0,66	0,82 – 1,12	0,52 – 0,84	0,64 – 0,67
<b>Bauer ESCT 410x490x1000 µm</b>	0,46	0,66	0,79	0,71
<b>Bauer MSCT 230x350x500 µm</b>	0,25	0,26	0,88	0,94
<b>Bauer µCT 20µm<sup>3</sup></b>	0,09	0,11	1,19	0,82
<b>Kothari 100 µm<sup>2</sup>x1000 µm</b>	0,05	0,11	0,6	0,4
<b>Kothari 100 µm<sup>2</sup>x500 µm</b>	0,05	0,10	0,52	0,45
<b>Kothari 100 µm<sup>2</sup>x100 µm</b>	0,05	0,08	0,5	0,5

**Tabelle 6-2:** Ergebnisse zur Strukturparameterberechnung in verschiedenen Studien <sup>6,82</sup>

Trotz einzelner Einschränkungen in der Vergleichbarkeit, lassen sich viele wichtige Fakten aus der oben stehenden Tabelle ableiten. Vor allem ist zu erkennen, dass die Knochenfraktion und die trabekuläre Dicke deutlich von ihrem wahren Wert abweichen, je geringer die axiale Ortsauflösung ist. Weniger davon betroffen sind der trabekuläre Abstand und die trabekuläre Anzahl. Diese Feststellungen, die schon Kothari et al. <sup>82</sup> machten, können auch wir in unserer Studie bestätigen und auch die Zahlen von Bauer et al. liegen auf der gleichen Linie.

Kothari et al. kamen zu dem erwarteten Ergebnis, dass 100 x 100 x 500 µm (MR-äquivalente) Datensätze eine bessere Performance abliefern als 240 x 240 x 240 µm (MSCT-äquivalente) Datensätze. Aus den oben dargestellten Werten lässt sich das auch leicht studienübergreifend bestätigen und damit diese Aussage weiter stützen. Somit gilt die These, dass die axiale Auflösung zur Ermittlung der 2D-Strukturparameter, viel entscheidender ist als die Schichtdicke.

Wie schon erwähnt, ist das Ziel der Osteoporosediagnostik die Abschätzung des Frakturrisikos. Deshalb ermittelten wir unter Zuhilfenahme der ROC-Analyse die Sensitivität und Spezifität, zusammengefasst als AUC-Wert.

Aus den Ergebnissen in Kapitel 5.2.5. lässt sich erkennen, dass die Knochendichtemessung in allen Fällen den Strukturparametern überlegen ist. Innerhalb der Strukturparameter sind BV/TV durchgehend überlegen oder zumindest gleichwertig mit dem jeweilig zweitbesten Parameter. Dies mag nicht zuletzt auch daran liegen, dass die BV/TV durch Partialvolumeneffekte zumindest teilweise die BMD imitiert. Dagegen waren Tr.N und Tr.Th ungenügend zur Frakturabschätzung geeignet; sie erreichten keine Signifikanz, ähnlich wie BV/TV in L2. Die Betrachtung aller Wirbelkörper zusammen war bei allen statistisch signifikanten Parametern immer überlegen, bester Einzelwirbelkörper war L3.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Strukturparameter mit unserer Methode aufgrund der erwähnten Auflösungsproblematik nicht zur Verbesserung der Fraktur-Risikoabschätzung bei Osteoporose beitragen und die Knochendichtemessung hier eindeutig überlegen ist.

Fortlaufende Entwicklungen wecken jedoch die Hoffnung, dass Patienten mit und ohne osteoporotische Frakturen aufgrund verbesserter und neuer Methoden immer klarer differenziert werden können. Neben der Wahl des geeigneten bildgebenden Verfahrens ist die Entwicklung und Auswahl geeigneter Texturanalyseverfahren von entscheidender Bedeutung für die Erzielung verlässlicher Ergebnisse. Die mathematische Funktionsweise des Verfahrens muss der Pathophysiologie des osteoporotischen Knochens gerecht werden. Zur Verfügung stehen derzeit einerseits relativ einfache morphologische Parameter, die sich an der Histomorphometrie des Knochens orientieren, und andererseits komplexere Verfahren wie die fraktale Dimension, die so genannten Co-Occurrence-Matrices, Ausdünnungsalgorithmen, mathematische Filtermethoden und Autokorrelationstechniken <sup>15,70,94,95,108-110,125-127</sup>.

Um das Ausmaß der Osteoporose und die Belastbarkeit des Knochens zukünftig noch besser quantifizieren zu können, ist es wichtig, die dreidimensionale (3D) Architektur der trabekulären Knochenstruktur zu erfassen. Die bisher zu diesem Zweck entwickelten Parameter sind die 3D-Knochenvolumetrie, die 3D-Messungen des intertrabekulären Abstandes und die 3D-Konnektivität als Maß für intertrabekuläre Verbindungen.

Die Bestrebungen, die komplexe knöcherne Architektur genauer zu beschreiben, haben allerdings eine Anzahl von Schwierigkeiten und Limitationen aufgezeigt. Zum einen sind 3D-Parameter nur beschränkt aus zweidimensionalen (2D) Schnittbildern zu berechnen, zum anderen werden bei global für den ganzen Knochen berechneten Parametern lokale Strukturunterschiede herausgemittelt. Gerade solche kleinen Strukturalterationen können aber die biomechanischen Eigenschaften des Knochens ganz entscheidend beeinflussen. Schließlich ist eine extrem hohe Geräte-Auflösung erforderlich, um die diversen Parameter exakt zu evaluieren. Einige experimentelle Studien sind jedoch bereits durchgeführt worden, die mittels Mikro-MRT und  $\mu$ CT entsprechend hohe Auflösungen erreichen konnten <sup>13,84,106,122</sup>.

Wehrli et al. und Newitt et al. waren unter den ersten, die 3D-Parameter aus in vivo an Patienten akquirierten HRMR-Bildern berechneten <sup>122,123,153</sup>. Newitt et al. gelang es hierbei mit 3D-Datensätzen des trabekulären Knochens, Finite-Element-Modellierungen (FEM) durchzuführen und so elastische Eigenschaften des Knochens nichtinvasiv mit einem Computermodell zu berechnen <sup>122</sup>. Diese Techniken werden gleichermaßen bei der Analyse von  $\mu$ CT-akquirierten 3D-Datensätzen trabekulären Knochens verwendet, sind aber sehr zeitintensiv und die Probengrößen sind noch beschränkt <sup>149</sup>. Wie schon bei der Knochendichtemessung erwähnt, verbirgt sich auch hier in vivo-Potential bei peripheren Lokalisationen. Zukünftige Entwicklungen beinhalten die Implementierung von 3D-Analysetechniken hochauflösender Schnittbilder in den klinischen Geräten. Durch neuere Entwicklungen der MR-Technologie, wie 3- oder 7-Tesla-Scanner mit hochauflösenden Spulen, sowie durch weitere Fortschritte der CT-Technologie, erscheint die nichtinvasive, umfassende Analyse des trabekulären Knochens als Grundpfeiler der Osteoporosediagnostik als immer klarer werdende Zielvorstellung <sup>90</sup>.

### Verbesserung der *Routinediagnostik*

Wichtig ist jedoch auch bei aller Spezialdiagnostik, dass pathologische Veränderungen der Wirbelsäule und insbesondere Frakturen als solche erkannt werden und in den radiologischen Befunden Erwähnung finden. Außerdem ist es wichtig, abseits der Sonderuntersuchungen alle bereits in der klinischen Routinediagnostik zur Verfügung stehenden Möglichkeiten auszuschöpfen. In unserer Studie wurden bei postmenopausalen Frauen über 55 Jahren in 24% der Fälle (27/112) osteoporotische Frakturen diagnostiziert. Jedoch wurde davon kein in den offiziellen radiologischen Befunden erwähnt. Dabei waren nur bei sechs Patientinnen die Frakturen in den axialen CT-Schnitten detektierbar. Deshalb sind sagittale Rekonstruktionen der Wirbelsäule ein essentieller Bestandteil der CT Diagnostik bei Patienten mit dem Risiko einer Osteoporose.

Die Prävalenz für osteoporotische Wirbelkörperfrakturen von 24%, die in dieser Arbeit gezeigt wurde, deckt sich mit Ergebnissen aus anderen Studien welche kaukasische Frauen einer vergleichbaren Altersgruppe untersuchten (14-25%)<sup>47,74,90,114,116</sup>. Hierbei ist es wichtig zu erwähnen, dass in der Prävalenz von 24% auch Grad I Frakturen beinhaltet sind. Andere Studien, die ebenfalls diese leichten Wirbelkörperdeformitäten in die Bewertung einschlossen zeigten eine höhere Prävalenz in ihren Studienergebnissen (25-33%)<sup>35,49</sup>. Bei der alleinigen Betrachtung von mittelgradigen und schweren Frakturen ergab in unserer Studie eine Prävalenz von 12% (13/112). Vergleichbar sind die Ergebnisse mit der Arbeit von Gelbach et al., welche eine Prävalenz von 14% zeigte, dabei jedoch ein wesentlich jüngeres Patientenkollektiv umfasste<sup>47</sup>. Wie schon von anderen Studien gezeigt wurde steigt das Risiko von Wirbelkörperfrakturen mit dem Alter<sup>27,73</sup>. Unsere Arbeit ergab diesbezüglich für die Gruppe der Patientinnen über 75 Jahren eine signifikant erhöhte Prävalenz für Wirbelkörperfrakturen.

Da eine hohe Anzahl der Wirbelkörperfrakturen klinisch stumm verlaufen werden sie oft (ca. 50%) medizinisch nicht erkannt<sup>121</sup>. Oft sind diese Frakturen, wie bereits im Grundlagenkapitel erwähnt, mit Rückenschmerzen, Bewegungseinschränkungen bis hin zur partiellen oder vollständigen Immobilität assoziiert, weshalb die radiologische Diagnostik einen hohen Stellenwert bei der Osteoporose einnimmt<sup>121</sup>. Abgesehen davon nimmt das Vorhandensein von Frakturen eine Schlüsselrolle in der Therapieplanung ein. Aktuell wird eine antiresorptive Therapie bei Patienten mit einem 10-Jahres-Risiko einer osteoporotischen Fraktur von >30% empfohlen<sup>129</sup>. Bei

einer 60jährigen postmenopausalen Frau ist dies der Fall bei einem T-Wert von weniger als -4 wenn keine Wirbelkörperfrakturen vorhanden sind oder beim Vorhandensein von zwei oder mehr Wirbelkörperfrakturen unabhängig von der Knochendichte. Bedauerlicherweise zeigten mehrere Studien, dass vorhandene Frakturen nur in einer niedrigen Rate in den offiziellen radiologischen Befunden erwähnt werden <sup>47,80,111,116</sup>. In unserer Studie wurde keine der entdeckten Wirbelkörperfrakturen im radiologischen Befund erwähnt. Frühere Studien welche seitliche konventionelle Röntgenaufnahmen analysierten fanden eine Detektionsrate von 15 bis 60 % in den offiziellen radiologischen Befunden <sup>47,80,111,116</sup>. Unseres Wissens nach ist diese Studie die erste, die die Detektionsrate von Wirbelkörperfrakturen anhand der MSCT untersucht. Die offiziellen radiologischen Befunde basierten hierbei auf den axialen Rekonstruktionen in denen die Detektierbarkeit deutlich eingeschränkt ist verglichen mit den sagittalen Rekonstruktionen. Weniger als ein Viertel der osteoporotischen Frakturen (siehe auch Abbildung 5-9) der Frakturen konnte anhand der axialen Bildschichten erkannt werden. Abgesehen von der Schwierigkeit der Detektion nur anhand der axialen Schnittebenen kann auch der klinische Fokus der Untersuchungsanforderung ein zusätzliches Problem darstellen. Die meisten Patienten wurden im Rahmen einer Malignomerkkrankung untersucht. Hierbei könnten osteoporotische Frakturen als klinisch nicht entscheidend oder wichtig erachtet worden sein in Anbetracht der Grunderkrankung der Patienten. Aber gerade bei Patienten wie Lymphomkranken, mit einem wahrscheinlich zu erwartendem Langzeitüberleben der Grunderkrankung, ist eine frühzeitige Diagnose von osteoporotischen Frakturen ein entscheidender Faktor der die Lebensqualität, Morbidität und Mortalität beeinflusst <sup>130</sup>. Außerdem sollte man gewahr sein, dass Langzeitüberlebende von Malignomerkkrankungen ein höheres Risiko für osteoporotische Frakturen haben, da sich Chemotherapien und Bestrahlungen nachteilig auf die Knochenstabilität auswirken und Insuffizienzfrakturen daher häufig sind <sup>130</sup>.

Diese Studie zeigte, dass sagittale Rkonstruktionen einen großen Wert bei der Detektion von Wirbelkörperfrakturen haben. Es konnten z.B. keine der SFI Grad 1 Frakturen mit alleiniger Betrachtung der axialen MSCT-Schichten detektiert werden obwohl die Bilddaten von zwei erfahrenen Radiologen beurteilt wurden. Es erscheint darüber hinaus auch, dass insbesondere leichte Frakturen der Wirbelkörper besser mit Hilfe der sagittalen MSCT-Rekonstruktionen detektiert werden können als mit



konventionellen Röntgenaufnahmen<sup>7</sup>. Das Erkennen und Beschreiben dieser leichten Frakturen von erheblichem Interesse und Wichtigkeit für diese Patienten, da sie von einer rechtzeitigen Diagnose und konsekutiv von einer zeitigen Therapie profitieren, Diese Aussage stützt sich auf der Erkenntnis, dass ein Patient mit einer leichten Wirbelkörperfraktur ein Risiko von 10% hat, eine weitere Fraktur innerhalb der nächsten 3 Jahre zu erleiden<sup>34</sup>.

Diese Studie zeigte, dass osteoporotische Wirbelkörperfrakturen zuverlässig anhand der sagittalen Rekonstruktionen detektiert werden können. Diese Aussage ist konkordant mit vorherigen Studien die aussagten, dass sagittaler Rekonstruktionen von CT-Datensätzen vergleichbar mit konventionellen Röntgenaufnahmen hinsichtlich der diagnose von Wirbelkörperdeformitäten sind wenn Datensätze mit 3 mm Schichtdicke verwendet werden. Aktuelle MSCT Systeme erlauben jedoch multiplanare Rekonstruktionen aus den originären Rohdatensätzen ohne zuvor axiale Dünnschichtdatensätze zu erstellen. Mit Hilfe dieser Technik kann die Frakturdarstellung erheblich verbessert werden, verglichen mit den konventionellen Röntgenbildern.

In dieser Studie wurden zusätzlich andere Erkrankungen der Wirbelsäule erfasst wie degenerative Bandscheibenerkrankungen, Skoliose, Spondylarthrosen, Hämangiome und Wirbelkörpermetastasen. Diese pathologischen Veränderungen, insbesondere die degenerativen Bandscheibenerkrankungen konnten anhand der sagittalen Rekonstruktionen besser visualisiert werden als mittels der axialen Schichten. Spondylarthrosen wie auch Hämangiome und Metastasen zeigten eine vergleichbare Detektierbarkeit in den sagittalen wie auch in den axialen Bilddatensätzen. Sagittale Rekonstruktionen können jedoch zusätzliche Informationen in Fällen, die anhand der axialen Schnittbilder nicht eindeutig oder nur unzureichend zu beurteilen sind, zur Verfügung<sup>102,137</sup>.

Im Vergleich zu anderen Studien konnte anhand dieser Studie kein Zusammenhang zwischen degenerativen Bandscheibenerkrankungen und dem Risiko von Wirbelkörperfrakturen hergestellt werden<sup>143</sup>. Diese Studien fanden eine höhere Prävalenz von Wirbelkörperfrakturen sofern eine Bandscheibenfachhöhenrduktion vorlag, jedoch nicht beim Vorhandensein von Spondylophyten. Andererseits hat eine andere Studie der jüngeren Vergangenheit widersprüchliche Ergebnisse dazu gefunden mit einer Risikoreduktion für Frakturen bei Patienten mit Spondylarthrose

135

Die vorliegende Studie hat jedoch auch einige Limitationen. Es gab keinen durchgängigen Goldstandard bei der Evaluation der verschiedenen spinalen Veränderungen. Die Häufigkeitsverteilungen der verschiedenen pathologischen Wirbelsäulenveränderungen basierten darüber hinaus auf den sagittalen Rekonstruktionen, ausgenommen die der Spondylarthrosen. Außerdem waren in der Studienpopulation überwiegend Patienten mit Malignomanamnese eingeschlossen, was zu einer Selektion bzw. zu nicht repräsentativen Ergebnissen gegenüber der Normalpopulation der postmenopausalen Frauen führen könnte. Trotzdem konnte gezeigt werden, dass Wirbelkörperfrakturen deutlich unterdiagnostiziert waren, wenn man nur die standardmäßig zur Verfügung stehenden axialen Bilschichten betrachtete und dass die Frakturen nur unzureichend in den offiziellen radiologischen Befunden Erwähnung fanden.

Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass sagittale Rekonstruktionen von MSCT-Datensätzen gut zur Detektion von spinalen pathologischen Veränderungen geeignet sind. Speziell osteoporotische Wirbelkörperfrakturen konnten deutlich besser im Vergleich zu den axialen MSCT Bilschichten erkannt werden. Dies könnte direkten Einfluss auf den klinischen Alltag der Diagnostik und auch konsekutiv für die individuelle Behandlung der Patienten haben. Dies trifft insbesondere zu, da aktuelle Computertomographen diese zusätzlichen Daten ohne erhöhte oder zusätzliche Strahlenbelastung zu Verfügung stellen können. Daher empfehlen wir sagittale Rekonstruktionen der Wirbelsäule standardmäßig bei allen Patienten mit einem Risiko für Osteoporose zu verwenden.

## 7. Schlussfolgerung

Die diagnostische Leistung der Strukturanalyse analog zur Histomorphometrie zur Unterscheidung von Patienten mit und ohne osteoporotische Fraktur, gemessen in der klinischen 16-Zeilen-MSCT, ist limitiert und in allen untersuchten Parametern (trabekuläre Anzahl, trabekuläre Dicke, trabekuläre Separation und Knochenvolumenfraktion) schlechter als die alleinige Knochendichtemessung. Die Hauptlimitation ist in der vergleichsweise niedrigen axialen Ortsauflösung und den daraus resultierenden Partialvolumeneffekten zu suchen, so dass es mit dem verwendeten CT-System nicht möglich ist die Trabekel isotrop abzubilden.

Dagegen kann die klinische Routine-Abdomen-CT mit Kontrastmittelapplikation zur BMD-Messung verwendet werden. Voraussetzung hierfür ist jedoch die Verwendung eines Kalibrierungsphantoms wie auch bei der QCT. Ausserdem muss vorhergehend eine Konversionsformel ermittelt werden, da die  $BMD_{MSCT}$  deutlich höhere Werte annimmt als die  $BMD_{QCT}$ , wahrscheinlich durch Kontrastmittelanreicherung in den vertebrealen Blutgefäßen und im Knochenmark. Die Korrelation von  $BMD_{MSCT}$  mit  $BMD_{QCT}$  zeigte sich am höchsten für multiplanar rekonstruierte 10 mm Schichten und Pacman-ROIs (Messung 4, PK I). Pacman-ROIs sind den ovalen ROIs durchgehend überlegen, wenn auch nicht statistisch signifikant.

Eine weitere Möglichkeit der MSCT die Osteoporosedagnostik zu verbessern besteht in der Möglichkeit der multiplanaren Rekonstruktionen. Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass sagittale Rekonstruktionen von MSCT-Datensätzen gut zur Detektion von spinalen pathologischen Veränderungen geeignet sind. Speziell osteoporotische Wirbelkörperfrakturen konnten deutlich besser im Vergleich zu den axialen MSCT-Bildschichten erkannt werden.

Diese Erkenntnisse könnten direkten Einfluss auf den klinischen Alltag der Diagnostik und auch konsekutiv für die individuelle Behandlung der Patienten haben, da diese von einer frühen Risikostratifizierung erheblich profitieren. Dies trifft insbesondere zu, da aktuelle Computertomographen die  $BMD_{MSCT}$  und sagittale Rekonstruktionen ohne erhöhte oder zusätzliche Strahlenbelastung zu Verfügung stellen können und der Aufwand für den Radiologen mit ca. 2-3 min Mehrarbeit nur gering ausfällt. Daher empfehlen wir sagittale Rekonstruktionen der Wirbelsäule und die  $BMD_{MSCT}$  standardmäßig bei allen Patienten mit einem Risiko für Osteoporose zu verwenden.

# 8. Anhang

## 8.1. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 3-1:</b> Standardisierte Gesamtknochendichte der Hüfte junger weißer Frauen in $\text{mg} / \text{cm}^2$	16
<b>Abbildung 3-2:</b> Erhöhtes osteoporotisches Frakturrisiko im Alter	17
<b>Abbildung 3-3:</b> Jährliche Frakturrate bei Frauen und Männern	17
<b>Abbildung 3-4:</b> Altersabhängiger Verlust des trabekulären Knochens	20
<b>Abbildung 3-5:</b> Osteoporotischer im Vergleich zu gesundem Knochen	21
<b>Abbildung 3-6:</b> Problematik des Thresholdings bei geringer Auflösung	28
<b>Abbildung 4-1:</b> Siemens Somatom Sensation 16	31
<b>Abbildung 4-2:</b> Laterales Topogramm einer Standard-QCT-Untersuchung	32
<b>Abbildung 4-3:</b> Selektion der ROIs für die Kortikalis und die Spongiosa in der QCT	32
<b>Abbildung 4-4:</b> Bilder aus dem 5mm-Datensatz (links) und dem 1mm-Datensatz (rechts), originäres FOV	33
<b>Abbildung 4-5:</b> Darstellung der Rekonstruktionsebenen in L1 und L3 im lateralen Topogramm	33
<b>Abbildung 4-6:</b> Platzierung der ROIs in der MSCT	35
<b>Abbildung 4-7:</b> Segmentierung und Binarisierung zur Schwellenwertbildung	37
<b>Abbildung 4-8:</b> Vergleich zwischen normalem (oben) und osteoporotischem (unten) Wirbelkörper L3 im axialen CT-Bild; Darstellung im Knochenfenster (links) und binarisiert (rechts)	39
<b>Abbildung 4-9:</b> Sagittal rekonstruierte Schnitte zweier Wirbelsäulen	43
<b>Abbildung 5-1:</b> Darstellung der linearen Zusammenhänge zwischen $\text{BMD}_{\text{QCT}}[\text{mean}]$ und $\text{BMD}_{\text{MSCT}}[\text{mean}]$ in den Messungen 1 bis 6	47
<b>Abbildung 5-2:</b> Darstellung der linearen Zusammenhänge zwischen $\text{BMD}_{\text{QCT}}[\text{L1-L3}]$ und $\text{BMD}_{\text{MSCT}}[\text{L1-L3}]$ in den Messungen 1 bis 6	48
<b>Abbildung 5-3:</b> Bland-Altman-Plot zur Testung der Ersetzbarkeit von QCT-Resultaten gegen die der sechs verschiedenen Messungen in der MSCT	53
<b>Abbildung 5-4:</b> ROC-Analyse der BMD und der Strukturparameter von L1 bis L3 zur Unterscheidung von Probanden mit und ohne osteoporotische Fraktur	59
<b>Abbildung 5-5:</b> ROC-Analyse der BMD und der Strukturparameter von L1 zur Unterscheidung von Probanden mit und ohne osteoporotische Fraktur	60
<b>Abbildung 5-6:</b> ROC-Analyse der BMD und der Strukturparameter von L2 zur Unterscheidung von Probanden mit und ohne osteoporotische Fraktur	61

<b>Abbildung 5-7:</b> ROC-Analyse der BMD und der Strukturparameter von L3 zur Unterscheidung von Probanden mit und ohne osteoporotische Fraktur.....	62
<b>Abbildung 5-8:</b> Anzahl der Frakturen nach Schweregrad und Lokalisation .....	64
<b>Abbildung 5-9:</b> Prävalenz der Wirbelsäulenpathologien nach Kategorie und Detektionshäufigkeit in den axialen bzw. sagittalen Reformationen.....	66
<b>Abbildung 5-10:</b> Sagittale (a) und axiale (b) Rekonstruktionen bei einer Patientin mit einer osteoporotischen Fraktur auf Höhe L2. Diese Grad 1 Fraktur war jedoch nur in den sagittalen Schnittebenen erkennbar, nicht in den Transversalebene. ....	67
<b>Abbildung 5-11:</b> Sagittale (a) und axiale (b) MSCT-Schichten osteoporotischer Frakturen. a) In den sagittalen Schnitt-ebenen zeigen sich fünf Fischwirbel mittlerer bis schwerer Ausprägung (SFI 2 - 3). b) Darstellung der Grad 3 Fraktur auf Höhe L1 in den axialen Schichten; die Grad 3 Fraktur auf Höhe L4 war in den Transversalebene nicht erkennbar.	67

## 8.2. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 3-1:</b> WHO-Kriterien zur Einteilung der Osteoporose.....	15
<b>Tabelle 3-2:</b> Stadieneinteilung der Osteoporose durch den „spinal fracture index“ <sup>52</sup> .....	16
<b>Tabelle 3-3:</b> Techniken der Knochendichtemessung <sup>141</sup> .....	23
<b>Tabelle 4-1:</b> Tabellarische Übersicht der verschiedenen BMD <sub>MSCT</sub> Messungen .....	34
<b>Tabelle 5-1:</b> Statistische Daten zum Patientenkollektiv I .....	45
<b>Tabelle 5-2:</b> Mittelwerte und Standardabweichungen der BMD <sub>MSCT</sub> und BMD <sub>QCT</sub> von L1 bis L3 in mg / ml.....	45
<b>Tabelle 5-3:</b> Bestimmtheitsmaße und Konversionsformeln für BMD <sub>MSCT</sub> [mean] .....	47
<b>Tabelle 5-4:</b> Bestimmtheitsmaße und Konversionsformeln für BMD <sub>MSCT</sub> [L1-L3].....	48
<b>Tabelle 5-5:</b> Mittelwerte und Standardabweichungen der BMD <sub>MSCT</sub> und BMD <sub>QCT</sub> von L1, L2 und L3 in mg / ml.....	49
<b>Tabelle 5-6:</b> Separate Betrachtung der Bestimmtheitsmaße und Konversionsformeln für die BMD <sub>MSCT</sub> jedes einzelnen Wirbelkörpers L1 bis L3 .....	50
<b>Tabelle 5-7:</b> Mittelwerte der Knochendichte von L1 bis L3 unter Berücksichtigung des Fraktur-Status .....	51
<b>Tabelle 5-8:</b> Differenz zwischen BMD <sub>MSCT</sub> und BMD <sub>QCT</sub> ( $\Delta$ BMD) unter Berücksichtigung des Frakturstatus für das Gesamtkollektiv (PK I).....	52
<b>Tabelle 5-9:</b> Zusammenhang zwischen Alter und Knochendichte, gültig für PK I.....	54
<b>Tabelle 5-10:</b> Zusammenhang zwischen Geschlecht und Knochendichte.....	55

<b>Tabelle 5-11:</b> Knochendichte und Strukturparameter gemittelt für alle Lendenwirbel L1 bis L3 unter Berücksichtigung des Frakturstatus.....	56
<b>Tabelle 5-12:</b> Knochendichte und Strukturparameter, einzeln berechnet für die Wirbelkörper L1, L2 und L3 unter Berücksichtigung des Frakturstatus .....	57
<b>Tabelle 5-13:</b> Absolute Werte Fläche unter der Kurve (AUC) der ROC-Analyse für L1 bis L3 .....	59
<b>Tabelle 5-14:</b> Absolute Werte für die Fläche unter der Kurve (AUC) der ROC-Analyse für L1 .....	60
<b>Tabelle 5-15:</b> Absolute Werte Fläche unter der Kurve (AUC) der ROC-Analyse für L2 .....	61
<b>Tabelle 5-16:</b> Absolute Werte Fläche unter der Kurve (AUC) der ROC-Analyse für L3 .....	62
<b>Tabelle 5-17:</b> Anzahl und Verteilung der Wirbelkörperfrakturen in den sagittalen Rekonstruktionen * Statistisch signifikante Unterschiede (Chi Quadrat test) .....	64
<b>Tabelle 5-18:</b> Prävalenz der Wirbelsäulenpathologien, detektiert durch axiale bzw. sagittale Bildschichten .....	65
<b>Tabelle 6-1:</b> Knochendichtewerte in der Abdomen-CT und der QCT in diversen Studien ....	71
<b>Tabelle 6-2:</b> Ergebnisse zur Strukturparameterberechnung in verschiedenen Studien <sup>6,82</sup> ...	76

## 8.3. Publikationen und Vorträge

### **I) Structure Analysis of the Lumbar Spine Using Routine Thoracic and Abdominal Multislice CT**

**(Müller D, Zeile M, Boehm H, Bauer JS, Rummeny EJ, Link TM)**

RSNA, Code: SSA23-04, Session: Musculoskeletal (Metabolic, Osteoporosis)

#### PURPOSE:

To investigate trabecular bone structure of lumbar vertebrae using routine multislice computed tomography (MSCT) of the thorax and abdomen and to compare this with bone mineral density (BMD) in differentiating postmenopausal women with and without osteoporotic spine fractures.

#### METHOD AND MATERIALS

We examined 102 postmenopausal women (average age  $67.7 \pm 8.2$ ) with a routine abdominal or thoracoabdominal MSCT (abdominal: 43; thoracoabdominal: 59) using a standard protocol (parameters: collimation 16x0.75 mm, 200 mAs, 120 kVp) with a spatial resolution of approximately  $450 \times 450 \mu\text{m}^2$ . In addition images were

reconstructed with a collimation of 1 mm and an increment of 0.8 mm. CT-derived structure measures based on standard histomorphometry of the first to third lumbar vertebra (L1-3) were calculated in the 1 mm sections using an oval region of interest (ROI) avoiding the cortical bone. In addition BMD of L1-3 was obtained with a recently introduced conversion factor from MSCT to quantitative CT (QCT). In sagittal reformations of the spine and lateral digital radiographs osteoporotic spine fractures were graded according to the spinal fracture index (SFI). Receiver operating characteristics (ROC) analyses were used to determine the diagnostic performance in differentiating patients with and without osteoporotic spine fractures.

## RESULTS

Significant differences between the fracture group (27/102; mean age  $71.5 \pm 9.2$ ) and the patients without osteoporotic spine fractures (75/102; mean age  $65.6 \pm 7.1$ ) were obtained using structure analysis and spine BMD ( $p < 0.05$ ). Using ROC-analysis the highest AUC (area under the curve) value was found for BMD of the spine (AUC = 0.74). Lower AUC values were calculated for the best structure parameter, which was the apparent trabecular number (app. Tr.N) of the third lumbar vertebra (AUC = 0.68).

## CONCLUSIONS

The diagnostic performance of structure measures analogous to standard histomorphometry determined in routine MS-CT scans to differentiate patients with and without osteoporotic fractures is limited and worse than that of BMD of the same vertebrae.

## **II) Multislice Abdominal CT to Assess Bone Mineral Density**

***(Link TM, Zeile M, Bauer JS, Licht T, Beer A, Rummeny EJ)***

RSNA 2004, Code: SSA23-07, Session: Muskuloskeletal (Metabolic, Osteoporosis)

## PURPOSE

Multislice (MS-) CT has several advantages compared to single slice Spiral CT: It has a higher in plane spatial resolution, thinner sections may be obtained and these sections may be used to reconstruct volumes with any orientation in 3D space. The aim of this study was to use standard contrast-enhanced abdominal MS-CT datasets

to generate BMD data and to compare these with BMD values obtained from standard quantitative CT (QCT).

#### METHOD AND MATERIALS

50 patients undergoing contrast-enhanced abdominal MS-CT were recruited for this study (mean age:  $50.5 \pm 18.7$  years). All patients were treated with chemotherapy for Hodgkin's or Non-Hodgkin's Lymphoma more than 12 months ago and underwent routine follow-up to exclude tumor recurrence. Since these patients were at higher risk for osteoporosis non-enhanced quantitative CT (QCT) was performed before the MS-CT examination. In the MS-CT datasets (parameters: collimation  $16 \times 0.75$  mm, 200 mAs, 120 kVp) 1 mm sections (0.8 mm increment) were reconstructed in addition to the standard 5 mm sections. BMD was determined in volumes aligned parallel to the endplates of the vertebrae reconstructed from the 1 mm sections with different slice thicknesses (5 and 10 mm) and using different regions of interest (ROIs) (peeled and oval-shaped). BMD values obtained from MS-CT and QCT were correlated and a calibration equation was determined transforming MS-CT into QCT BMD.

#### RESULTS

The average BMD in the patients was  $98.4 \pm 45.7$  mg/ml with QCT. Using contrast-enhanced MS-CT they were  $134.4 \pm 50.5$  (oval ROI) resp.  $132.1 \pm 49.8$  mg/ml (peeled ROI) for the 5 mm thick volumes and  $134.5 \pm 49.2$  (oval ROI) resp.  $131.8 \pm 49.5$  mg/ml (peeled ROI) for the 10 mm thick volumes. The corresponding coefficients of determination between QCT-BMD and MS-CT BMD values were  $r^2 = 0.89, 0.92, 0.92$  and  $0.93$  ( $p < 0.001$ ). The conversion factor calculated for QCT-BMD and MS-CT BMD using the 10 mm thick volume with the peeled ROI was:  $\text{QCT-BMD} = 0.89 \times \text{MS-CT BMD} - 20.9$  mg/ml.

#### CONCLUSIONS

MS-CT BMD values may be transformed into QCT BMD data using a conversion factor based on a linear regression. Best results were obtained using reconstructed images with a slice thickness of 10 mm and a peeled ROI.



### **III) Vertebral Fractures and Other Spine Pathologies Only Detected with Sagittal Reformations of Routine Thoracic and Abdominal Multislice CT Images** *(Müller D, Zeile M, Bauer JS, Rummeny EJ, Link TM)*

RSNA 2006, Code: LL-MK4289-H04, Session: Muskuloskeletal

#### **PURPOSE**

To assess which additional spine pathologies are visualized in sagittal reformations obtained from routine multislice computed tomography (MSCT) studies of the thorax and abdomen and to investigate how frequently these pathologies were missed in the official radiology report based on the axial sections.

#### **METHOD AND MATERIALS**

A routine abdominal or thoracoabdominal MSCT using a standard protocol (collimation: 16x0.75 mm, 200 mAs, 120 kVp) was performed in 112 subsequent postmenopausal women (age 67.4±8.2). From these routine datasets images were reconstructed with a collimation of 1 mm and an increment of 0.8 mm. Axial images and sagittal reformations were analyzed separately by two radiologists in consensus and were compared in order to evaluate how often spine pathology could be detected. In addition the official radiology reports were assessed to determine how many of those pathologies were identified.

#### **RESULTS**

Spine pathology was visualized in 101/112 postmenopausal women in the MSCT data. We found 26 patients with osteoporotic vertebral deformities, 2 of these were shown in the axial images and none of these were mentioned in the official radiology report. In addition 73 patients with degenerative disc disease, 63 with osteoarthritis of the facet joints, 28 with scoliosis, 42 with sacro-iliac joint osteoarthritis, 3 with hemangioma and 4 patients with bone metastases were identified. Most of these spine pathologies were better visualized using sagittal reformations compared to the axial MSCT data. In only 8/101 patients spine pathologies were mentioned in the official radiology report.

#### **CONCLUSION**

This study demonstrates that sagittal reformations of standard MSCT images provide important additional information on spine pathology. In particular osteoporotic vertebral deformities are substantially better detected in sagittal reformations of the

axial MSCT image data. Therefore we suggest sagittal reformations of the spine as a standard in patients at risk for osteoporosis and other spine pathology.

#### CLINICAL RELEVANCE/APPLICATION

Sagittal reformations of standard MSCT images provide important additional information on spine pathology and should be obtained in patients at risk for osteoporosis and other spine pathology.

#### **IV) Detektion von osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen der Wirbelsäule mittels sagittalen Rekonstruktionen von Thorax- und Abdomen-Multislice-CT (Müller D, Bauer JS, Zeile M, Rummeny EJ, Link TM)**

Fortschr Röntgenstr. 2008;180; DOI: 10.1055/s-2008-1073768

#### ZIELE

In dieser Studie wurden sagittale Rekonstruktionen von durchgeführten Thorax- und Abdomen-Multislice(MSCT)-Untersuchungen mit axialen Standardbilddaten im Hinblick auf die Detektion von osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen und weiteren Wirbelsäulenpathologien verglichen. Ein weiteres Ziel dieser Studie war es, die Erwähnung von Wirbelsäulenpathologien im klinischen Alltag zu erfassen.

#### METHODIK

Es wurden 112 postmenopausale Frauen (Durchschnittsalter: 67,4±8,2), bei denen ein Thorax- oder Abdomen-MSCT durchgeführt wurde, untersucht. Von diesen mit einem Standardprotokoll (Kollimation: 16×0,75mm, 200mAs, 120 kVp) durchgeführten Untersuchungen wurden sagittale Rekonstruktionen mit einer Kollimation von 1mm und einem Inkrement von 0,8mm angefertigt. Die akquirierten axialen Standardbilddaten sowie die sagittalen Rekonstruktionen wurden unabhängig voneinander von zwei Radiologen im Konsensus-Verfahren ausgewertet und im Hinblick auf Detektierbarkeit von Wirbelsäulenpathologien verglichen. Zusätzlich wurde der radiologische Befund erfasst, um die Anzahl der korrekt identifizierten Wirbelsäulenpathologien zu bestimmen.

#### ERGEBNIS

Bei 101 von 112 postmenopausalen Frauen konnten in den durchgeführten MSCT-Untersuchungen Wirbelsäulenpathologien nachgewiesen werden. 27 dieser Patientinnen zeigten 48 osteoporotische Wirbelkörperfrakturen, von denen lediglich 6

in den axialen Schnittbildern erkannt wurden. Zusätzlich zeigten 86 postmenopausale Frauen eine Osteochondrose, 63 eine Facettegelenksarthrose sowie 23 eine Skoliose. Des Weiteren wurden bei 3 postmenopausalen Frauen Hämangiomwirbelkörper und bei 4 Knochenmetastasen nachgewiesen. Ein Großteil dieser Pathologien wurde mit den sagittalen Rekonstruktionen besser als mit den axialen MSCT-Bilddaten erfasst. Lediglich 9 Pathologien wurden im offiziellen radiologischen Befund erwähnt.

#### SCHLUSSFOLGERUNG

Sagittale Rekonstruktionen von Standard-MSCT des Thorax und des Abdomen weisen wichtige Zusatzinformationen im Bezug auf Wirbelsäulenpathologien auf. Vor allem osteoporotische Wirbelkörperfrakturen werden deutlich besser in sagittalen Rekonstruktionen als in axialen Standard-MSCT-Bilddaten erfasst. Daher schlagen wir vor routinemäßig dünnere axiale und sagittale Rekonstruktionen bei Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für Osteoporose durchzuführen.

#### **V) Significance of sagittal reformations in routine thoracic and abdominal multislice CT studies for detecting osteoporotic fractures and other spine abnormalities (Müller D, Bauer JS, Zeile M, Rummeny EJ, Link TM)**

Eur. Radiol. 2008 Aug;18(8):1696-702

#### ABSTRACT

The purpose was to assess osteoporotic vertebral fractures and other spinal lesions in sagittal reformations obtained from routine multidetector computed tomography (MDCT) studies of the thorax and abdomen, to compare sagittal reformations with axial images in detecting these lesions and to investigate how frequently they were missed in the official radiology report. Routine abdominal or thoracoabdominal MDCT using a standard protocol was performed in 112 postmenopausal women. Axial images and sagittal reformations were analyzed separately by two radiologists in consensus and were compared in order to evaluate how often spinal lesions could be detected. In addition the official radiology reports were assessed to determine how many of those abnormalities were identified. Spine abnormalities were visualized in 101/112 postmenopausal women. In 27 patients osteoporotic vertebral deformities were found; 6 of these were shown in the axial images, but none of these were

diagnosed in the official radiology report. Additional abnormalities included degenerative disc disease, osteoarthritis of the facet joints, scoliosis, hemangiomas and bone metastases. In only 9/101 patients spine abnormalities were mentioned in the radiology report. Sagittal reformations of standard MDCT images provide important additional information on spinal abnormalities; in particular, osteoporotic vertebral deformities are substantially better detected.

## 8.4. Lebenslauf

### PERSÖNLICHE DATEN

---

Vor- und Nachname	Martin Zeile
Anschrift	Am Lehmberg 23a D-22143 Hamburg
eMail	martin@martinzeile.de
Geburtsdatum	27. Februar 1978
Geburtsort	Mainz, Deutschland
Staatsangehörigkeit	deutsch

### SCHULBILDUNG

---

1984 – 1997	Grundschule und Gymnasium in Alzey, Rheinhessen, Abschluss mit dem Abitur 06/1997
-------------	--

### ZIVILDIENTST

---

09/1997 – 09/1998	Zivildienstleistender für Senioren und Gemeindearbeit, Evangelische Kirchengemeinde Alzey
-------------------	--

### HOCHSCHULBILDUNG

---

10/1998 – 03/1999	Maschinenbaustudium, TU Darmstadt
04/1999 – 03/2001	Humanmedizinstudium, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz bis zur Ärztliche Vorprüfung
04/2001 – 11/2005	Fortsetzung des Humanmedizinstudiums, Technische Universität München, 3. Staatsexamen am 3.11.2005

## BERUFLICHE ERFAHRUNG

---

06/2006 – 05/2008	Assistentsarzt diagnostische Radiologie, Robert-Rössle-Klinik, Helios Klinikum Berlin-Buch, ChA Dr. med. H. Marciniak / Campus Charité Buch,
06/2008 – 03/2010	Assistentsarzt, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinik Magdeburg, Direktor: Prof. Dr. Med. Jens Ricke
seit 04/2010	Assistentsarzt, Institut für Radiologie Krankenhaus Reinbek, St. Adolph-Stift, ChA Prof. Dr. med. Gerrit Krupski-Berdien

## 8.5. Danksagung

Ganz besonderer Dank gehört meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Thomas M. Link, der immer rasch und geduldig bei jeder Art von Fragen und Problemen zur Seite stand; Fachwissen und Menschlichkeit machten seine Hilfe gleichermaßen wertvoll. Weitere große Unterstützung habe ich auch Herrn Dr. med. Dirk Müller zu verdanken, der mir vor allem bei der Lösung von statistischen Problemen half, ebenso wie Frau Hollweck aus dem Statistischen Institut Rechts der Isar. Besonders herzlich danke ich den MTRAs, die immer zuverlässig die Untersuchungsdaten für diese Arbeit auf CD archivierten sowie Marcus Settels, der bei Problemen mit der SUN-Workstation stets Rat wusste. Zuletzt will ich auch nicht die stillen Helfer vergessen in Form von Freunden und Kollegen, die immer verständnisvoll zur „moralischen“ Unterstützung beitrugen.

Besonders inniger Dank gilt meinen Eltern, Frau Dr. med. Ruth Zeile und PD Dr. med. Gerhard Zeile sowie meiner Lebensgefährtin Iris Buchem die mir immer motivierend und inspirierend zur Seite standen.

## 8.6. Literaturverzeichnis

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94:646-650.
2. Banse X, Devogelaer JP, Munting E, Delloye C, Cornu O, Grynepas M. Inhomogeneity of human vertebral cancellous bone: systematic density and structure patterns inside the vertebral body. *Bone* 2001; 28:563-571.
3. Bates DW, Black DM, Cummings SR. Clinical use of bone densitometry: clinical applications. *JAMA* 2002; 288:1898-1900.
4. Bauer DC, Gluer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK, Black DM. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1997; 157:629-634.
5. Bauer DC, Gluer CC, Genant HK, Stone K. Quantitative ultrasound and vertebral fracture in postmenopausal women. Fracture Intervention Trial Research Group. *J Bone Miner Res* 1995; 10:353-358.
6. Bauer JS, Issever AS, Fischbeck M, Burghardt A, Eckstein F, Rummeny EJ, Majumdar S, Link TM. [Multislice-CT for structure analysis of trabecular bone - a comparison with micro-CT and biomechanical strength]. *Rofo* 2004; 176:709-718.
7. Bauer JS, Muller D, Ambekar A, Dobritz M, Matsuura M, Eckstein F, Rummeny EJ, Link TM. Detection of osteoporotic vertebral fractures using multidetector CT. *Osteoporos Int* 2006; 17:608-615.
8. Benhamou C, Lespessailles E, Tourliere D, Jacquet G, Harba R, Jennane R. Fractal evaluation of trabecular bone microarchitecture: Comparative study of calcaneus and ultradistal radius. 8 (1993) 263. *J Bone Miner Res* 1993;263.
9. Benhamou CL, Lespessailles E, Jacquet G, Harba R, Jennane R, Lousot T, Tourliere D, Ohley W. Fractal organization of trabecular bone images on calcaneus radiographs. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1909-1918.
10. Bergot C, Laval-Jeantet AM, Hutchinson K, Dautraix I, Caulin F, Genant HK. A comparison of spinal quantitative computed tomography with dual energy X-ray absorptiometry in European women with vertebral and nonvertebral fractures. *Calcif Tissue Int* 2001; 68:74-82.
11. Blake GM, Fogelman I. Dual energy x-ray absorptiometry and its clinical applications. *Semin Musculoskelet Radiol* 2002; 6:207-218.
12. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodriguez-Portales JA, Downs RW, Gupta J, Santora AC, Liberman UA. Ten

years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350:1189-1199.

13. Borah B, Dufresne TE, Cockman MD, Gross GJ, Sod EW, Myers WR, Combs KS, Higgins RE, Pierce SA, Stevens ML. Evaluation of changes in trabecular bone architecture and mechanical properties of minipig vertebrae by three-dimensional magnetic resonance microimaging and finite element modeling. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1786-1797.
14. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6508-6515.
15. Caligiuri P, Giger ML, Favus M. Multifractal radiographic analysis of osteoporosis. *Med Phys* 1994; 21:503-508.
16. Caligiuri P, Giger ML, Favus MJ, Jia H, Doi K, Dixon LB. Computerized radiographic analysis of osteoporosis: preliminary evaluation. *Radiology* 1993; 186:471-474.
17. Cann CE. Quantitative CT for determination of bone mineral density: a review. *Radiology* 1988; 166:509-522.
18. Cann CE, Genant HK, Kolb FO, Ettinger B. Quantitative computed tomography for prediction of vertebral fracture risk. *Bone* 1985; 6:1-7.
19. Carr JJ, Shi R, Lenchik L, Langefeld CD, Lange L, Bowden D. Validation of QCT for measurement of bone mineral density in the thoracic spine during a cardiac gated protocol for coronary vascular calcium. *Radiology* 2001;380.
20. Cendre E, Mitton D, Roux JP, Arlot ME, Duboeuf F, Burt-Pichat B, Rumelhart C, Peix G, Meunier PJ. High-resolution computed tomography for architectural characterization of human lumbar cancellous bone: relationships with histomorphometry and biomechanics. *Osteoporos Int* 1999; 10:353-360.
21. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353:878-882.
22. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327:1637-1642.
23. Chen J, Zheng B, Chang YH, Shaw CC, Towers JD, Gur D. Fractal analysis of trabecular patterns in projection radiographs. An assessment. *Invest Radiol* 1994; 29:624-629.
24. Chevalier F, Laval-Jeantet AM, Laval-Jeantet M, Bergot C. CT image analysis of the vertebral trabecular network in vivo. *Calcif Tissue Int* 1992; 51:8-13.
25. Chung HW, Wehrli FW, Williams JL, Kugelmass SD, Wehrli SL. Quantitative analysis of trabecular microstructure by 400 MHz nuclear magnetic resonance imaging. *J Bone Miner Res* 1995; 10:803-811.

26. Chung HW, Wehrli FW, Williams JL, Wehrli SL. Three-dimensional nuclear magnetic resonance microimaging of trabecular bone. *J Bone Miner Res* 1995; 10:1452-1461.
27. Davies KM, Stegman MR, Heaney RP, Recker RR. Prevalence and severity of vertebral fracture: the Saunders County Bone Quality Study. *Osteoporos Int* 1996; 6:160-165.
28. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer G. Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1991; 115:505-512.
29. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337:670-676.
30. Delling G, Vogel M. Pathomorphologie der Osteoporose. In Schild H HMe (ed). *Osteoporose*. Stuttgart: Thieme; 1992:7-26.
31. Delling G. [Recent concepts of the organization and structure of human trabecular bone--results of combined 2- and 3-dimensional analysis]. *Z Gesamte Inn Med* 1989; 44:536-540.
32. Delling G, Hahn M, Vogel M. [Pathophysiology of osteoporosis]. *Radiologe* 1993; 33:433-438.
33. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, Draper M, Christiansen C. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337:1641-1647.
34. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, Adachi JD. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003; 33:522-532.
35. Delmas PD, van de LL, Watts NB, Eastell R, Genant H, Grauer A, Cahall DL. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT study. *J Bone Miner Res* 2005; 20:557-563.
36. Donaldson LJ, Cook A, Thomson RG. Incidence of fractures in a geographically defined population. *J Epidemiol Community Health* 1990; 44:241-245.
37. Dougherty G, Henebry GM. Lacunarity analysis of spatial pattern in CT images of vertebral trabecular bone for assessing osteoporosis. *Med Eng Phys* 2002; 24:129-138.
38. Duboeuf F, Jergas M, Schott AM, Wu CY, Gluer CC, Genant HK. A comparison of bone densitometry measurements of the central skeleton in post-menopausal women with and without vertebral fracture. *Br J Radiol* 1995; 68:747-753.



39. Earnshaw SA, Cawte SA, Worley A, Hosking DJ. Colles' fracture of the wrist as an indicator of underlying osteoporosis in postmenopausal women: a prospective study of bone mineral density and bone turnover rate. *Osteoporos Int* 1998; 8:53-60.
40. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 338:736-746.
41. Engelke K, Grampp S, Gluer CC, Jergas M, Yang SO, Genant HK. Significance of QCT bone mineral density and its standard deviation as parameters to evaluate osteoporosis. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19:111-116.
42. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282:637-645.
43. Felsenberg D, Gowin W. [Bone densitometry by dual energy methods]. *Radiologe* 1999; 39:186-193.
44. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288:2300-2306.
45. Finkelstein JS, Sowers M, Greendale GA, Lee ML, Neer RM, Cauley JA, Ettinger B. Ethnic variation in bone turnover in pre- and early perimenopausal women: effects of anthropometric and lifestyle factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3051-3056.
46. Fylstra DL. Postmenopausal hormone therapy: have HERS2 and WHI given us any new information? *J S C Med Assoc* 2002; 98:299-304.
47. Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, May S, Walker M, Kirkwood JR. Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. *Osteoporos Int* 2000; 11:577-582.
48. Genant HK, Cann CE, Ettinger B, Gordan GS. Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa: a sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. *Ann Intern Med* 1982; 97:699-705.
49. Genant HK, Jergas M, Palermo L, Nevitt M, Valentin RS, Black D, Cummings SR. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1996; 11:984-996.
50. Genant HK, Jergas M, van Kuijk C. Vertebral Fractures in osteoporosis. [Radiology Research and Education Foundation]. 2010. San Francisco. 1995.

Ref Type: Conference Proceeding

51. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1137-1148.
52. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1137-1148.
53. Gerok W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H. *Innere Medizin, Die*. Stuttgart: Schattauer; 2000.
54. Gluer CC, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Barkmann R, Timm W, Blenk T, Armbrrecht G, Stewart A, Clowes J, Thomasius FE, Kolta S. Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19:782-793.
55. Gluer CC, Felsenberg D. [Cost and effectiveness of different strategies in diagnosis of osteoporosis]. *Radiologe* 1996; 36:315-326.
56. Gordon CL, Lang TF, Augat P, Genant HK. Image-based assessment of spinal trabecular bone structure from high-resolution CT images. *Osteoporos Int* 1998; 8:317-325.
57. Gotte S, Dittmar K. [Epidemiology and costs of osteoporosis]. *Orthopade* 2001; 30:402-404.
58. Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG, Ensrud KE, Bauer DC. Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 129:81-88.
59. Guglielmi G. Quantitative computed tomography (QCT) and dual X-ray absorptiometry (DXA) in the diagnosis of osteoporosis. *Eur J Radiol* 1995; 20:185-187.
60. Guglielmi G, Lang TF. Quantitative computed tomography. *Semin Musculoskelet Radiol* 2002; 6:219-227.
61. Gundersen HJ, Jensen TB, Osterby R. Distribution of membrane thickness determined by lineal analysis. *J Microsc* 1978; 113:27-43.
62. Haentjens P, Autier P, Collins J, Velkeniers B, Vanderschueren D, Boonen S. Colles fracture, spine fracture, and subsequent risk of hip fracture in men and women. A meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A:1936-1943.
63. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, Delmas PD, Pouilles JM, Breart G, Meunier PJ. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996; 348:511-514.
64. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH, III, Brown J, Eriksen EF, Hoseney MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial.

- Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282:1344-1352.
65. Heaney RP, Zizic TM, Fogelman I, Olszynski WP, Geusens P, Kasibhatla C, Alsayed N, Isaia G, Davie MW, Chesnut CH, III. Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2002; 13:501-505.
  66. Hipp JA, Jansujwicz A, Simmons CA, Snyder BD. Trabecular bone morphology from micro-magnetic resonance imaging. *J Bone Miner Res* 1996; 11:286-297.
  67. Hopper KD, Wang MP, Kunselman AR. The use of clinical CT for baseline bone density assessment. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24:896-899.
  68. Hosking D, Chilvers CE, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, Ross P, McClung M, Balske A, Thompson D, Daley M, Yates AJ. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338:485-492.
  69. Iqbal MM. Osteoporosis: epidemiology, diagnosis, and treatment. *South Med J* 2000; 93:2-18.
  70. Ischida T, Kazuya Y, Takigawa A, Kariya K, Itoh H. Trabecular pattern analysis using fractal dimension. *Jpn J Appl Phys* 1993; 32:1867-1871.
  71. Issever AS, Vieth V, Lotter A, Meier N, Laib A, Newitt D, Majumdar S, Link TM. Local differences in the trabecular bone structure of the proximal femur depicted with high-spatial-resolution MR imaging and multisection CT. *Acad Radiol* 2002; 9:1395-1406.
  72. Ito M, Ohki M, Hayashi K, Yamada M, Uetani M, Nakamura T. Trabecular texture analysis of CT images in the relationship with spinal fracture. *Radiology* 1995; 194:55-59.
  73. Johansson C, Mellstrom D, Rosengren K, Rundgren A. Prevalence of vertebral fractures in 85-year-olds. Radiographic examination of 462 subjects. *Acta Orthop Scand* 1993; 64:25-27.
  74. Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1999; 159:1215-1220.
  75. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994; 4:368-381.
  76. Kanterewicz E, Yanez A, Perez-Pons A, Codony I, Del Rio L, Diez-Perez A. Association between Colles' fracture and low bone mass: age-based differences in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2002; 13:824-828.

77. Kelly TL, Slovik DM, Schoenfeld DA, Neer RM. Quantitative digital radiography versus dual photon absorptiometry of the lumbar spine. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:839-844.
78. Khaw KT, Reeve J, Luben R, Bingham S, Welch A, Wareham N, Oakes S, Day N. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. *Lancet* 2004; 363:197-202.
79. Khosla S, Riggs BL. Treatment options for osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:978-982.
80. Kim N, Rowe BH, Raymond G, Jen H, Colman I, Jackson SA, Siminoski KG, Chahal AM, Folk D, Majumdar SR. Underreporting of vertebral fractures on routine chest radiography. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182:297-300.
81. Konermann W, Stubbe F, Link T, Meier N. [Axial compressive strength of thoraco-lumbar vertebrae--an experimental biomechanical study]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1999; 137:223-231.
82. Kothari M, Keaveny TM, Lin JC, Newitt DC, Genant HK, Majumdar S. Impact of spatial resolution on the prediction of trabecular architecture parameters. *Bone* 1998; 22:437-443.
83. Lachmann E, Whelan M. The roentgen diagnosis of osteoporosis and its limitations. *Radiology* 26 (1936) 165-177. *Radiology* 1936; 26:165-177.
84. Laib A, Barou O, Vico L, Lafage-Proust MH, Alexandre C, Rugseger P. 3D micro-computed tomography of trabecular and cortical bone architecture with application to a rat model of immobilisation osteoporosis. *Med Biol Eng Comput* 2000; 38:326-332.
85. Lenchik L, Shi R, Register TC, Beck SR, Langefeld CD, Carr JJ. Measurement of trabecular bone mineral density in the thoracic spine using cardiac gated quantitative computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28:134-139.
86. Lespessailles E, Jullien A, Eynard E, Harba R, Jacquet G, Ildelfonse JP, Ohley W, Benhamou CL. Biomechanical properties of human os calcanei: relationships with bone density and fractal evaluation of bone microarchitecture. *J Biomech* 1998; 31:817-824.
87. Lespessailles E, Roux JP, Benhamou CL, Arlot ME, Eynard E, Harba R, Padonou C, Meunier PJ. Fractal analysis of bone texture on os calcis radiographs compared with trabecular microarchitecture analyzed by histomorphometry. *Calcif Tissue Int* 1998; 63:121-125.
88. Lin JC, Amling M, Newitt DC, Selby K, Srivastav SK, Delling G, Genant HK, Majumdar S. Heterogeneity of trabecular bone structure in the calcaneus using high resolution magnetic resonance imaging. *Osteoporos Int* 1998; 8:16-24.

89. Lin JC, Grampp S, Link T, Kothari M, Newitt DC, Felsenberg D, Majumdar S. Fractal analysis of proximal femur radiographs: correlation with biomechanical properties and bone mineral density. *Osteoporos Int* 1999; 9:516-524.
90. Link TM, Bauer JS. Imaging of trabecular bone structure. *Semin Musculoskelet Radiol* 2002; 6:253-261.
91. Link TM, Koppers BB, Licht T, Bauer J, Lu Y, Rummeny EJ. In vitro and in vivo spiral CT to determine bone mineral density: initial experience in patients at risk for osteoporosis. *Radiology* 2004; 231:805-811.
92. Link TM, Lin JC, Newitt D, Meier N, Waldt S, Majumdar S. [Computer-assisted structure analysis of trabecular bone in the diagnosis of osteoporosis]. *Radiologe* 1998; 38:853-859.
93. Link TM, Lotter A, Beyer F, Christiansen S, Newitt D, Lu Y, Schmid C, Majumdar S. Changes in calcaneal trabecular bone structure after heart transplantation: an MR imaging study. *Radiology* 2000; 217:855-862.
94. Link TM, Majumdar S, Augat P, Lin JC, Newitt D, Lu Y, Lane NE, Genant HK. In vivo high resolution MRI of the calcaneus: differences in trabecular structure in osteoporosis patients. *J Bone Miner Res* 1998; 13:1175-1182.
95. Link TM, Majumdar S, Lin JC, Augat P, Gould RG, Newitt D, Ouyang X, Lang TF, Mathur A, Genant HK. Assessment of trabecular structure using high resolution CT images and texture analysis. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22:15-24.
96. Link TM, Majumdar S, Lin JC, Newitt D, Augat P, Ouyang X, Mathur A, Genant HK. A comparative study of trabecular bone properties in the spine and femur using high resolution MRI and CT. *J Bone Miner Res* 1998; 13:122-132.
97. Link TM, Saborowski, Kisters K, Kempkes M, Kosch M, Newitt D, Lu Y, Waldt S, Majumdar S. Changes in calcaneal trabecular bone structure assessed with high-resolution MR imaging in patients with kidney transplantation. *Osteoporos Int* 2002; 13:119-129.
98. Link TM, Vieth V, Matheis J, Newitt D, Lu Y, Rummeny EJ, Majumdar S. Bone structure of the distal radius and the calcaneus vs BMD of the spine and proximal femur in the prediction of osteoporotic spine fractures. *Eur Radiol* 2002; 12:401-408.
99. Link TM, Vieth V, Stehling C, Lotter A, Beer A, Newitt D, Majumdar S. High-resolution MRI vs multislice spiral CT: which technique depicts the trabecular bone structure best? *Eur Radiol* 2003; 13:663-671.
100. Lorrain J, Paiement G, Chevrier N, Lalumiere G, Laflamme GH, Caron P, Fillion A. Population demographics and socioeconomic impact of osteoporotic fractures in Canada. *Menopause* 2003; 10:228-234.
101. Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, Argueta R, Caplan RH, Knickerbocker RK, Riggs BL. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 1998; 13:1747-1754.

102. Mahnken AH, Wildberger JE, Gehbauer G, Schmitz-Rode T, Blaum M, Fabry U, Gunther RW. Multidetector CT of the spine in multiple myeloma: comparison with MR imaging and radiography. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178:1429-1436.
103. Majumdar S, Genant HK, Grampp S, Newitt DC, Truong VH, Lin JC, Mathur A. Correlation of trabecular bone structure with age, bone mineral density, and osteoporotic status: in vivo studies in the distal radius using high resolution magnetic resonance imaging. *J Bone Miner Res* 1997; 12:111-118.
104. Majumdar S, Link TM, Augat P, Lin JC, Newitt D, Lane NE, Genant HK. Trabecular bone architecture in the distal radius using magnetic resonance imaging in subjects with fractures of the proximal femur. *Magnetic Resonance Science Center and Osteoporosis and Arthritis Research Group. Osteoporos Int* 1999; 10:231-239.
105. Majumdar S, Newitt D, Jergas M, Gies A, Chiu E, Osman D, Keltner J, Keyak J, Genant H. Evaluation of technical factors affecting the quantification of trabecular bone structure using magnetic resonance imaging. *Bone* 1995; 17:417-430.
106. Majumdar S, Newitt D, Kothari M, Link TM, Augat P, Lin J, Lang T., Genant HK. Measuring 3D Trabecular Structure and Anisotropy using Magnetic Resonance. *Osteoporosis Int* 7 (1997) 272. *Osteoporos Int* 1997;272.
107. Majumdar S, Newitt D, Mathur A, Osman D, Gies A, Chiu E, Lotz J, Kinney J, Genant H. Magnetic resonance imaging of trabecular bone structure in the distal radius: relationship with X-ray tomographic microscopy and biomechanics. *Osteoporos Int* 1996; 6:376-385.
108. Majumdar S, Prasad RR. Fractal analysis for assessing trabecular structure. *Radiology* 1991; 181:188-189.
109. Majumdar S, Weinstein RS, Prasad RR. Application of fractal geometry techniques to the study of trabecular bone. *Med Phys* 1993; 20:1611-1619.
110. Majumdar S, Weinstein RS, Prasad RR. The fractal dimension of trabecular bone: a measure of trabecular structure. *Calcif Tissue Int* 1993; 52:168.
111. Majumdar SR, Kim N, Colman I, Chahal AM, Raymond G, Jen H, Siminoski KG, Hanley DA, Rowe BH. Incidental vertebral fractures discovered with chest radiography in the emergency department: prevalence, recognition, and osteoporosis management in a cohort of elderly patients. *Arch Intern Med* 2005; 165:905-909.
112. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, Gilchrist NL, Eisman J, Weinstein RS, Fuleihan Ge, Reda C, Yates AJ, Ravn P. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double-blind, randomized, controlled trial. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. *Ann Intern Med* 1998; 128:253-261.
113. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY. Effect of

- risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344:333-340.
114. Melton LJ, III, Lane AW, Cooper C, Eastell R, O'Fallon WM, Riggs BL. Prevalence and incidence of vertebral deformities. *Osteoporos Int* 1993; 3:113-119.
  115. Mosekilde L. Age-related changes in vertebral trabecular bone architecture--assessed by a new method. *Bone* 1988; 9:247-250.
  116. Mui LW, Haramati LB, Alterman DD, Haramati N, Zelefsky MN, Hamerman D. Evaluation of vertebral fractures on lateral chest radiographs of inner-city postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2003; 73:550-554.
  117. Mundinger A, Wiesmeier B, Dinkel E, Helwig A, Beck A, Schulte MJ. Quantitative image analysis of vertebral body architecture--improved diagnosis in osteoporosis based on high-resolution computed tomography. *Br J Radiol* 1993; 66:209-213.
  118. Mylona M, Leotsinides M, Alexandrides T, Zoumbos N, Dimopoulos PA. Comparison of DXA, QCT and trabecular structure in beta-thalassaemia. *Eur J Haematol* 2005; 74:430-437.
  119. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002; 288:872-881.
  120. Nelson ME, Fisher EC, Dilmanian FA, Dallal GE, Evans WJ. A 1-y walking program and increased dietary calcium in postmenopausal women: effects on bone. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:1304-1311.
  121. Nevitt MC, Ettinger B, Black DM, Stone K, Jamal SA, Ensrud K, Segal M, Genant HK, Cummings SR. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med* 1998; 128:793-800.
  122. Newitt DC, Majumdar S, van Rietbergen B, von Ingersleben G, Harris ST, Genant HK, Chesnut C, Garnero P, MacDonald B. In vivo assessment of architecture and micro-finite element analysis derived indices of mechanical properties of trabecular bone in the radius. *Osteoporos Int* 2002; 13:6-17.
  123. Newitt DC, van Rietbergen B, Majumdar S. Processing and analysis of in vivo high-resolution MR images of trabecular bone for longitudinal studies: reproducibility of structural measures and micro-finite element analysis derived mechanical properties. *Osteoporos Int* 2002; 13:278-287.
  124. Ouyang X, Selby K, Lang P, Engelke K, Klifa C, Fan B, Zucconi F, Hottya G, Chen M, Majumdar S, Genant HK. High resolution magnetic resonance imaging of the calcaneus: age-related changes in trabecular structure and comparison with dual X-ray absorptiometry measurements. *Calcif Tissue Int* 1997; 60:139-147.

125. Parfitt A., Majumdar S. Fractal geometry as a means of assessing trabecular structure. IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference 1991;1844.
126. Parfitt AM. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols and units. Summary of proposed system. Bone Miner 1988; 4:1-5.
127. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, Ott SM, Recker RR. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. J Bone Miner Res 1987; 2:595-610.
128. Patel PV, Prevrhal S, Bauer JS, Phan C, Eckstein F, Lochmuller EM, Majumdar S, Link TM. Trabecular bone structure obtained from multislice spiral computed tomography of the calcaneus predicts osteoporotic vertebral deformities. J Comput Assist Tomogr 2005; 29:246-253.
129. Pfeilschifter J. 2006 DVO-guideline for prevention, diagnosis, and therapy of osteoporosis for women after menopause, for men after age 60 executive summary guidelines. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006; 114:611-622.
130. Pfeilschifter J, Diel IJ. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management. J Clin Oncol 2000; 18:1570-1593.
131. Pothuaud L, Lespessailles E, Harba R, Jennane R, Royant V, Eynard E, Benhamou CL. Fractal analysis of trabecular bone texture on radiographs: discriminant value in postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 1998; 8:618-625.
132. Prevrhal S, Engelke K, Kalender WA. Accuracy limits for the determination of cortical width and density: the influence of object size and CT imaging parameters. Phys Med Biol 1999; 44:751-764.
133. Riggs BL, Melton LJ, III. Involutional osteoporosis. N Engl J Med 1986; 314:1676-1686.
134. Ross PD, Genant HK, Davis JW, Miller PD, Wasnich RD. Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among non-black, osteoporotic women. Osteoporos Int 1993; 3:120-126.
135. Roux C, Fechtenbaum J, Briot K, Cropet C, Liu-Leage S, Marcelli C. Inverse relationship between vertebral fractures and spine osteoarthritis in postmenopausal women with osteoporosis. Ann Rheum Dis 2008; 67:224-228.
136. Russell-Aulet M, Wang J, Thornton JC, Colt EW, Pierson RN, Jr. Bone mineral density and mass in a cross-sectional study of white and Asian women. J Bone Miner Res 1993; 8:575-582.
137. Sandrasegaran K, Rydberg J, Tann M, Hawes DR, Kopecky KK, Maglinte DD. Benefits of routine use of coronal and sagittal reformations in multi-slice CT examination of the abdomen and pelvis. Clin Radiol 2007; 62:340-347.



138. Satoris D. Osteoporosis. In Resnick D NG (ed). Diagnosis of bone and joint disorders. Philadelphia: Saunders; 1996.
139. Schott AM, Weill-Engerer S, Hans D, Duboeuf F, Delmas PD, Meunier PJ. Ultrasound discriminates patients with hip fracture equally well as dual energy X-ray absorptiometry and independently of bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1995; 10:243-249.
140. Seeman E, Tsalamandris C, Bass S, Pearce G. Present and future of osteoporosis therapy. *Bone* 1995; 17:23S-29S.
141. Smith J, Shoukri K. Diagnosis of osteoporosis. *Clin Cornerstone* 2000; 2:22-33.
142. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, Hosking DJ, Gennari C, Mellstrom D, Pack S, Wenderoth D, Cooper C, Reginster JY. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 2003; 32:120-126.
143. Sornay-Rendu E, Allard C, Munoz F, Duboeuf F, Delmas PD. Disc space narrowing as a new risk factor for vertebral fracture: the OFELY study. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1262-1269.
144. Steiger P, Block JE, Steiger S, Heuck AF, Friedlander A, Ettinger B, Harris ST, Gluer CC, Genant HK. Spinal bone mineral density measured with quantitative CT: effect of region of interest, vertebral level, and technique. *Radiology* 1990; 175:537-543.
145. Stewart A, Reid DM. Quantitative ultrasound in osteoporosis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2002; 6:229-232.
146. Stewart A, Torgerson DJ, Reid DM. Prediction of fractures in perimenopausal women: a comparison of dual energy x ray absorptiometry and broadband ultrasound attenuation. *Ann Rheum Dis* 1996; 55:140-142.
147. Thompson P, Taylor J, Fisher A, Oliver R. Quantitative heel ultrasound in 3180 women between 45 and 75 years of age: compliance, normal ranges and relationship to fracture history. *Osteoporos Int* 1998; 8:211-214.
148. Thomsen JS, Ebbesen EN, Mosekilde L. Zone-dependent changes in human vertebral trabecular bone: clinical implications. *Bone* 2002; 30:664-669.
149. Ulrich D, van Rietbergen B, Laib A, Ruegsegger P. The ability of three-dimensional structural indices to reflect mechanical aspects of trabecular bone. *Bone* 1999; 25:55-60.
150. van der Meulen MC, Jepsen KJ, Mikic B. Understanding bone strength: size isn't everything. *Bone* 2001; 29:101-104.
151. Waldt S, Meier N, Renger B, Lenzen H, Fiebich M, Rummeny EJ, Link TM. [The texture-analysis of high-resolution computed tomograms as an additional procedure in osteoporosis diagnosis: in-vitro studies on vertebral segments]. *Rof* 1999; 171:136-142.

152. Wang MC, Aguirre M, Bhudhikanok GS, Kendall CG, Kirsch S, Marcus R, Bachrach LK. Bone mass and hip axis length in healthy Asian, black, Hispanic, and white American youths. *J Bone Miner Res* 1997; 12:1922-1935.
153. Wehrli FW, Gomberg BR, Saha PK, Song HK, Hwang SN, Snyder PJ. Digital topological analysis of in vivo magnetic resonance microimages of trabecular bone reveals structural implications of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001; 16:1520-1531.
154. Wehrli FW, Hwang SN, Ma J, Song HK, Ford JC, Haddad JG. Cancellous bone volume and structure in the forearm: noninvasive assessment with MR microimaging and image processing. *Radiology* 1998; 206:347-357.
155. Weishaupt D, Schweitzer ME, DiCuccio MN, Whitley PE. Relationships of cervical, thoracic, and lumbar bone mineral density by quantitative CT. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25:146-150.
156. Wigderowitz CA, Paterson CR, Dashti H, McGurty D, Rowley DI. Prediction of bone strength from cancellous structure of the distal radius: can we improve on DXA? *Osteoporos Int* 2000; 11:840-846.
157. Yu W, Gluer CC, Grampp S, Jergas M, Fuerst T, Wu CY, Lu Y, Fan B, Genant HK. Spinal bone mineral assessment in postmenopausal women: a comparison between dual X-ray absorptiometry and quantitative computed tomography. *Osteoporos Int* 1995; 5:433-439.