

Bestimmung der BMD in
Abdomen-CT-Untersuchungen
-
Evaluation der Methode
und Untersuchung eines onkologischen Nachsor-
gekollektivs

Boris Koppers

Institut für Röntgendiagnostik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Rummeny)

Bestimmung der BMD in
Abdomen-CT-Untersuchungen
—
Evaluation der Methode
und Untersuchung eines onkologischen
Nachsorgekollektivs

Boris Koppers

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. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Associate Professor Dr. Th. M. Link, University of California,
San Francisco/USA
2. Univ.-Prof. Dr. E. Rummeny

Die Dissertation wurde am 19.08.2004 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.05.2005 angenommen.

Meinen Eltern

Zusammenfassung

Ziel:

Die Zielsetzung der Arbeit bestand in der Evaluation des Wertes der klinischen Spiral-CT des Abdomens für die Bestimmung verlässlicher BMD-Werte (BMD = Bone Mineral Density, Knochenmineraldichte) in experimenteller Versuchsanordnung und einer anschließenden klinischen Überprüfung am Patienten mittels kontrastmittelverstärkter abdomineller CT-Aufnahmen.

Material und Methoden:

Wir untersuchten 20 formalinfixierte Präparate der Lendenwirbelsäule, die in ein Wasserbad gelegt und dann in einem CT-Scanner über einem BMD-Kalibrationsphantom plaziert wurden. Dabei kamen zunächst ein Standard-QCT-Protokoll und anschließend ein Standard-Spiral-CT-Protokoll zum Einsatz. Anschließend analysierten wir 50 Lymphom-Patienten nach Chemotherapie, bei denen im Rahmen der Tumornachsorge Spiral-CT-Untersuchungen des Abdomens mit Kontrastmittel zum Rezidivausschluß durchgeführt worden waren. Wie bei den Präparaten wurde bei diesen Patienten ebenfalls vor der Standard-Spiral-CT eine QCT-Untersuchung vorgenommen. Die klinische Indikation für die QCT war eine mögliche chemotherapiebedingte Osteoporose. Es wurden hierbei die gleichen QCT- und Spiral-CT-Parameter wie im vorausgegangenen Experiment mit den Wirbelsäulenpräparaten verwendet, ebenso waren CT-Scanner und BMD-Phantom identisch. Anschließend berechneten wir Mittelwert und Standardabweichung der BMD-Werte und führten eine Korrelationsanalyse der QCT- und Spiral-CT-Daten durch.

Ergebnisse:

Für die Präparate ergab sich ein Bestimmtheitsmaß von $r^2=0,99$ zwischen QCT- und Spiral-CT-Messwerten. Die mittlere im QCT ermittelte BMD betrug $63,6 \pm 36,6$ mg/ml. Für die Spiral-CT-BMD ergab sich ein Mittelwert von $74,4 \pm 38,2$ mg/ml. Für die mittlere BMD der Lymphompatienten ermittelten wir bei den QCT-Werten $105,5 \pm 34,6$ mg/ml und $139,5 \pm 42,7$ mg/ml im Spiral-CT. Als Bestimmtheitsmaß zwischen QCT und Spiral-CT ergab sich bei den Lymphompatienten $r^2 = 0,91$ ($p < 0,001$). Bei Mittelung aller BMD-Werte von L1 bis L3 bestimmten wir als Umrechnungsformel vom Spiral- zum QCT-Wert die folgende Gleichung:

$$\text{QCT-BMD}_{\text{gemittelt}} = 0.77 \times \text{Spiral-CT-BMD}_{\text{gemittelt}} - 2.7 \text{ mg/ml}$$

Schlussfolgerung:

Zwischen in QCT- und Spiral-CT ermittelten BMD-Werten zeigt sich eine hochsignifikante Korrelation. Über den bestehenden linearen Zusammenhang lässt sich ein Umrechnungsfaktor bestimmen. Dieser ermöglicht es verlässliche BMD-Werte aus routinemäßig erstellten abdominellen Spiral-CT-Untersuchungen zu errechnen.

Inhaltsverzeichnis:

Abkürzungsverzeichnis.....	9
1. Einleitung.....	11
2. Ziele dieser Studie.....	13
3. Grundlagen zur Osteoporosediagnostik.....	15
3.1. Allgemeines.....	15
3.2. Ein Spektrum Photonen Absorptiometrie und Ein Spektrum Röntgen Absorptiometrie (SPA und SXA).....	16
3.3. Zwei Spektren Photonen Absorptiometrie (DPA).....	18
3.4. Zwei Spektren Röntgen Absorptiometrie (DXA).....	19
3.5. Quantitative Computertomographie (QCT).....	22
3.6. Quantitativer Ultraschall (QUS).....	25
3.7. Quantitative Magnetresonanztomographie (QMR).....	27
4. Material und Methoden.....	28
4.1. Wirbelsäulenpräparate.....	28
4.2. Patienten.....	32
4.3. Bildgebung.....	34
4.4. Datenanalyse.....	39
5. Ergebnisse.....	40
5.1. Studie an den Wirbelsäulenpräparaten.....	40
5.1.1. Alter und Geschlechterverhältnis der Spender.....	40
5.1.2. Mittelwert und Standardabweichung der BMD aller Präparate.....	40
5.1.3. Bestimmtheitsmaß zwischen QCT und Spiral-CT Werten.....	41
5.1.4. Bestimmung der Gleichung der Regressionsgeraden.....	42
5.1.5. Geschlechtsspezifische Ergebnisse für Mittelwert und Standardabweichung der BMD.....	42
5.1.6. Bestimmtheitsmaß zwischen Alter und BMD.....	43
5.2. Patientenstudie.....	44
5.2.1. Alter und Geschlechterverhältnis der Spender.....	44
5.2.2. Mittelwert und Standardabweichung der BMD für das Gesamtkollektiv.....	44
5.2.3. Bestimmtheitsmaß und linearer Zusammenhang zwischen QCT und Spiral-CT Werten.....	45
5.2.4. Geschlechtsspezifische Ergebnisse für Mittelwert und Standardabweichung der BMD.....	47
5.2.5. BMD-Werte und Bestimmtheitsmaß mit Umrechnungsformel für die einzelnen Lendenwirbel....	47
5.2.6. Vergleiche zwischen QCT- und Spiral-CT-BMD-Werten.....	49
5.2.7. Zusammenhang zwischen Alter der Patienten und Erhöhung der Spiral-CT-BMD-Werte.....	49
5.2.8. Osteoporose und Osteopenie.....	50
5.2.9. Osteoporosebedingte Frakturen.....	50
6. Diskussion.....	52
7. Schlußfolgerungen.....	60
8. Quellenverzeichnis.....	62
9. Lebenslauf.....	72
Danksagung.....	74

Abkürzungsverzeichnis:

BMD	Bone Mineral Density
CT	Computertomographie
MR(T)	Magnetresonanztomographie
QCT	Quantitative Computertomographie
SPA	Single Photon Absorptiometry
SXA	Single X-Ray Absorptiometry
DPA	Dual Photon Absorptiometry
D(E)XA	Dual (Energy) X-Ray Absorptiometry
QUS	Quantitativer Ultraschall
QMR(T)	Quantitative Magnetresonanztomographie
BMC	Bone Mineral Content
WHO	World Health Organisation
SEQCT	Single Energy Quantitative Computed Tomography
DEQCT	Dual Energy Quantitative Computed Tomography
pQCT	periphere Quantitative Computertomographie
HRQCT	High Resolution Quantitative Computed Tomography
FEA	Finite Element Analysis
SOS	Speed Of Sound
BUA	Broadband Ultrasonic Attenuation
MHz	Megahertz
HU	Hounsfield Unit
KV(p)	Kilovolt (Peak)
mAs	Milliamperesekunde
mm	Millimeter
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
ml(/s)	Milliliter (pro Sekunde)
ROI	Region Of Interest
a.p.	anterior-posterior
mg(/ml)	Milligramm (pro Milliliter)
Sv	Sievert
ROC	Receiver Operating Characteristic

1. Einleitung

Bei der Osteoporose handelt es sich per definitionem um eine systemische Skeletterkrankung, charakterisiert durch niedrige Knochenmasse und eine Verschlechterung der Mikrostruktur des Knochengewebes, mit Zunahme von Knochenbrüchigkeit und Frakturneigung [8].

Sie tritt meist bei Frauen in der Postmenopause und in höherem Alter auf, ist jedoch auch ein Risikofaktor bei der Therapie bestimmter Erkrankungen. Die Osteoporose gewinnt als Krankheitsbild angesichts der zunehmenden Verschiebung der Altersstruktur der Bevölkerung in steigendem Maße an Bedeutung. Deswegen werden Verfahren zur frühzeitigen Erkennung der Osteoporose immer wichtiger

Für eine verlässliche Osteoporose-Diagnostik stehen eine Fülle von Verfahren zur Knochendichtemessung - Osteodensitometrie zur Verfügung, von denen die zuverlässigeren meist eine Strahlenbelastung des Patienten bedeuten.

Bei der Spiral-CT des Abdomens handelt es sich um ein radiologisches Schnittbildverfahren, das sehr häufig in der klinischen Praxis zur Anwendung kommt. Mit der Spiral-CT ermittelte Dichtewerte dienen zur Bestimmung von Läsionen im Bauchraum und Retroperitoneum, wurden aber bisher noch nicht als Standardverfahren zur Beurteilung der Knochendichte verwendet.

Die Standardmethode zur Abschätzung des Knochenmineralgehalts (Bone Mineral Density = BMD) an der Lendenwirbelsäule ist die Quantitative Computertomographie (QCT) und in vielen Studien ist das Potential dieses Verfahrens sowohl bei der Unterscheidung von Patienten mit und ohne osteoporotische Frakturen als auch bei der Kontrolle der BMD gezeigt worden [4; 11; 17; 26; 90; 120].

Erst in letzter Zeit kamen Bestrebungen auf, die BMD eines Patienten anhand von Spiral-CT-Aufnahmen zu bestimmen; in vorhergehenden Studien an kleineren Patientenkollektiven wurde dies bereits demonstriert [41; 42].

Das könnte insbesondere bei Patienten, die aufgrund der Therapie bestimmter Erkrankungen, ihres Alters oder Geschlechts osteoporosegefährdet sind und im Rahmen der Nachsorge ihrer Erkrankung in regelmäßigen Abständen eine Routineuntersuchung mit der Spiral-CT erhalten, interessant sein. Denn bei diesen Patienten ließe sich auch die in der Spiral-CT ermittelte BMD als Screening für osteoporotische bzw. osteopenische Dichteänderungen des Knochens verwenden.

2. Ziele dieser Studie

Die Ziele dieser Doktorarbeit lassen sich in folgenden Aussagen zusammenfassen:

- I Zum einen sollte die Vergleichbarkeit der, mit QCT und klinischer Spiral-CT ermittelten Werte bei der Bestimmung der BMD an der Lendenwirbelsäule durch QCT-/CT-Messungen an Wirbelsäulenpräparaten *in vitro* evaluiert werden.

- II. Zum anderen sollte an einem größeren Patientenkollektiv als bisher untersucht werden, ob die mit Kontrastmittel durchgeführte abdominelle CT-Untersuchung wirklich *in vivo* verlässliche BMD-Daten liefert.

3. Grundlagen zur Osteoporosediagnostik

3.1. Allgemeines

Die Knochendichtemessung umfasst verschiedene nicht-invasive Verfahren zur Bestimmung physikalischer Eigenschaften des Knochens.

Für die Osteoporosediagnostik interessant sind vor allem der Mineralgehalt im Knochen und die geometrische Anordnung bzw. Struktur der Knochen trabekel.

Hierbei handelt es sich also um quantitative (Knochenmineralgehalt = BMD = BMC) und qualitative (Geometrie bzw. Struktur) Parameter des Knochens.

Zur Bestimmung dieser Parameter sind im Laufe der Jahre eine Vielzahl verschiedener Techniken entwickelt worden (folgende Akronyme siehe Abkürzungsverzeichnis):

- Die Verfahren mit Röntgenstrahlen
oder radioaktiven Nukliden: SPA,
SXA,
DPA,
DXA,
QCT
- Die Verfahren ohne Strahlenbelastung: QUS ,
QMR(T)

3.2. Ein Spektrum Photonen Absorptiometrie und Ein Spektrum Röntgen Absorptiometrie (SPA und SXA)

Bei der SPA (= Single Photon Absorptiometry) handelt es sich um eine, in den 60er Jahren eingeführte Methode [5; 6].

Man mißt die Abschwächung (oder Absorption) des monoenergetischen Photonenstrahls einer Isotopenquelle nach Durchtritt durch den Knochen mittels eines Photonenszintillationsdetektors. Aus den dabei ermittelten Strahlenintensitäten wird die Knochenmineraldichte (Bone Mineral Density = BMD) entweder als Knochenmineralgehalt (Bone Mineral Content = BMC) bezogen auf die Dicke des durchleuchteten Knochens in g/cm oder als Knochenmineralgehalt bezogen auf die projizierte Fläche in g/cm² berechnet.

Vorteile sind die leichte Durchführbarkeit und die mit < 1 µSv relativ geringe effektive Strahlendosis [27].

Für genaue Messungen benötigt die SPA jedoch eine konstante Dicke des den Knochen umgebenden Weichteilgewebes. Die physiologischerweise vorhandene unterschiedliche Dicke des Weichteilmantels der betreffenden Skelettregion beeinflusst das Abschwächungsprofil und damit den ermittelten BMD-Wert. Dies macht die Verwendung eines Wasserbades, in welches das zu messende Körperteil eingetaucht wird erforderlich, um damit die unterschiedlichen Weichteildicke auszugleichen. Somit ist die praktische Anwendung der SPA auf das periphere Skelett, bevorzugt Radius und Kalkaneus, beschränkt [112].

Ein weiterer größerer Nachteil besteht darin, daß es sich um ein projektives Verfahren handelt, d.h. kortikaler und trabekulärer Knochen sind nicht getrennt messbar. Nun ist aber der Knochenumsatz beim trabekulären Knochen 8 Mal so hoch wie beim kortikalen Knochen [23], d.h. der trabekuläre Knochen ist ein wesentlich empfindlicherer Indikator für frühen Knochenverlust. Die SPA gibt in erster Linie den kortikalen Status der peripheren Röhrenknochen wieder und ist somit wenig zur verlässlichen Beurteilung des allgemeinen Skelett-

status beim einzelnen Patienten geeignet und von eingeschränktem diagnostischen Wert bei vielen metabolischen Erkrankungen [84].

Wegen der längeren Haltbarkeit von Röntgenquellen, Reduktion des radioaktiven Abfalls und aus Kostengründen haben praktisch alle Hersteller die Radionuklidquelle durch eine Röntgenröhre ersetzt. Analog zur SPA heißt diese Methode SXA (Single X-Ray Absorptiometry) [31; 89; 118].

3.3. Zwei Spektren Photonen Absorptiometrie (DPA)

Die DPA stellt eine Weiterentwicklung der SPA dar. Mit dieser neuen Technik wurden BMD-Messungen an klinisch relevanten Stellen des Axialskeletts wie der Lendenwirbelsäule und dem Femurhals bzw. der Hüfte möglich. Dies wird dadurch erreicht, daß die Methode kein Wasserbad zur eine Korrektur von Ungleichmäßigkeiten des Weichteilgewebes benötigt. Statt eines monoenergetischen Energiestrahls wird Strahlung mit 2 unterschiedlichen Energien verwendet, die aus einer Radionuklid-Quelle gewonnen werden.

Der DPA liegt nun folgendes Prinzip zugrunde: Verschiedene Gewebe schwächen Strahlung unterschiedlicher Energieintensitäten in unterschiedlich starkem Ausmaß ab [39]. Sowohl Knochen als auch Weichteilgewebe schwächen einen Strahl niedriger Energieintensität in größerem Maße ab als einen hochenergetischen Strahl. Weil Knochen wesentlich stärker abschwächt als Weichteilgewebe, ist der Kontrast zwischen der Abschwächung von Knochen und Weichteilgewebe größer für niederenergetische Strahlen. Werden beide Abschwächungsprofile in ein mathematisches Gleichungssystem eingegeben, so kann ein Abschwächungsprofil der Knochenkomponenten errechnet werden [67].

In den vergangenen Jahren wurde die DPA weitestgehend durch die untenstehend beschriebene DXA - diese bietet größere Genauigkeit, schnellere Aufnahmezeiten, bessere räumliche Auflösung und erfordert keinen Austausch der Isotopenquelle - ersetzt [32].

3.4. Zwei Spektren Röntgen Absorptiometrie (DXA)

Die DXA basiert auf denselben Prinzipien wie die DPA abgesehen davon, daß die beiden Energiestrahlen von einer Röntgenröhre statt einer Isotopenquelle erzeugt werden [38]. Die Methode wird deswegen auch als D(E)XA (Dual Energy X-Ray Absorptiometry) bezeichnet. Die beiden Energiestrahlen werden je nach Hersteller entweder über Filter (Cerium oder Samarium Filter) oder mittels einer Röntgenröhre, die mit zwei verschiedenen Spannungspotentialen (70 und 140 kV) betrieben werden kann, erzeugt [37].

Der Einsatz von Röntgenstrahlung bietet einen 50 – 1000 Mal größeren Photonenfluss als eine Isotopenquelle und so ermöglichen neuere Geräte eine hohe Auflösung, geringe Streustrahlung und Aufnahmezeiten von weniger als zwei Minuten [65].

Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist die geringe Strahlenbelastung mit einer effektiven Strahlendosis von 1 – 3 μSv in Abhängigkeit vom Aufnahmeort [97; 101]. Bei verschiedenen Studien ergab sich eine gute Korrelation für DPA und DXA [32; 57].

Außerdem sind mit der DXA Untersuchungen des Axialskeletts und praktisch jeder peripheren Skelettregion möglich [59], wobei die Wirbelsäule, das proximale Femur und der distale Radius die gebräuchlichsten Regionen für DXA-Messungen darstellen.

Die hohe Auflösung neuerer Geräte eröffnet die Möglichkeit geometrische und morphometrische Messungen vorzunehmen und so beispielsweise bei Wirbelsäulenaufnahmen eine Vermessung von Wirbelhöhe, -abstand oder -fläche vorzunehmen [18; 54]. Diese auf der DXA basierende Methode bei der mittels spezieller Software eine morphometrische Analyse von Wirbelkörperdeformitäten durchgeführt wird, bezeichnet man als MXA (Morphometric X-Ray Absorptiometry) [54; 79; 105].

Die Nachteile der DXA bestehen aus folgenden Punkten:

Zum einen handelt es sich bei der DXA, genauso wie bei SPA/SXA und DPA um ein projektives Verfahren, d.h. kortikaler und spongiöser Knochen sind nicht getrennt messbar. Dies führt beispielsweise dazu, dass bei Messungen an der Wirbelsäule degenerative osteoarthrotische Veränderungen oder Gefäßverkalkungen, die bei über sechzigjährigen Frauen keine Seltenheit sind, die gemessenen BMD-Werte bei postero-anteriorer Messung der LWS erhöhen. Angesichts dieser falsch zu hohen Messergebnisse wird klar, daß die Sensitivität der Methode derjenigen von Verfahren, die kortikalen und spongiösen Knochen getrennt erfassen, wie beispielsweise der QCT unterlegen ist [72].

Bei seitlichen Aufnahmen mit der DXA werden vermehrt trabekuläre Knochenanteile gemessen [45]. Um den Anteil des kortikalen Knochens und die Verfälschung durch extravertebrale Verkalkungen zu minimieren, wurden also DXA-Messungen in seitlicher Projektion, sogenannte L-DXA Aufnahmen, erstellt [66; 80; 95; 102; 109], die eine höhere Sensitivität bei der Erfassung altersabhängiger Knochenabnahme aufwiesen. Problematisch sind hierbei aber die durch Überlagerungen der Wirbel mit den Rippen und dem Darmbeinkamm eingeschränkte Anzahl der beurteilbaren Wirbel [44] und die wegen der erforderlichen Umlagerung des Patienten geringere Präzision [95; 102; 109].

Für Wirbelsäulen-Untersuchungen stehen neuere L-DXA Geräte mit rotierendem C-Arm zur Verfügung, die eine Umlagerung des Patienten aus Rückenlage für seitliche Aufnahmen überflüssig machen. Dies hat die Genauigkeit der Messungen erheblich verbessert [10; 100].

Ein weiteres Problem ergibt sich bei der Vergleichbarkeit der Messergebnisse von DXA-Geräten verschiedener Hersteller. Dies ist auf unterschiedliche Kalibrierungsstandards, Algorithmen bei der Bildverarbeitung und unterschiedlich festgelegte Auswertungsregionen zurückzuführen. Diese technischen Unterschiede haben beträchtliche Schwankungen der BMD-Messwerte bei einem einzelnen Patienten zur Folge [53; 76]. Deswegen wurde von Herstellerseite versucht eine Standardisierung der Knochendichtemessungen zu erreichen und diese standardisierten BMD-Messwerte finden sich bereits in den Programmen einzelner Hersteller [28].

Ein anderer Nachteil besteht darin, dass die bei der DXA-Methode gemessene Knochendichte von der Größe des untersuchten Objekts abhängig ist. Dies liegt darin begründet, daß bei der DXA die Knochendichte als Flächendichte, d.h. als Verhältnis aus Gramm Knochenmasse pro Quadratzentimeter projizierte Fläche berechnet wird. Die Konsequenz daraus ist, dass beispielsweise von 2 Wirbelkörpern mit identischer volumetrischer Knochendichte der Größere auch eine höhere DXA-Knochendichte aufweisen wird. Deswegen versuchte man durch Kombination lateraler und postero-anteriorer Messungen eine Abschätzung der volumetrischen Knochendichte zu erreichen. Dabei ergab sich jedoch keine Verbesserung bei der Vorhersagekraft für das Frakturrisiko [9].

Abschließend läßt sich sagen, daß die DXA derzeit den Goldstandard bei der Knochendichtemessung darstellt, nicht zuletzt wegen der von der WHO zur Osteoporosediagnose festgelegten Richtlinien, die eine DXA Messung zur Diagnosestellung erfordern [49; 50; 117].

3.5. Quantitative Computertomographie (QCT)

Die QCT stellt eine etablierte Methode zur nicht-invasiven Knochendichtemessung am axialen und peripheren Skelett (Unterarm und Tibia) dar [26; 94].

Es handelt sich um ein Schnittbildverfahren, das unter Verwendung eines CT-Geräts und eines Knochenmineralstandards mittels energiereicher Strahlung Messungen der Knochendichte erlaubt.

Normalerweise werden QCT-Messungen des axialen Skeletts als Einzelenergie QCT (SEQCT = eine Energieart) durchgeführt. Die bevorzugte Lokalisation für die QCT ist die Lendenwirbelsäule [14; 93].

Hier wird die BMD an 2 – 4 aufeinanderfolgenden Wirbeln (meist L1 – L3), welche keine Osteophyten oder Frakturen enthalten, gemessen. Hierbei fertigt man zunächst eine Übersichtsaufnahme (Scout View, Topogramm) an und identifiziert darauf die zu messenden Wirbelkörper. Anschließend legt man einzelne 8 – 10 mm dicke Schichten durch die Mitte der zu messenden Wirbel, wobei die Gantry des CT-Geräts entsprechend der Wirbelsäulenkrümmung eingestellt wird. Ein interessierender Bereich (ROI-Region of interest) wird zentral im trabekulären Anteil des Wirbelkörpers festgelegt und dann die Aufnahme parallel zu den Endplatten der Wirbelkörper angefertigt. Gleichzeitig wird der oben angesprochene Knochenmineralstandard, ein sogenanntes Dichtephantom, welches zwischen Tischoberfläche und Patient angebracht ist, mit aufgenommen. Die Kalibrierung mit diesem Phantom ermöglicht dann die spätere Umrechnung der in der CT gemessenen Hounsfield-Werte in gültige BMD-Werte mit der Einheit g/cm^3 [20; 75; 78; 110].

Wichtig für die Reproduzierbarkeit der Messungen ist eine Computer-assistierte automatische Festlegung der Schnittebene und der ROI [7; 47]. Man sollte unbedingt auch auf die Aussparung des basivertebralen Venenplexus und sklerotischer Herde achten.

Ein wesentlicher Vorteil der QCT gegenüber den projektiven Verfahren besteht darin, daß es als Schnittbildverfahren eine getrennte Beurteilung der kortikalen und trabekulären Knochen-

anteile erlaubt und damit eine separate Analyse ihrer geometrischer Eigenschaften und Knochendichtewerte ermöglicht. Die Möglichkeit den trabekulären Knochen exklusiv zu messen ist insofern bedeutsam, da trabekulärer Knochen einen 8 mal höheren Stoffwechsel als kortikaler Knochen aufweist und daher wesentlich sensitiver für den Nachweis von Knochendichteveränderungen ist [26]. Die hohe Sensitivität der Methode führte dazu, daß verschiedene Autoren dieses Verfahren als Mittel der Wahl zur Prognose des Frakturrisikos an der Wirbelsäule betrachten [25; 72; 82].

Außerdem liefert die QCT einen echt volumetrischen Knochendichtewert, da das Messergebnis das Verhältnis von Knochenmasse pro gescannter Volumeneinheit, angegeben in g/cm^3 , darstellt.

An Nachteilen sind bei der QCT-Methode folgende Punkte anzuführen:

Zum einen eine, im Vergleich zur DXA wesentlich höhere Strahlenexposition: Bei Knochendichteuntersuchungen mittels QCT werden meist Röntgenröhren mit nur einem Energiespektrum (SEQCT-Single Energy QCT) eingesetzt. Eine solche Untersuchung dauert ungefähr 5 – 10 Minuten, und die Strahlenbelastung beträgt etwa $50 \mu\text{Sv}$, was allerdings nur ungefähr 10 % der Strahlendosis einer Routine-CT-Untersuchung entspricht. (241). Methoden mit 2 Energieintensitäten (DEQCT) sind akkurater, beinhalten aber eine stark verringerte Reproduzierbarkeit und eine doppelt so hohe Strahlenexposition und sind in der klinischen Praxis nicht etabliert [73; 81].

Ein weiteres Problem bei der QCT-Methode besteht darin, daß sich Ungenauigkeiten durch altersbedingte Veränderungen des Fettgehalts im Knochenmark sowie Fehler durch unterschiedliche Weichteilabsorptionen ergeben. Der Fehler beruht darauf, dass die Röntgenstrahlung im Knochenmarksfett in geringerem Maße absorbiert wird. Dies führt zu einer Unterschätzung der BMD und damit zu einer falsch zu hohen Einschätzung des Knochenverlustes [30; 56].

Zur Korrektur dieses Fehlers bietet sich zum einen die Berücksichtigung der Altersabhängigkeit des Fettgehaltes im Knochenmark bei der Ermittlung der BMD-Werte an. Oder aber die Verwendung des oben schon erwähnten QCTs mit 2 verschiedenen Strahlenenergien (DEQCT), was aber aus den genannten Gründen auf die Forschung beschränkt bleibt [36; 111].

Periphere QCT-Messgeräte (pQCT) ermöglichen eine selektive Knochendichtemessung an Stellen wie Radius und Tibia, wo der störende Einfluss des Weichteilgewebes minimal ist. Sie arbeiten in der Regel mit einzelnen Schichten aber auch Mehrschichtaufnahmen zur Rekonstruktion eines 3D-Modells der Knochendichteverteilung sind möglich [92; 98]. Die Messwerte werden für den Gesamtknochen und den trabekulären Anteil bestimmt. Die Untersuchung dauert etwa 10 Minuten und die Strahlenexposition beträgt einschließlich einer Scoutaufnahme zur Positionierung des Schnittbildes 3 μSv [69]. Jedoch sollte die klinische Anwendung des pQCTs besonders aber der Abschätzung des Frakturrisikos am Axialskelett kritisch gesehen werden. Der Grund dafür besteht darin, dass der Zusammenhang zwischen peripherer und axialer BMD, insbesondere bei der Pharmakotherapie der Osteoporose immer noch kontrovers diskutiert wird [71; 99].

Zukünftig wird sicherlich die Analyse anderer Faktoren wie Knochenstruktur und -geometrie mittels des QCTs zur Beurteilung der Knochenqualität an Bedeutung gewinnen. Derzeit wird in diesem Bereich an HRQCT (hochauflösendes QCT), volumetrischem QCT, MicroCT und FEA (Finite Element Analysis) geforscht [12; 13; 15; 40; 52; 70].

3.6. Quantitativer Ultraschall (QUS)

Die bisher behandelten Densitometrie-Methoden erfassen in erster Linie quantitative Aspekte des Knochens, wohingegen qualitative Parameter wie Verlauf, Ausrichtung und Mikroarchitektur der Trabekel nicht erfasst werden.

Die Einführung des QUS ermöglichte eine weitergehende Beurteilung des Skelettstatus bei Osteoporose [2; 51; 55], da sich mit dieser Technik auch Aussagen über die Mikrostruktur des Knochens und weitere qualitative Knocheneigenschaften machen lassen [33]. So wurde in verschiedene Studien gezeigt, daß die QUS-Parameter von der trabekulären Orientierung und anderen strukturellen Knochenparametern beeinflusst werden [34].

Von den verschiedenen QUS-Parametern werden zwei klinisch angewendet: die SOS (Speed of Sound – Schallgeschwindigkeit) und die BUA (frequenzabhängige Abschwächung der Ultraschallwelle). Allerdings sind derartige Messungen auf das periphere Skelett beschränkt [43; 48].

Die SOS errechnet sich als Quotient aus dem zurückgelegten Weg der Ultraschallwelle im Knochen (dessen Breite/Durchmesser) und der dafür benötigten Zeit. Sie wird in Meter pro Sekunde angegeben. Diese Schallgeschwindigkeit durch den Knochen ist neben der Knochendichte auch vom Elastizitätsmodul und der Widerstandsfähigkeit des Knochens gegen Verformung abhängig [1]. In diese qualitative Parameter des Knochens gehen Knochenmasse, Verteilung von trabekulärem und kompaktem Knochen, Trabekelorientierung, Komposition von organischen und anorganischen Komponenten und Erschöpfungsschäden im Knochen mit ein [1; 68; 106; 108]. Vereinfacht gesagt spricht ein hoher SOS-Wert für einen qualitativ guten Knochen.

Der BUA-Wert spiegelt die, im Bereich von 0,2 – 0,6 MHz annähernd lineare Frequenzabhängigkeit der Ultraschallabschwächung wieder. Er errechnet sich als Steigung der Regressionsgerade der Messwerte in diesem Frequenzbereich und wird in der Einheit dB Abschwächung pro MHz Frequenz angegeben. Wieder gilt, daß hohe Werte für bessere Knochenqualität sprechen [55].

Zahlreiche Geräte stehen zur Verfügung für Messungen an Kalkaneus, Tibia, Patella und den Phalangen. Die beiden QUS-Parameter SOS und BUA weisen sowohl für den Kalkaneus als

auch für die metakarpalen Knochen eine gute Korrelation mit der Knochendichte am Messort auf [33; 89; 96; 114; 121], wohingegen sie keine ausreichenden Hinweise liefern, um auf die Knochendichte an nicht-gemessenen Skelettorten zu schließen [16; 19; 21; 22; 35; 46; 58; 61; 64; 87; 88; 91; 107; 113]. Allerdings hat sich die BUA als gutes Hilfsmittel im Zusammenhang mit Wirbeldeformitäten, die unabhängig von der Knochendichte sind erwiesen [3]. Zudem sind diese Ultraschallverfahren billig, unkompliziert in der Anwendung und frei von jeglicher Strahlenbelastung.

Somit erscheinen die QUS-Verfahren zumindest als vielversprechende Ergänzung und Vervollständigung bewährter Densitometrie-Techniken.

3.7. Quantitative Magnetresonanztomographie (QMR)

Bei der QMR macht man sich Unterschiede der magnetischen Suszeptibilität also der Magnetisierbarkeit zwischen der trabekulären Knochenmatrix und dem Knochenmark zunutze. Diese führt zu einer Verzerrung der Magnetfeldlinien im statischen Hauptmagnetfeld. Bei der MR resultieren aus einer solchen Verzerrung starke Magnetfeldinhomogenitäten im Gewebe und in Folge dessen ein vermehrter Abfall der Signalintensität auf Gradienten-Echo-Bildern und eine verminderte transversale T2-Relaxationszeit. Die Abnahme der T2-Relaxationszeit ist von der trabekulären Knochendichte und deren räumlicher Anordnung abhängig. Somit weist ein normal dichtes trabekuläres Netzwerk eine deutlichere T2-Verkürzung auf als dies bei osteoporotischen Trabekeln der Fall ist [24; 63; 86; 115].

Studien ergaben einen direkten Bezug der Abnahme der T2-Relaxation des Knochenmarks zur trabekulären Dichte beziehungsweise zur absoluten Anzahl der Trabekel pro Volumeneinheit in der QCT [63].

Die MR-Mikroskopie ist eine weitere MR-basierte Methode zur quantitativen Analyse der trabekulären Mikroarchitektur. Dabei ermöglicht ein hochauflösendes MR-Verfahren eine direkte Visualisierung des feinen trabekulären Netzwerks zur Osteoporosebeurteilung [62].

Die MR-Techniken werden derzeit im Rahmen von Forschungs- und Patientenstudien zur Erprobung neuer Medikamente eingesetzt.

4. Material und Methoden

4.1. Wirbelsäulenpräparate

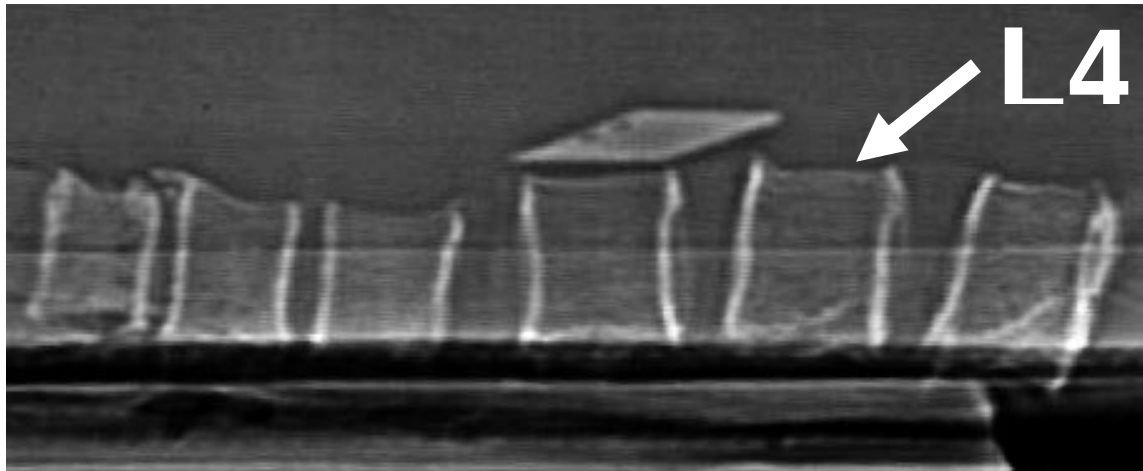
Wir führten zunächst in vitro Untersuchungen durch: Dazu wurden Präparate der Lendenwirbelsäule von 20 Spendern (6 Männer und 14 Frauen) mit einem mittleren Alter von $78,2 \pm 9,8$ Jahren verwendet. Die Präparate umfassten jeweils etwa 3 – 4 Wirbelkörper und wurden formalinfixiert.

(Abbildung 4.1)



Abbildung 4.1 :

Photo der verwendeten Wirbelsäulenpräparate



*Abbildung 4.2 :
Röntgenaufnahme eines Präparates,
4.Lendenwirbelkörper (Pfeil)*

Spender mit Knochenmetastasen, hämatologisch oder metabolisch bedingten Veränderungen im Knochen wurden von der Studie ausgeschlossen. Alle Präparate wurden serologisch getestet, pathologisch untersucht und geröntgt um Frakturen und neoplastische Läsionen auszuschließen (Abbildung 4.2).

Um luftbedingte Artefakte in den Wirbelpräparaten zu vermeiden, wurden die Präparate mindestens 24 Stunden vor der Untersuchungsbeginn entgast.

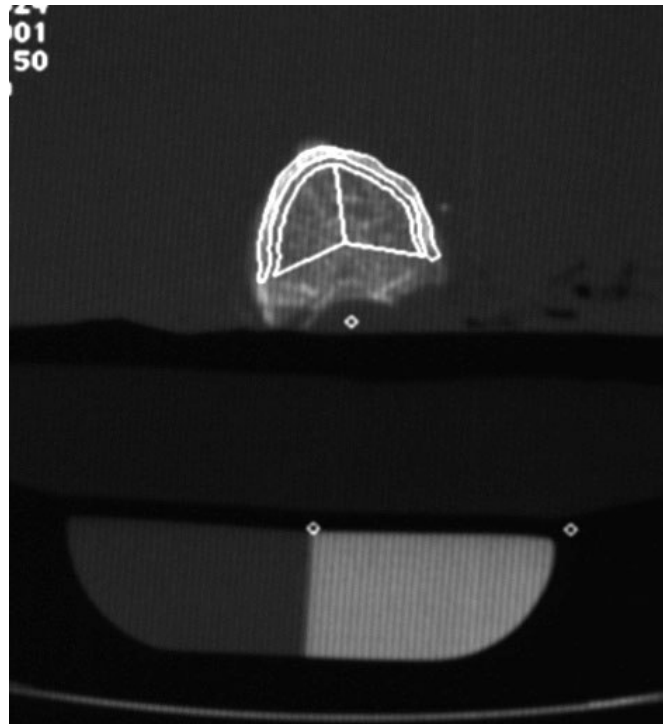
Für die Messungen wurden die Präparate in ein Wasserbad gelegt, dieses im Aufnahme­feld des von uns verwendeten CT-Gerätes (Siemens Somatom Plus 4, Siemens, Erlangen) über einem BMD-Kalibrierungsphantom (Siemens Osteo Referenzkörper 3420, -8,5 HU für Somatom Plus 4, Siemens, Erlangen) plaziert und der vierte Lendenwirbelkörper ausgemessen (Abbildung 4.2).

Dafür wurde zunächst ein QCT-Protokoll (80 KVp, 146 mAs, Schichtdicke: 10 mm) und anschließend ein Routine-Spiral-CT-Protokoll (120 kVp, 185 mAs, Schichtdicke 8 mm, Tischvorschub 10 mm, Rekonstruktionsindex 7 mm) gefahren und hierbei die BMD-Daten für den vierten Lendenwirbel erfasst.

(Abbildungen 4.3 – 4.5)



*Abbildung 4.3:
Standard QCT eines Präparates,
Laterales Topogramm
Weiß gekennzeichnet: Lage der
Ebene für die BMD – Messung
Links: Der Referenzkörper*



*Abbildung 4.4:
Standard QCT eines Präparates,
Der im Topogramm eingezeichneten
Schicht entsprechendes axiales CT – Bild,
Pacman ROI,
Unten: Der Referenzkörper*

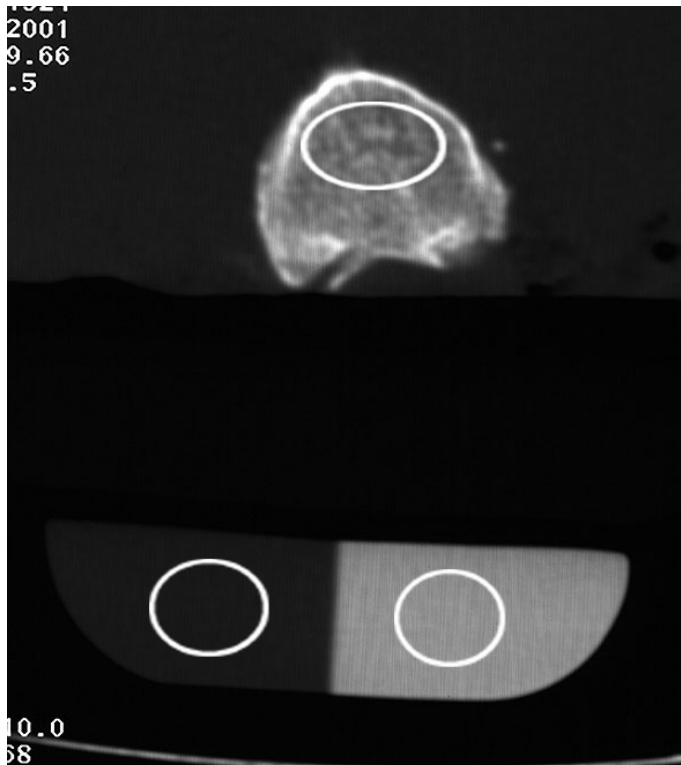


Abbildung 4.5:

*Axiales Spiral CT – Bild eines
Präparates mit eingezeichneten
ROIs:*

120 kVp

185 mAs

Schichtdicke 8 mm

Tischvorschub 10 mm,

Rekonstruktionsindex 7 mm

4.2. Patienten

Anschließend wurde der Vergleich zwischen QCT und Spiral-CT auch in vivo am Patienten durchgeführt.

Wie bereits angeführt, haben Patienten, die im Rahmen einer onkologischen Erkrankung mit Chemotherapeutika behandelt wurden ein erhöhtes Risiko, Osteoporose zu entwickeln [74]. Als Kollektiv für unsere Studie wählten wir deshalb 50 Patienten mit einem Non Hodgkin Lymphom (NHL), die sich einer vor über 12 Monaten beendeten Chemotherapie unterzogen hatten.

Es handelte sich um 23 Frauen und 27 Männer mit einem mittleren Alter von 52.7 ± 16.8 Jahren.

Allen Patienten wurde eine gute Prognose bescheinigt. Außerdem erhielten sie im Rahmen der Tumornachsorge regelmäßig Spiral-CT-Untersuchungen des Abdomens, um ein Rezidiv des Tumors auszuschließen.

Vor den Spiral-CT-Aufnahmen wurde zusätzlich eine QCT-Untersuchung der Lendenwirbelsäule durchgeführt. Die Patienten wurden von unserer Studie in Kenntnis gesetzt und gaben ihr Einverständnis zur Teilnahme; da es sich um eine klinische Studie handelte, war es nicht erforderlich eine Genehmigung der Ethikkommission einzuholen.

Patienten mit Knochenmarksinfiltration oder Bestrahlung der Lendenwirbelsäule wurden nicht in die Studie aufgenommen. Bei den Aufnahmen kam dasselbe BMD-Kalibrierungsphantom (Siemens Osteo Referenzkörper 3420,-8,5 HU, Siemens, Erlangen) zum Einsatz wie vorher bei den Wirbelkörperpräparaten.

Zu erwähnen ist weiterhin, dass die Spiral-CT-Aufnahmen des Abdomens unter Verwendung von Kontrastmittel (Xenetics 300, 140 ml, i.v.) angefertigt wurden, die QCT-Untersuchung dagegen nativ.

Mittels seitlicher Röntgenaufnahmen des Thorax wurde die Brustwirbelsäule auf osteoporosebedingte Frakturen untersucht. Bei dem dabei verwendeten Röntgengerät handelte es sich um das Revolution XQ (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA).

Frakturen der Lendenwirbelsäule wurden auf den Röntgenbildern, die während der QCT-Untersuchung entstanden, beurteilt.

Zur Einteilung des Frakturstatus der Wirbelkörper wurde der spinale Frakturindex herangezogen [29]. Dieser definiert eine Höhenminderung des Wirbels um 20 – 25 Prozent als Fraktur ersten Grades, eine Höhenminderung um 25 – 40 Prozent als Fraktur zweiten Grades und schließlich eine Höhenminderung um mehr als 40 Prozent als Fraktur dritten Grades.

4.3. Bildgebung

Alle Messungen wurden an demselben CT-Gerät (Siemens Somatom Plus 4, Siemens, Erlangen) und mit demselben Kalibrierungsphantom (Siemens Osteo Referenzkörper 3420, – 8,5 HU) durchgeführt.

Bei den QCT-Aufnahmen wurde ein Standard-Protokoll mit 80 KV, 146 mAs und einer Schichtdicke von 10 mm eingesetzt. Hierbei wurde zunächst eine seitliche Übersichtsaufnahme (Topogramm/Scout View) erstellt (Abbildung 4.6). In diesen Übersichtsaufnahmen wurden über die Software des Gerätes zur BMD-Messung (Siemens, Erlangen, Deutschland) automatisch Schichten in der Mitte der Wirbelkörper L1, L2 und L3 ausgewählt.

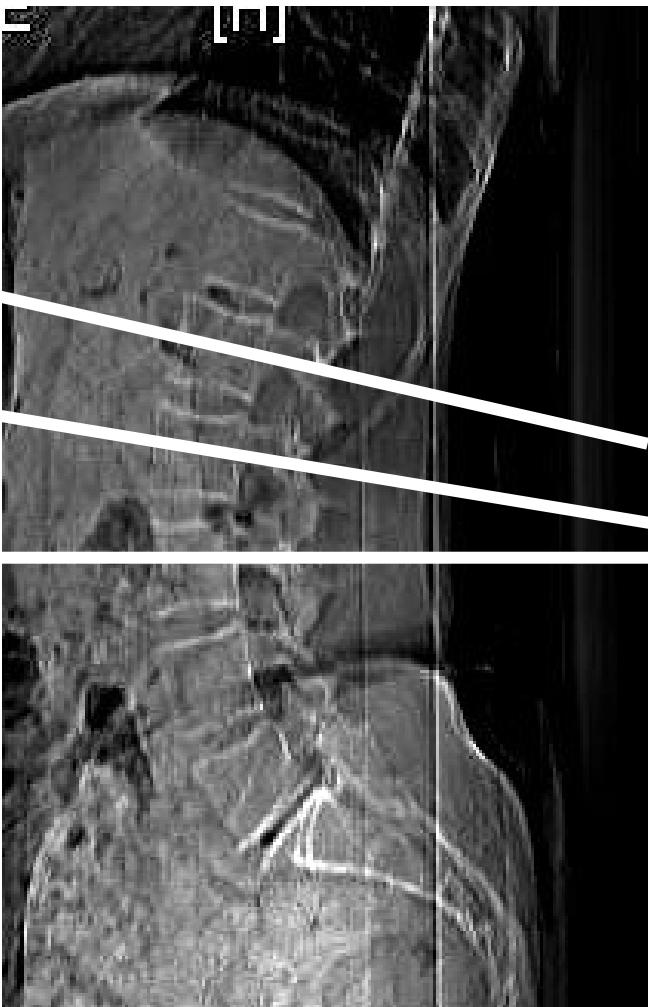


Abbildung 4.6:

Scout View der Lendenwirbelsäule mit Schichten durch die Lendenwirbelkörper L1 bis L3

Die trabekulären und kortikalen Anteile dieser Schichten wurden ebenfalls automatisch, durch die Software, voneinander abgegrenzt und in wiederum softwaregestützt erstellten interessierenden Bereichen (Region Of Interest-ROI), den sogenannten Pacman-ROIs, die jeweilige kortikale und trabekuläre BMD ermittelt. (Abbildung 4.7)

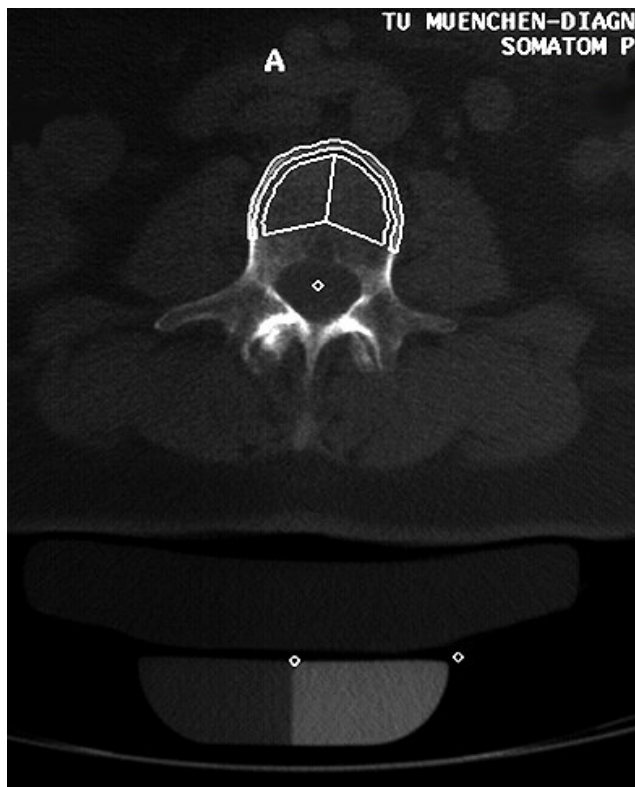


Abbildung 4.7:

*QCT – Querschnittsaufnahme mit
eingetragener*

Pacman – ROI

Von den so bestimmten BMD-Daten wurden nur die trabekulären für alle weiteren Analysen verwendet.

Anschließend wurden die Spiral-CT-Aufnahmen des Abdomens angefertigt. Hierbei kam eines der üblichen Standard-Protokolle für abdominelle Spiral-CT-Aufnahmen mit 120 KV, 185 mAs, Schichtdicke von 8 mm, Tischvorschub 10 mm und einem Rekonstruktionsindex von 7 mm (s. Präparate) zur Anwendung.

Vor Aufnahme der Messungen bekamen die Patienten ein intravenöses Kontrastmittel (Xenetics 300, Guerbet, Paris, Frankreich, 3 ml/s, Verzögerung 70 Sekunden, Gesamtmenge 140 ml) verabreicht.

Außerdem erhielten sie zusätzlich 1000 ml eines oralen Kontrastmittels (Barilux CT, 15 g/1000 ml, Goldham, Zusmarshausen, Deutschland).

Von einer a.p. Übersichtsaufnahme ausgehend wurden manuell die entsprechenden Wirbel ausgewählt.

Zur Orientierung und Auffindung der Lendenwirbel wurden die, bei den Lendenwirbeln fehlenden Rippenansätze verwendet. Der basivertebrale Venenplexus diente als Hilfe zur Lokalisation der jeweils am zentralsten liegenden Schicht in den Wirbelkörpern L1 bis L3.

Zu beachten ist, dass die Position der Schichten in den Spiral-CT-Aufnahmen im Gegensatz zu den QCT-Messungen nicht genau identisch ist.

Der Grund dafür liegt darin, dass bei der QCT auf der Basis des zuvor erstellten Topogramms die ideale Kippung der Gantry für Schichtebenen durch die Mitte der Wirbelkörper eingestellt wird.

Bei der Spiral-CT des Abdomens ist dies nicht der Fall. Es mussten hier also, wie bereits erwähnt manuell die am besten geeigneten Schichten ausgewählt werden.

(Abbildungen 4.8 – 4.11)

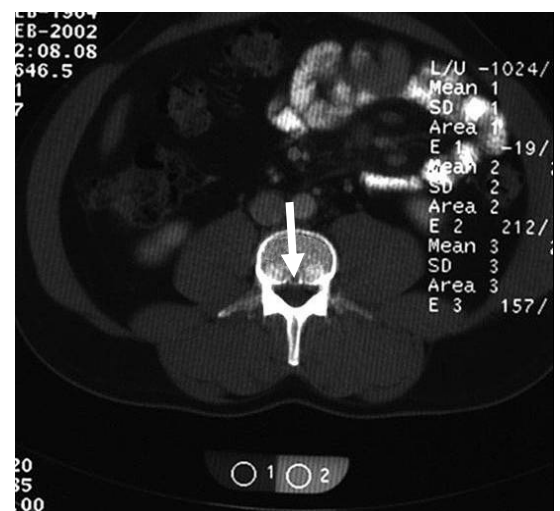
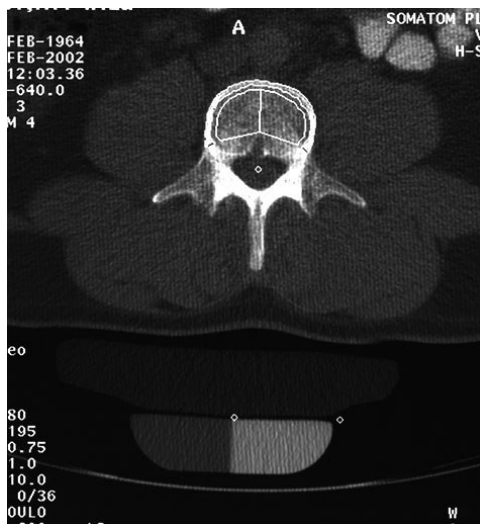


Abbildungen 4.8 und 4.9:
 Entsprechende laterale
 (4.8) und a – p – (4.9)
 Topogramm – Röntgen-
 aufnahmen
 mit Lage der Ebenen, in
 denen die BMD am ersten
 Lendenwirbel gemessen
 wurde:
 Weiß (QCT – Schicht, nur
 Abb. 4.8) mit idealer
 Gantry – Kippung
 Schwarz (Spiral – CT –
 Schicht ohne Gantry –
 Kippung)



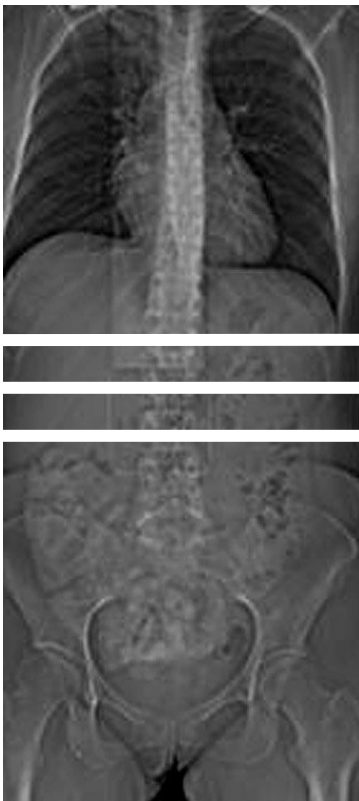
Abbildung 4.10 und 4.11:

Entsprechende zur Messung verwendete axiale CT – Aufnahmen des 2. Lendenwirbels
 von QCT (4.10) und Spiral – CT (4.11)
 Basivertebraler Venenplexus (Pfeil)

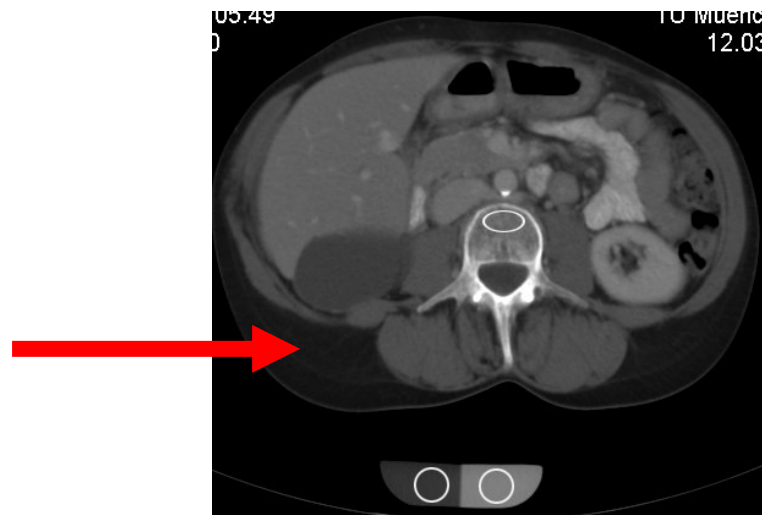


In den zentralen Schichten wurde nun, ebenfalls manuell, ein ovalärer Meßbereich (ROI) im vorderen Teil des Wirbelkörpers plaziert. Bei der Erstellung dieser ROI wurde besonders darauf geachtet, einen möglichst großen Teil des trabekulären Knochens zu erfassen, ohne aber Teile des basivertebralen Venenplexus oder des kortikalen Knochens, die die gemessenen Dichtewerte verfälschen würden mit in die ROI aufzunehmen.

Zusätzlich wurde der, bei diesen Messungen mitaufgenommene Hydroxylapatit-Referenzkörper mit 2 kreisförmigen ROIs in seinen gegensätzlichen Dichtesektoren in Hounsfieldeinheiten ausgemessen (Abbildung 4.12 und 4.13).



*Abbildung 4.12:
Scout View, Spiral CT des
Abdomens,
Lage der Schichten*



*Abbildung 4.13:
Entsprechendes axiales CT – Bild im Spiral CT
des Abdomens mit ovalärer ROI im Wirbelkörper
Unten im Bild: Die beiden kreisförmigen
ROIs in den 2 Dichtesektoren des Referenzkör-
pers*

Von diesem Referenzkörper waren nun die Dichtewerte in mg Hydroxylapatit pro ml Volumen bekannt. Darauf basierend war die Umrechnung der in der ovalären ROI in Hounsfieldeinheiten gemessenen Dichtewerte in mg Hydroxylapatit pro ml Knochensubstanz möglich.

4.4. Datenanalyse

Zunächst wurden die Mittelwerte der BMD und die Standardabweichungen berechnet.

Der Zusammenhang zwischen den mittels QCT ermittelten BMD-Werten und den aus den Spiral-CT-Aufnahmen berechneten BMD-Daten wurde auf 2 Arten analysiert:

Über lineare Regressionsanalyse und mittels eines 2-seitigen Signifikanztests (T-Test).

Die über die Regressionsanalyse ermittelte Geradengleichung diente dann zur Berechnung von QCT-BMD-Werten aus den in der Spiral-CT bestimmten Dichte-Daten.

Alle statistischen Berechnungen wurden mit JMP Software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) erstellt.

5. Ergebnisse

5.1. Studie an den Wirbelsäulenpräparaten

5.1.1. Alter und Geschlechterverhältnis der Spender

Der Mittelwert und die Standardabweichung des Alters bei den Spendern der Wirbelkörperpräparate betragen $78,3 \pm 9,5$ Jahre.

Das Spenderkollektiv setzte sich aus 8 Männern und 12 Frauen zusammen, womit man ein Geschlechterverhältnis von 8:12 (m/w) erhält.

5.1.2. Mittelwert und Standardabweichung der BMD aller Präparate

Für die mittlere BMD und deren Standardabweichung ergaben sich mit dem QCT-Verfahren $63,6 \pm 36,6$ mg/ml. Aus den Spiral-CT-Aufnahmen wurde ein BMD-Mittelwert in Höhe von $74,4 \pm 38,2$ mg/ml ermittelt (Tabelle 5.1).

QCT (L4)	Spiral-CT (L4)
63,6 ± 36,6 mg/ml	74,4 ± 38,2 mg/ml

*Tabelle 5.1:
Wirbelsäulenpräparate L4,
QCT versus Spiral CT,
Mittelwert und Standardabweichung*

Die Spiral-CT-Werte waren durchweg höher als die QCT-Werte und dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,01$).

5.1.3. Bestimmtheitsmaß zwischen QCT und Spiral-CT Werten

Für das Bestimmtheitsmaß r^2 zwischen den QCT und den Spiral-CT BMD-Messungen errechneten wir einen Wert von $r^2 = 0,99$ ($p < 0,01$) (Abbildung 5.1).

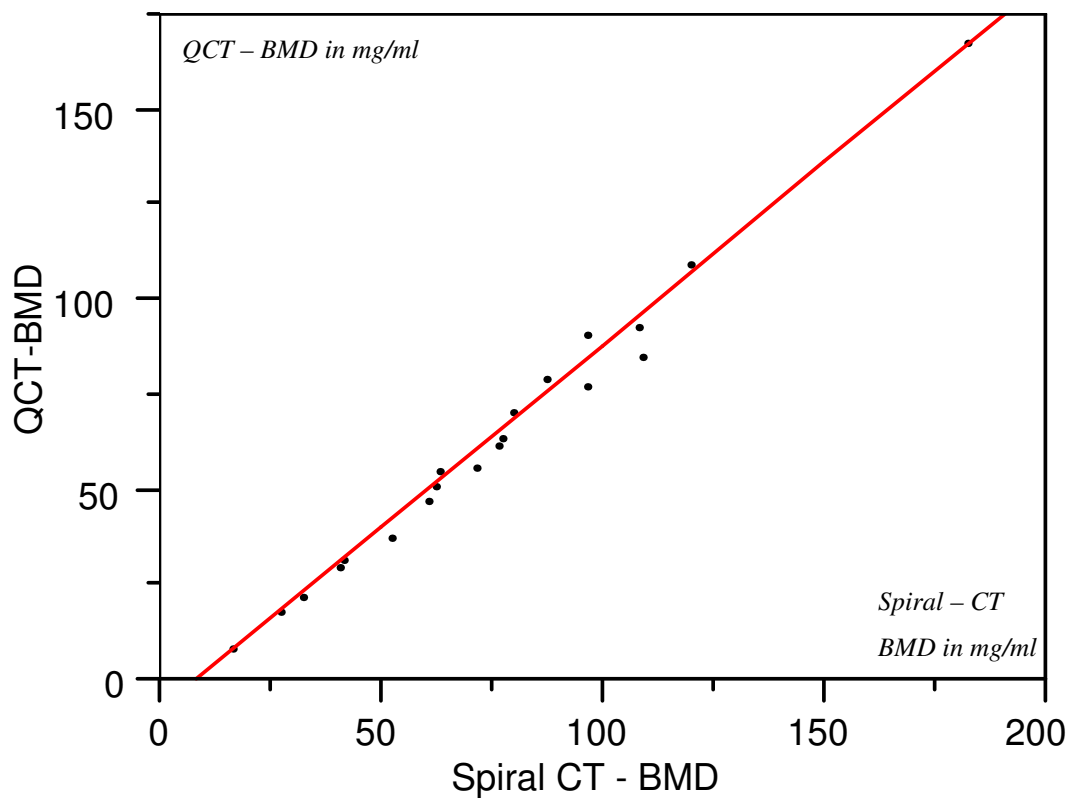


Abbildung 5.1:
Wirbelsäulenpräparate L4,
Spiral - CT versus QCT,
Regressionsgerade

5.1.4. Bestimmung der Gleichung der Regressionsgeraden

Über den linearen Zusammenhang und Regressionsanalyse wurde die Gleichung für die Umrechnung von Spiral- und QCT Werten ineinander bestimmt:

$$\text{QCT} - \text{BMD} = 0,95 \times \text{Spiral} - \text{CT} - \text{BMD} - 7.1$$

5.1.5. Geschlechtsspezifische Ergebnisse für Mittelwert und Standardabweichung der BMD

Die mittlere Knochendichte der von den Männern stammenden Präparate betrug $64,0 \pm 15,5$ mg/ml Hydroxylapatit pro Milliliter Volumen für die QCT-Aufnahmen und $76,6 \pm 36,6$ mg/ml für die mit Spiral-CT ermittelten Daten.

Bei den weiblichen Spendern ergab sich für die Präparate eine mittlere BMD von $63,3 \pm 46,0$ mg/ml bei den QCT-Werten und $72,8 \pm 46,3$ mg/ml bei den Spiral-CT-Werten.

Die Unterschiede der BMD zwischen den beiden Geschlechtern waren nicht signifikant.

5.1.6. Bestimmtheitsmaß zwischen Alter und BMD

Das Bestimmtheitsmaß zwischen dem Alter der Spender und der BMD betrug $r^2 = 0,19$ ($p > 0,05$) sowohl für die aus der QCT als auch für die aus der Spiral-CT abgeleiteten Werte.

5.2. Patientenstudie

5.2.1. Alter und Geschlechterverhältnis der Spender

Das Durchschnittsalter und dessen Standardabweichung betragen für das gesamte Kollektiv der fünfzig Lymphom-Patienten $52,7 \pm 16,8$ Jahre.

In unserem Patientenkollektiv betrug das Verhältnis Männer:Frauen 27:23. Die Männer waren im Mittel $54,5 \pm 16,9$ Jahre alt, die Frauen $50,6 \pm 18,5$ Jahre.

5.2.2. Mittelwert und Standardabweichung der BMD für das Gesamtkollektiv

Für Mittelwert und Standardabweichung der BMD ergaben sich unter Einbeziehung aller Werte der Patienten für die ersten drei Lendenwirbelkörper (L1-L3) $105,0 \pm 34,6$ mg/ml bei den QCT-Aufnahmen und $139,5 \pm 42,7$ bei den kontrastmittelangereicherten Spiral-CT-Aufnahmen (Tabelle 5.2).

QCT	Spiral-CT
105,0	139,5
\pm	\pm
34,6	42,7

Tabelle 5.2: Mittelwert der BMD in mg/ml bei QCT und Spiral – CT

Wie zu ersehen, sind die Spiral-CT-Werte wesentlich höher und dieser Unterschied zwischen QCT- und Spiral-CT Werten war statistisch signifikant ($p < 0,01$)

5.2.3. Bestimmtheitsmaß und linearer Zusammenhang zwischen QCT und Spiral-CT Werten

Für das Bestimmtheitsmaß ermittelten wir $r^2 = 0,91$ ($p < 0,001$) zwischen beiden Messverfahren bei Verwendung eines gemittelten BMD-Wertes aus den Daten von L1 – L3 für jeden Patienten (Abbildung 5.2).

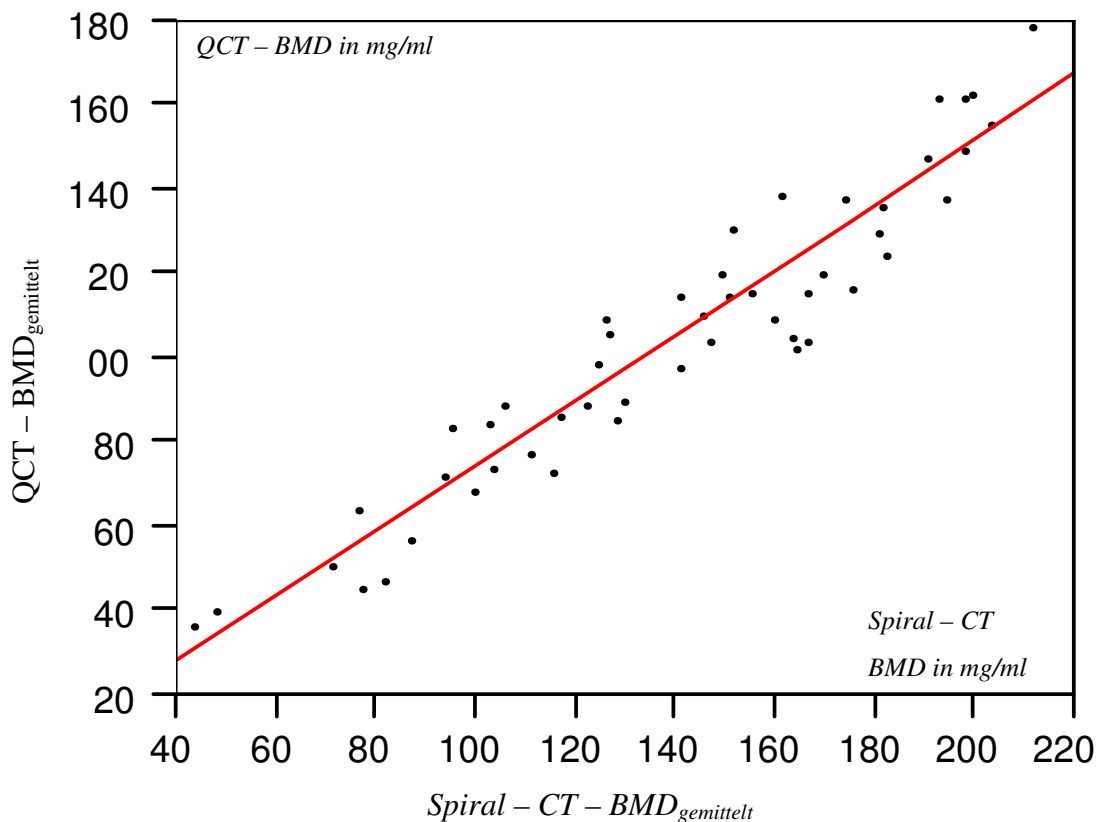


Abbildung 5.2:

Ergebnis Spiral – CT versus QCT

bei gemitteltem BMD – Wert L1 bis L3 für jeden Patienten

Wie bei den Präparaten bestimmten wir über den linearen Zusammenhang eine Geradengleichung als Umrechnungsformel:

$$\text{QCT} - \text{BMD}_{\text{gemittelt}} = 0.77 \times \text{Spiral} - \text{CT} - \text{BMD}_{\text{gemittelt}} - 2.7$$

Unter Einbeziehung aller BMD-Messwerte von L1 bis L3 der 50 Patienten (insgesamt also 150 für jedes Messverfahren) ergaben sich ein Bestimmtheitsmaß von $r^2 = 0,89$ ($p < 0,001$) und die folgende Gleichung für den linearen Zusammenhang zwischen QCT und Spiral-CT BMD-Werten (Abbildung 5.3):

$$\text{QCT-BMD}_{\text{L1-3}} = 0.78 \times \text{Spiral-CT-BMD}_{\text{L1-3}} - 3.3 \text{ mg/ml}$$

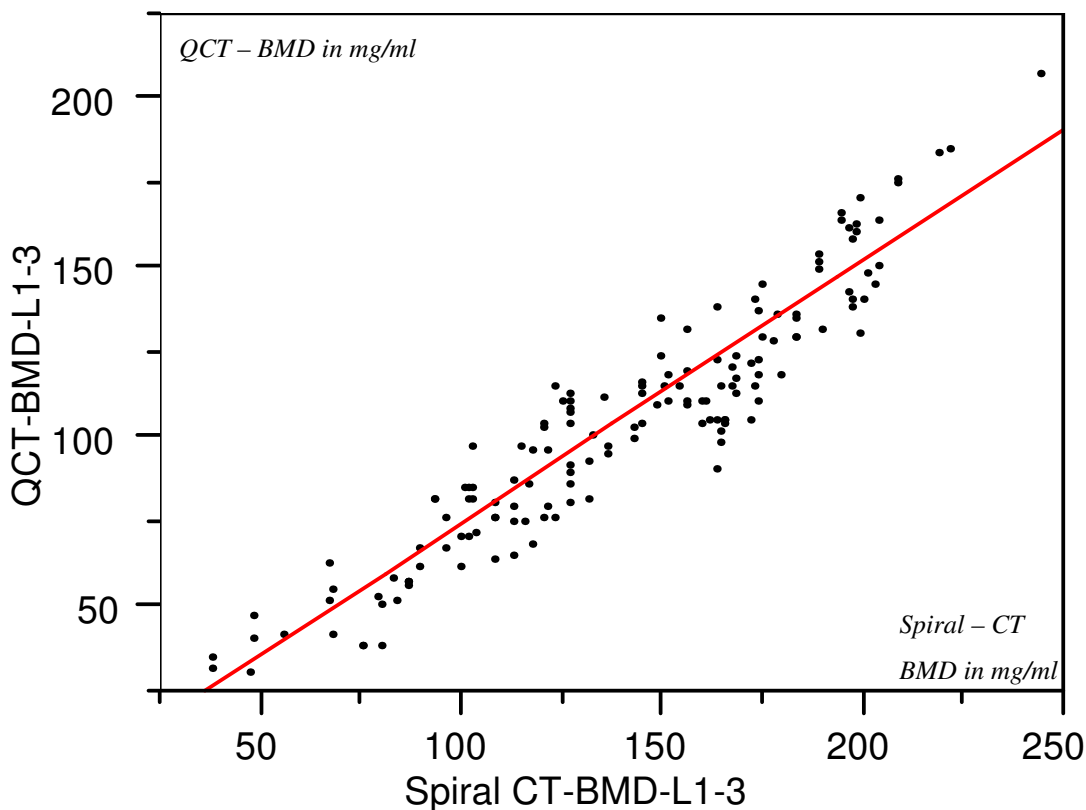


Abbildung 5.3:

Ergebnis Spiral – CT versus QCT

Einbeziehung aller BMD – Werte L1 bis L3 für jeden Patienten

5.2.4. Geschlechtsspezifische Ergebnisse für Mittelwert und Standardabweichung der BMD

Für die Männer ermittelten wir bei Verwendung der QCT eine mittlere BMD von $108,8 \pm 35,1$ mg/ml und bei Verwendung der Spiral-CTs einen mittleren Wert von $128,2 \pm 42,2$ mg/ml.

Bei den weiblichen Patienten ergab sich eine mittlere BMD von $110,0 \pm 34,2$ mg/ml für die QCT-Daten und ein Wert von $151,4 \pm 36,8$ mg/ml für die Spiral-CT-Daten.

Die Unterschiede der BMD-Werte zwischen den beiden Geschlechtern waren nicht signifikant.

5.2.5. BMD-Werte und Bestimmtheitsmaß mit Umrechnungsformel für die einzelnen Lendenwirbel

Der Mittelwert der BMD für den ersten Lendenwirbel L1 betrug $108,7 \pm 37,1$ mg/ml für die QCT-Aufnahmen und $143,3 \pm 44,6$ mg/ml für die Spiral-CT-Aufnahmen bei einem Bestimmtheitsmaß von $r^2 = 0,92$ ($p < 0,001$) und einem linearen Zusammenhang mit der Formel:

$$\text{QCT-BMD}_{L1} = 0.80 \times \text{Spiral-CT-BMD}_{L1} - 5.8 \text{ mg/ml}$$

Für den 2. Lendenwirbel L2 ergab die BMD einen Mittelwert in Höhe von 105.2 ± 35.1 mg/ml bei den QCT-Daten und einen Mittelwert von 137.6 ± 43.7 mg/ml bei den Spiral-CT-Aufnahmen. In diesem Fall bestimmten wir $r^2 = 0,90$ ($p < 0,001$) und folgenden linearen Zusammenhang für die Umrechnung der Werte ineinander:

$$\text{QCT-BMD}_{L2} = 0.73 \times \text{Spiral-CT-BMD}_{L2} - 0.76 \text{ mg/ml}$$

Die am 3. Lendenwirbel entsprechenden BMD-Werte betragen für die QCT 101.2 ± 36.3 mg/ml und für die Spiral-CT 131.1 ± 43.3 mg/ml.

Das Bestimmtheitsmaß ergab sich in diesem Fall mit $r^2 = 0.89$ ($p < 0.001$) und als Geradengleichung ermittelten wir:

$$\text{QCT-BMD}_{L3} = 0.78 \times \text{Spiral-CT-BMD}_{L3} + 0.3 \text{ mg/ml.}$$

5.2.6. Vergleiche zwischen QCT- und Spiral-CT-BMD-Werten

Es zeigte sich sowohl bei den BMD-Werten aus der QCT als auch bei denen aus der Spiral-CT eine Abnahme der Werte von L1 zu L3 hin.

Die Differenz zwischen den QCT-Daten von L1 und L3 war genauso wie die Differenz zwischen den Werten für L2 und L3 statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Entsprechende Ergebnisse ergaben sich für die Spiral-CT-Werte.

Die Werte der kontrastmittel-angereicherten Spiral-CT-Aufnahmen waren im Mittel um 34.7 ± 13.8 mg/ml für L1, 32.4 ± 15.5 mg/ml für L2 und 28.7 ± 15.2 mg/ml für L3 höher als die Werte der ohne Kontrastmittel angefertigten QCT-Aufnahmen.

Unterschiede zwischen den Wirbelkörpern L1 bis L3 bezogen auf den Betrag, um den die Spiral-CT-Werte höher ausfielen, waren, wenn auch relativ gering, doch statistisch signifikant ($p < 0,05$).

5.2.7. Zusammenhang zwischen Alter der Patienten und Erhöhung der Spiral-CT-BMD-Werte

Außerdem ergab sich eine signifikante Korrelation ($p < 0,05$) zwischen dem Betrag der Erhöhung der Dichte-Werte in der Spiral-CT und dem Alter der Patienten:

Das Bestimmtheitsmaß für die erhöhten Spiral-CT-Dichtewerte und das Alter der Patienten war am höchsten bei L1 und am niedrigsten bei L3 ($r^2 = 0,24$ für L1, $r^2 = 0,22$ für L2 und $r^2 = 0,14$ für L3; $p < 0,05$).

5.2.8. Osteoporose und Osteopenie

Bei Verwendung der Grenzen von < 80 mg/ml für Osteoporose und < 120 mg/ml für Osteopenie wie sie von Felsenberg beschrieben wurden [17] hatten 12 (24%) der Patienten unseres Kollektivs Osteoporose und 23 (46%) Osteopenie.

Damit lag bei mehr als die Hälfte dieser relativ jungen Patienten eine pathologische Knochendichte vor.

5.2.9. Osteoporosebedingte Frakturen

Wir fanden osteoporotische Wirbelfrakturen bei 9 (18%) dieser Patienten. Dabei handelte es sich um 7 Frakturen vom Grad 1 und 2 Frakturen vom Grad 2.

Der Mittelwert der BMD betrug bei den Patienten mit Frakturen 111.6 ± 39.1 mg/cm³ und 147.3 ± 43.1 mg/cm³ bei den Patienten ohne Frakturen bei Betrachtung der Spiral-CT-Daten. Die entsprechenden Werte für die QCT ergaben 82.6 ± 30.0 mg/cm³ und 111.7 ± 36.1 mg/cm³ ($p=0.031$).

Hierbei zeigte sich, dass die Patienten mit Frakturen älter waren (60,2 gegenüber 51,9 Jahren). Außerdem war der Zeitraum zwischen der Diagnosestellung Non-Hodgkin-Lymphom und der Beurteilung von BMD und Fraktur etwas länger (31,6 gegenüber 28,0 Monaten), aber die diesbezüglichen Unterschiede waren nicht signifikant ($p>0,05$).

Es wurde außerdem untersucht, ob geschlechtsspezifische Unterschiede in der Gruppe mit und der Gruppe ohne Frakturen existierten. Es ergaben sich jedoch keinerlei Hinweise darauf.

6. Diskussion

Korrelation zwischen Spiral-CT-und QCT-Werten

Bei Analyse der Ergebnisse dieser Arbeit wird deutlich, dass aus konventionellen Spiral-CT-Aufnahmen ermittelte BMD-Messwerte in hohem Maße mit den BMD-Werten aus QCT-Untersuchungen korrelieren.

Dabei ist aber anzumerken, dass sich bei der Auswertung der Spiral-CT-Aufnahmen im Vergleich zur QCT signifikant höhere BMD-Werte ergeben.

Ursache dafür ist das Kontrastmittel, das den Patienten bei abdominellen Spiral-CT-Untersuchungen intravenös verabreicht wird. Dies ist bei den nativ durchgeführten QCT-Untersuchungen nicht der Fall.

Daraus resultieren im Schnitt etwa 30 Prozent höhere BMD-Werte in der Spiral-CT.

Da aber ein linearer Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der QCT-Messungen und den höheren BMD-Werten der Spiral-CT besteht, beinhalten diese Spiral-CT-Werte dennoch eine verwertbare Aussage.

Die höhere BMD lässt sich nach Ermittlung des linearen Zusammenhangs zwischen Spiral-CT- und QCT-BMD über die Gleichung der Regressionsgerade rechnerisch korrigieren und ermöglicht so die Umrechnung von Spiral-CT-BMD-Daten in QCT-BMD-Werte mit einem Bestimmtheitsmaß von

$r^2 = 0,91$.

Ermittlung eines BMD-Wertes aus Spiral-CT-Aufnahmen

Beim QCT-Verfahren handelt es sich um eine hervorragend etablierte Methode zur Knochendichtemessung an der Wirbelsäule; bei Verwendung einer standardisierten Software und durch, für die Knochendichtemessung optimierte technische Parameter lässt sich eine gute Langzeit-Präzision (2 – 4%) erreichen. Ein weiterer Vorteil besteht in der gegenüber anderen Messverfahren verhältnismäßig geringen Strahlenbelastung (60 μ Sv) [77].

Die Parameter bei klinischen Spiral-CT-Untersuchungen sind zwar nicht für Knochendichtemessungen optimiert, enthalten aber dennoch eine Dichteinformation in Hounsfield-Einheiten.

Diese Dichtedaten lassen sich nun, wenn man gleichzeitig einen Osteoporose-Referenzkörper mitscann in mg Hydroxyapatit pro ml Knochen umrechnen.

Auf diese Weise kann auch aus den Dichtedaten die in klinischen Spiral-CT-Aufnahmen enthalten sind ein BMD-Wert bestimmt werden.

Einschränkungen der Methode

Zwei Einschränkungen der Methode sind allerdings zu beachten:

Die unterschiedlichen Aufnahmeprotokolle beider Messverfahren und das bei Spiral-CT-Untersuchungen des Abdomens routinemäßig verabreichte intravenöse Kontrastmittel, das, wie bereits erwähnt, zu erhöhten Dichtewerten führt.

Diese beiden Einschränkungen der Methode wollten wir hinsichtlich ihrer Bedeutung für die ermittelten Messwerte beurteilen. Dabei gingen wir folgendermaßen vor:

Zunächst untersuchten wir an einem in vitro Modell mit Wirbelsäulenpräparaten den Einfluss der unterschiedlichen technischen Parameter.

Anschließend wurden die Messwerte von, mit beiden Verfahren nacheinander gemessenen Patienten verglichen, um zusätzlich in vivo die Auswirkungen des verabreichten Kontrastmittels auf die Messwerte zu untersuchen.

Bisherige Studien zur Thematik

Unsere Messungen an den Wirbelsäulenpräparaten ergaben signifikant höhere Werte für die BMD in der Spiral-CT gegenüber den QCT-Messergebnissen.

Diese Ergebnisse deckten sich mit den Resultaten vorhergehender Studien:

In einer Arbeit von Hopper et. al. [41] wurden die BMD-Werte aus nativen Spiral-CT-Aufnahmen des Abdomens mit BMD-Werten aus Spiral-CT-Untersuchungen bei denen Kontrastmittel verabreicht wurde verglichen. Außerdem wurden die BMD-Werte aus den nativen Spiral-CT-Untersuchungen mit QCT-Werten der Lendenwirbelkörper L1 bis L3 korreliert. Der direkte Vergleich zwischen der BMD aus dem Spiral-CT nach Kontrastmittelgabe und den QCT-Daten, wie er in unserer Arbeit angestellt wurde, fehlt.

Carr et al. [42] ermittelten BMD-Werte aus nativ, mit einem speziellen Protokoll zur Messung des koronaren Calciums angefertigten kardialen CT-Aufnahmen und korrelierten diese mit der BMD aus QCT-Aufnahmen der Lendenwirbelsäule. Zweck war es, die Machbarkeit, Genauigkeit und Präzision einer solchen BMD-Messung im Thoraxbereich anhand der QCT der LWS als Standardmessverfahren für die Knochendichte in der Wirbelsäule zu beurteilen. Die Studie ergab eine hohe Korrelation zwischen den BMD-Werten aus der kardialen CT-Aufnahme und der QCT der Lendenwirbelsäule. Es stellte sich allerdings heraus, dass die Dichtewerte in der Brustwirbelsäule höher sind als in der Lendenwirbelsäule. Dies ist jedoch bereits bekannt [116], was das Ergebnis von Carr et al. erklärt.

Wir beobachteten in unserer Arbeit analog eine Abnahme der BMD-Werte von L1 nach L3, wie es ebenfalls bereits in vorherigen Studien bereits gezeigt wurde [104].

Vergleicht man die Ergebnisse der Arbeit Hoppers mit unseren Resultaten, so zeigt sich: Hopper et al. [41] ermittelten höhere BMD-Werte für die nativen Spiral-T-Aufnahmen im Vergleich zu den QCT-Werten der entsprechenden Lendenwirbelsäulenabschnitte.

Diese Ergebnisse stimmen mit denen unserer Arbeit überein, wobei wir allerdings, wie oben erwähnt, Spiral-CT-Aufnahmen nach Kontrastmittelapplikation zum Vergleich heranzogen:

90.6 mg/ml im QCT gegenüber 98.5 mg/ml im Spiral-CT bei Hopper und
63.6 mg/ml gegenüber 74.4 mg/ml in unserer Arbeit

Außerdem fällt auf, dass die mittlere BMD bei Hoppers Patienten höher ist. Dies ist jedoch angesichts des wesentlich höheren Alters unserer Spender verständlich (Altersdurchschnitt 56,7 Jahre bei Hopper gegenüber 78,2 Jahren bei uns).

Die Korrelation der BMD-Werte aus QCT und nativer Spiral-CT ergab bei Hopper r^2 -Werte zwischen 0,64 und 0,82 bei eigenständiger Betrachtung jedes Wirbelkörpers von L1 bis L3. Bei Untersuchung aller Wirbelkörper zusammen ermittelte Hopper jedoch einen Wert von $r^2 = 0,9$, was sich mit dem Bestimmtheitsmaß, das wir in unserer Studie ermittelten deckt.

Was die in unserer Arbeit eingesetzten Messbereiche innerhalb der Wirbelkörper (ROIs) angeht, ist folgendes anmerken:

Wir verwandten bei unseren Versuchen eine Pacman ROI für die QCT-Aufnahmen und eine ovaläre ROI für die Spiral-CT. Eine Studie von Steiger et al. zum diesem Thema ergab, dass der Einsatz verschiedener ROIs einschließlich Pacman und ovalärer ROI die Höhe der ermittelten BMD-Daten nur unwesentlich beeinflusst [104].

Deshalb ist anzunehmen, dass die in unseren Auswertungen eingesetzten unterschiedlichen ROIs keine besonderen Auswirkungen auf die gemessenen BMD-Werte gehabt haben.

Hopper et al. erstellten die QCT-Aufnahmen nach Kontrastmittelapplikation.

Infolgedessen fallen die Unterschiede zwischen der in der QCT bestimmten und der in der Spiral-CT ermittelten BMD bei Hopper wesentlich niedriger aus als in unserer Arbeit, in der die QCT-Aufnahmen nativ gemacht wurden.

Beim Vergleich der mit Spiral-CT ermittelten BMD-Daten stellten Hopper et al. fest, dass die BMD-Werte aus Aufnahmen nach Kontrastmittelapplikation höher ausfielen als diejenigen aus nativen Aufnahmen (98,5 gegenüber 103,2 mg/ml).

Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

In unserer Studie fielen die Unterschiede zwischen BMD-Daten aus nativen QCT-Aufnahmen auf der einen und aus Kontrastmittel-angereicherten Spiral-CT-Aufnahmen auf der anderen Seite wesentlich höher aus.

Allerdings sind diese Unterschiede mit denen aus Hoppers Studie schwer vergleichbar.

So fehlen in Hoppers Arbeit exakte Angaben zur Höhe der verabreichten Kontrastmittelmengen. Auch ist das Durchschnittsalter unseres Patientenkollektivs niedriger.

Nun könnte man neoplastische Knochenmarksinfiltrationen oder auf die Chemotherapie zurückführbare Veränderungen bei den NHL-Patienten als Ursache für die höher ausgefallenen Unterschiede anführen. Dies ist jedoch wenig wahrscheinlich, zumal wir ausschließlich sich in Remission befindliche Lymphom-Patienten bei deren routinemäßiger Nachsorgekontrolluntersuchung und mindestens 18 Monate nach der letzten Chemotherapie zur Studie zuließen.

Regeln für die Anwendung der Spiral-CT-BMD-Daten zur Osteoporosediagnostik

Orientiert man sich an Felsenbergs Einteilung mit BMD-Absolutwerten zu Osteoporose und Osteopenie, der das materialbezogene Frakturrisiko zugrundeliegt [17], so ergibt sich für unsere Daten bei den QCT-Werten eine mittlere BMD im osteopenischen Bereich (105 mg/ml) wohingegen sie bei den Spiral-CT-Aufnahmen im Normalbereich liegt (139,5 mg/ml). Deshalb dürfen BMD-Werte aus CT-Untersuchungen nach Kontrastmittelapplikation nicht direkt verwendet werden, um die Diagnose Osteoporose zu stellen. Zunächst ist eine Umrechnung dieser Daten in QCT-BMD-Werte erforderlich. Dies ist mit der, in unserer Studie ermittelten Gleichung möglich.

Beurteilung der ermittelten Werte in der Patientenstudie

60 Prozent unseres relativ jungen Patientenkollektivs (Durchschnittsalter 52,7 Jahre) wiesen pathologische BMD-Werte auf und 24 Prozent waren als Osteoporotiker einzustufen.

Aus diesem Grunde nehmen wir an, dass in der onkologischen Therapie dieser Lymphom-Patienten (d.h. der Chemotherapie) eine mögliche Ursache für den Verlust an Knochenmasse zu sehen ist.

Man muß allerdings einräumen, dass auch andere Ursachen wie beispielsweise der ebenfalls Chemotherapie-induzierte Hypogonadismus bei den männlichen Patienten für den Knochenverlust verantwortlich sein könnten.

Interessant ist auch, dass die Männer eine im Vergleich zu den Frauen niedrigere BMD aufweisen, die nicht allein mit den Altersunterschieden erklärt werden kann.

Osteoporotische Frakturen im Patientenkollektiv

18 % der NHL-Patienten wiesen osteoporosebedingte Frakturen der Wirbelsäule auf.

Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei Alter und Geschlecht zwischen den Patienten mit und denjenigen ohne Frakturen.

Jedoch wiesen die BMD-Werten beider Gruppen signifikante Unterschiede auf ($p < 0,05$). Und dies unabhängig davon, ob die BMD mit QCT- oder mit Spiral-CT-Aufnahmen ermittelt wurde.

Folglich sind die aus der Spiral-CT ermittelten BMD-Werte im Vergleich zu QCT-Daten genauso geeignet, Patienten mit und solche ohne Fraktur voneinander zu unterscheiden.

Eine mögliche Einschränkung unserer Studie besteht darin, dass wir nicht die Präzision der mit der Spiral-CT ermittelten BMD-Werte bestimmt haben.

Ziel der Studie war es jedoch, die Durchführbarkeit dieser Methode an einem größeren Patientenkollektiv zu überprüfen.

Einsatzmöglichkeiten der Spiral-CT bei der Osteoporosedagnostik

Derzeit ist das Verfahren nicht zur Langzeitüberwachung der BMD zu empfehlen.

Statt dessen sollte diese Methode dazu verwendet werden, der oft zu anderen Zwecken eingesetzten Spiral-CT zusätzliche, bisher ungenutzte Informationen über die Knochendichte zu entnehmen und damit Patienten mit niedriger BMD zu identifizieren. Die so identifizierten Patienten können dann im Anschluß einer genaueren Diagnostik mittels QCT zugeführt und bei erhöhtem Frakturrisiko behandelt werden.

Zur Beurteilung der BMD wird gegenwärtig häufiger die DXA anstelle der QCT eingesetzt.

An der Wirbelsäule hat die QCT jedoch eine ganze Reihe von Vorteilen gegenüber der DXA:

So liefert die QCT ein überlagerungsfreies Schichtbild in hoher Auflösung. Der ermittelte BMD-Wert ist damit weitaus weniger durch degenerative Veränderungen der Wirbelsäule beeinflusst, als dies bei der standardmäßig a.p., also projektiv durchgeführten DXA-Untersuchung der Fall ist.

Des Weiteren dürfte die QCT besser zur Kontrolle der vor allem die trabekuläre BMD betreffenden Veränderungen während der Menopause geeignet sein, zumal sie eine Differenzierung zwischen kortikalen und spongiösen Veränderungen erlaubt.

Auch lassen sich mit der QCT Patienten mit Frakturen von solchen ohne besser abgrenzen, als dies mit DXA-Verfahren möglich ist [11; 119; 120].

Eine in diesem Zusammenhang kürzlich veröffentlichte Studie an 508 europäischen Patientinnen ergab bedeutend höhere ROC-Werte bei der Abgrenzung von Patienten mit und ohne peripheren Frakturen für die QCT im Vergleich zur DXA an der Lendenwirbelsäule [4]. Für vertebrale Frakturen stellte sich dasselbe heraus.

Anzumerken ist außerdem, dass Spiral-CT-Untersuchungen nicht nur bei Osteoporose in der Postmenopause sondern auch bei einer Vielzahl anderer, ebenfalls mit niedriger Knochendichte einhergehender Situationen, wie beispielsweise nach Organ- oder Knochenmarkstransplantation, Kortikosteroidtherapie oder Chemotherapie im Rahmen einer onkologischen Behandlung [60; 83; 85; 103] aus anderen Gründen als zur Knochendichtemessung durchgeführt werden. Die darin enthaltene Information über die Knochendichte könnte jedoch einen wichtigen ersten Hinweis auf Knochensubstanzverlust als Therapiefolge liefern.

7. Schlußfolgerungen

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die ermittelte Korrelation zwischen BMD-Daten aus Spiral-CT-Aufnahmen und solchen aus QCT-Aufnahmen hochsignifikant ist.

Somit lassen sich durch Einsatz eines, über linearen Zusammenhang ermittelten Umrechnungsfaktors verlässliche BMD-Werte bei routinemäßig vorgenommenen abdominellen Spiral-CT-Untersuchungen bestimmen.

Die aus Spiral-CT-Aufnahmen ermittelten BMD-Werte fallen höher aus als bei der Standard-QCT, insbesondere nach Kontrastmittelapplikation.

Jedoch sind Unterschiede der BMD-Daten zwischen Patienten mit Fraktur und solchen ohne bei beiden Verfahren in gleichem Maße signifikant.

Diese Arbeit wollte den Leser auf eine Möglichkeit der Datenauswertung eines häufig angewendeten radiologischen Instruments, nämlich der abdominellen Spiral-CT aufmerksam machen, die bisher, trotz der wichtigen diagnostischen Informationen, die sie liefern kann, vernachlässigt wurde.

Man sollte sich bewusst machen, dass bei der Bildgebung durch Spiral-CT eine Dichteinformation über den Knochen mitgeliefert wird. Diese Information kann und sollte zur Beurteilung der Osteoporose eingesetzt werden.

8. Quellenverzeichnis

1. Abendschein, W. and Hyatt, G. W., Ultrasonics and selected physical properties of bone. *Clin.Orthop.* 69 (1970) 294 – 301
2. Baran, D. T., McCarthy, C. K., Leahey, D., and Lew, R., Broadband ultrasound attenuation of the calcaneus predicts lumbar and femoral neck density in Caucasian women: a preliminary study. *Osteoporos.Int.* 1 (1991) 110 – 113
3. Bauer D.C., Gluer C.C., and Stone K.L.Genant H.K., Cummings S. R., Quantitative ultrasound and vertebral deformity in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 8 (1993) 353 – 361
4. Bergot, C., Laval-Jeantet, A. M., Hutchinson, K., Dautraix, I., Caulin, F., and Genant, H. K., A comparison of spinal quantitative computed tomography with dual energy X-ray absorptiometry in European women with vertebral and nonvertebral fractures. *Calcif.Tissue Int.* 68 (2001) 74 – 82
5. Cameron, J. R and Sorenson J.A., Measurement of bone mineral in vivo: An improved method. *Science.* 142 (1963) 230 – 232
6. Cameron, J. R., Mazess, R. B., and Sorenson, J. A., Precision and accuracy of bone mineral determination by direct photon absorptiometry. *Invest Radiol.* 3 (1968) 141 – 150
7. Campion, E. W., The oldest old. *N.Engl.J.Med.* 330 (1994) 1819 – 1820
8. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am.J.Med.* 94 (1993) 646 – 650
9. Cummings, S. R., Marcus, R., Palermo, L., Ensrud, K. E., and Genant, H. K., Does estimating volumetric bone density of the femoral neck improve the prediction of hip fracture? A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J.Bone Miner.Res.* 9 (1994) 1429 – 1432
10. Devogelaer J.P., Baudoux C., and Nagant de Deuxchaisnes C., Reproducibility of BMD measurements on the Hologic QDR-2000. In Ring EFJ (ed) Bath conference on osteoporosis and bone mineral measurement. Bath, England, British Institute of Radiology. (1992) 20
11. Duboeuf, F., Jergas, M., Schott, A. M., Wu, C. Y., Gluer, C. C., and Genant, H. K., A comparison of bone densitometry measurements of the central skeleton in postmenopausal women with and without vertebral fracture. *Br.J.Radiol.* 68 (1995) 747 – 753

12. Durand, E. P. and Ruegsegger, P., Cancellous bone structure: analysis of high-resolution CT images with the run-length method. *J.Comput.Assist.Tomogr.* 15 (1991) 133 – 139
13. Durand, E. P. and Ruegsegger, P., High-contrast resolution of CT images for bone structure analysis. *Med.Phys.* 19 (1992) 569 – 573
14. Esses, S. I., Lotz, J. C., and Hayes, W. C., Biomechanical properties of the proximal femur determined in vitro by single-energy quantitative computed tomography. *J.Bone Miner.Res.* 4 (1989) 715 – 722
15. Faulkner, K. G., Cann, C. E., and Hasegawa, B. H., Effect of bone distribution on vertebral strength: assessment with patient-specific nonlinear finite element analysis. *Radiology.* 179 (1991) 669 – 674
16. Faulkner, K. G., McClung, M. R., Coleman, L. J., and Kingston-Sandahl, E., Quantitative ultrasound of the heel: correlation with densitometric measurements at different skeletal sites. *Osteoporos.Int.* 4 (1994) 42 – 47
17. Felsenberg, D. and Gowin, W., [Bone densitometry by dual energy methods]. *Radiologe.* 39 (1999) 186 – 193
18. Felsenberg, D., Gowin, W., Diessel, E., Armbrust, S., and Mews, J., Recent developments in DXA. Quality of new DXA/MXA-devices for densitometry and morphometry. *Eur.J.Radiol.* 20 (1995) 179 – 184
19. Feltrin, G. P., Nardin, M., Marangon, A., Khadivi, Y., Calderone, M., and De Conti, G., Quantitative ultrasound at the hand phalanges: comparison with quantitative computed tomography of the lumbar spine in postmenopausal women. *Eur.Radiol.* 10 (2000) 826 – 831
20. Fitzgerald, J. F., Fagan, L. F., Tierney, W. M., and Dittus, R. S., Changing patterns of hip fracture care before and after implementation of the prospective payment system. *JAMA.* 258 (1987) 218 – 221
21. Foldes, A. J., Rimon, A., Keinan, D. D., and Popovtzer, M. M., Quantitative ultrasound of the tibia: a novel approach for assessment of bone status. *Bone.* 17 (1995) 363 – 367
22. Fujii, Y., Goto, B., Takahashi, K., and Fujita, T., Ultrasound transmission as a sensitive indicator of bone change in Japanese women in the perimenopausal period. *Bone Miner.* 25 (1994) 93 – 101
23. Gardsell, P., Johnell, O., Nilsson, B. E., and Gullberg, B., Predicting various fragility fractures in women by forearm bone densitometry: a follow-up study. *Calcif.Tissue Int.* 52 (1993) 348 – 353
24. Genant H.K. and Majumdar S., Advanced assessment of osteoporosis using magnetic resonance. In: Christiansen C., Riis B.J.(eds) 4th international symposium on osteoporosis. Aalborg ApS Denmark. (1993) 19 – 23

25. Genant, H. K., Block, J. E., Steiger, P., Glueer, C. C., Ettinger, B., and Harris, S. T., Appropriate use of bone densitometry. *Radiology*. 170 (1989) 817 – 822
26. Genant, H. K., Cann, C. E., Ettinger, B., and Gordan, G. S., Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa: a sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. *Ann.Intern.Med.* 97 (1982) 699 – 705
27. Genant, H. K., Faulkner, K. G., Gluer, C. C., and Engelke, K., Bone densitometry: current assessment. *Osteoporos.Int.* 3 Suppl 1 (1993) 91 – 97
28. Genant, H. K., Grampp, S., Gluer, C. C., Faulkner, K. G., Jergas, M., Engelke, K., Hagiwara, S., and Van Kuijk, C., Universal standardization for dual x-ray absorptiometry: patient and phantom cross-calibration results. *J.Bone Miner.Res.* 9 (1994) 1503 – 1514
29. Genant, H. K., Wu, C. Y., Van Kuijk, C., and Nevitt, M. C., Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J.Bone Miner.Res.* 8 (1993) 1137 – 1148
30. Gluer, C. C. and Genant, H. K., Impact of marrow fat on accuracy of quantitative CT. *J.Comput.Assist.Tomogr.* 13 (1989) 1023 – 1035
31. Gluer, C. C., Jergas, M., and Hans, D., Peripheral measurement techniques for the assessment of osteoporosis. *Semin.Nucl.Med.* 27 (1997) 229 – 247
32. Gluer, C. C., Steiger, P., Selvidge, R., Elliesen-Kliefoth, K., Hayashi, C., and Genant, H. K., Comparative assessment of dual-photon absorptiometry and dual-energy radiography. *Radiology*. 174 (1990) 223 – 228
33. Gluer, C. C., Vahlensieck, M., Faulkner, K. G., Engelke, K., Black, D., and Genant, H. K., Site-matched calcaneal measurements of broad-band ultrasound attenuation and single X-ray absorptiometry: do they measure different skeletal properties? *J.Bone Miner.Res.* 7 (1992) 1071 – 1079
34. Gluer, C. C., Wu, C. Y., and Genant, H. K., Broadband ultrasound attenuation signals depend on trabecular orientation: an in vitro study. *Osteoporos.Int.* 3 (1993) 185 – 191
35. Gnudi, S., Malavolta, N., Ripamonti, C., and Caudarella, R., Ultrasound in the evaluation of osteoporosis: a comparison with bone mineral density at distal radius. *Br.J.Radiol.* 68 (1995) 476 – 480
36. Goodsitt, M. M., Rosenthal, D. I., Reinus, W. R., and Coumas, J., Two postprocessing CT techniques for determining the composition of trabecular bone. *Invest Radiol.* 22 (1987) 209 – 215
37. Greenfield, M. A., Current status of physical measurements of the skeleton. *Med.Phys.* 19 (1992) 1349 – 1357
38. Gustafsson, L., Jacobson, B., and Kusoffsky, L., X ray spectrophotometry for bone-mineral determinations. *Med.Biol.Eng.* 12 (1974) 113 – 119

39. Hanson J., Analysis of ^{153}Gd $^{125}\text{I}/^{241}\text{Am}$ sources. RB Mazess (Ed): International Conference on Bone Mineral Measurement. Chicago, US Department of Health, Education and Welfare. (1973) 73
40. Hayes, W. C., Piazza, S. J., and Zysset, P. K., Biomechanics of fracture risk prediction of the hip and spine by quantitative computed tomography. *Radiol.Clin.North Am.* 29 (1991) 1 – 18
41. Hopper, K. D., Wang, M. P., and Kunselman, A. R., The use of clinical CT for baseline bone density assessment. *J.Comput.Assist.Tomogr.* 24 (2000) 896 – 899
42. J.J.Carr, R.Shi, L.Lenchik, C.Langefeld, L.Lange, and D.W.Bowden, Validation of Quantitative Computed Tomography for Measurement of Bone Mineral Density in the Thoracic Spine during a Cardiac Gates Protocol for Coronary Vascular Calcium. *Radiology.* 221 (P) (2001) 380
43. Jergas M., San Valentin R. and Black D., Radiogrammetry of the metacarpal predicts future hip fractures. *J Bone Miner Res.* 10 (Suppl 1) (1995) 371 – 375
44. Jergas, M., Breitsenseher, M., Gluer, C. C., Black, D., Lang, P., Grampp, S., Engelke, K., and Genant, H. K., Which vertebrae should be assessed using lateral dual-energy X-ray absorptiometry of the lumbar spine. *Osteoporos.Int.* 5 (1995) 196 – 204
45. Jergas, M. and Genant, H. K., Lateral dual X-ray absorptiometry of the lumbar spine: current status. *Bone.* 20 (1997) 311 – 314
46. Jergas, M., Uffmann, M., Muller, P., and Koster, O., [Ultrasound velocity measurement in the diagnosis of postmenopausal osteoporosis]. *Rofo Fortschr.Geb.Rontgenstr.Neuen Bildgeb.Verfahr.* 158 (1993) 207 – 213
47. Johnell, O., Gullberg, B., Allander, E., and Kanis, J. A., The apparent incidence of hip fracture in Europe: a study of national register sources. MEDOS Study Group. *Osteoporos.Int.* 2 (1992) 298 – 302
48. Kalla, A. A., Wyk Kotze, T. J., and Meyers, O. L., Metacarpal bone mass in systemic lupus erythematosus. *Clin.Rheumatol.* 11 (1992) 475 – 482
49. Kanis, J. A., Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos.Int.* 4 (1994) 368 – 381
50. Kanis, J. A., Devogelaer, J. P., and Gennari, C., Practical guide for the use of bone mineral measurements in the assessment of treatment of osteoporosis: a position paper of the European foundation for osteoporosis and bone disease. The Scientific Advisory Board and the Board of National Societies. *Osteoporos.Int.* 6 (1996) 256 – 261
51. Kaufman, J. J. and Einhorn, T. A., Ultrasound assessment of bone. *J.Bone Miner.Res.* 8 (1993) 517 – 525

52. Kuhn, J. L., Goldstein, S. A., Feldkamp, L. A., Goulet, R. W., and Jesion, G., Evaluation of a microcomputed tomography system to study trabecular bone structure. *J.Orthop.Res.* 8 (1990) 833 – 842
53. Lai, K. C., Goodsitt, M. M., Murano, R., and Chesnut, C. H., III, A comparison of two dual-energy X-ray absorptiometry systems for spinal bone mineral measurement. *Calcif.Tissue Int.* 50 (1992) 203 – 208
54. Lang, T., Takada, M., Gee, R., Wu, C., Li, J., Hayashi-Clark, C., Schoen, S., March, V., and Genant, H. K., A preliminary evaluation of the lunar expert-XL for bone densitometry and vertebral morphometry. *J.Bone Miner.Res.* 12 (1997) 136 – 143
55. Langton, C. M., Palmer, S. B., and Porter, R. W., The measurement of broadband ultrasonic attenuation in cancellous bone. *Eng Med.* 13 (1984) 89 – 91
56. Laval-Jeantet, A. M., Roger, B., Bouysee, S., Bergot, C., and Mazess, R. B., Influence of vertebral fat content on quantitative CT density. *Radiology.* 159 (1986) 463 – 466
57. Lees, B. and Stevenson, J. C., An evaluation of dual-energy X-ray absorptiometry and comparison with dual-photon absorptiometry. *Osteoporos.Int.* 2 (1992) 146 – 152
58. Lees, B. and Stevenson, J. C., Preliminary evaluation of a new ultrasound bone densitometer. *Calcif.Tissue Int.* 53 (1993) 149 – 152
59. Leidig-Bruckner, G., Minne, H. W., Schlaich, C., Wagner, G., Scheidt-Nave, C., Bruckner, T., Gebest, H. J., and Ziegler, R., Clinical grading of spinal osteoporosis: quality of life components and spinal deformity in women with chronic low back pain and women with vertebral osteoporosis. *J.Bone Miner.Res.* 12 (1997) 663 – 675
60. Link, T. M., Lotter, A., Beyer, F., Christiansen, S., Newitt, D., Lu, Y., Schmid, C., and Majumdar, S., Changes in calcaneal trabecular bone structure after heart transplantation: an MR imaging study. *Radiology.* 217 (2000) 855 – 862
61. Lum, C. K., Wang, M. C., Moore, E., Wilson, D. M., Marcus, R., and Bachrach, L. K., A comparison of calcaneus ultrasound and dual X-ray absorptiometry in healthy North American youths and young adults. *J.Clin.Densitom.* 2 (1999) 403 – 411
62. Majumdar S. and Genant H.K., Gies A. A. Jergas M. Guglielmi G. Grampp S, High resolution MR imaging and image analysis technique applied to the study of trabecular bone and osteoporosis. *Radiology.* 189 (1993) 250 – 258
63. Majumdar, S., Thomasson, D., Shimakawa, A., and Genant, H. K., Quantitation of the susceptibility difference between trabecular bone and bone marrow: experimental studies. *Magn Reson.Med.* 22 (1991) 111 – 127
64. Massie, A., Reid, D. M., and Porter, R. W., Screening for osteoporosis: comparison between dual energy X-ray absorptiometry and broadband ultrasound

- attenuation in 1000 perimenopausal women. *Osteoporos.Int.* 3 (1993) 107 – 110
65. Mazess, R., Chesnut, C. H., III, McClung, M., and Genant, H., Enhanced precision with dual-energy X-ray absorptiometry. *Calcif.Tissue Int.* 51 (1992) 14 – 17
66. Mazess, R. B., Gifford, C. A., Bisek, J. P., Barden, H. S., and Hanson, J. A., DEXA measurement of spine density in the lateral projection. I: Methodology. *Calcif.Tissue Int.* 49 (1991) 235 – 239
67. Mazess, R. B., Peppler, W. W., and Gibbons, M., Total body composition by dual-photon (¹⁵³Gd) absorptiometry. *Am.J.Clin.Nutr.* 40 (1984) 834 – 839
68. McCartney, R. N. and Jeffcott, L. B., Combined 2.25 MHz ultrasound velocity and bone mineral density measurements in the equine metacarpus and their in vivo applications. *Med.Biol.Eng Comput.* 25 (1987) 620 – 626
69. McClean, B. A., Overton, T. R., Hangartner, T. N., and Rathee, S., A special purpose x-ray fan-beam CT scanner for trabecular bone density measurement in the appendicular skeleton. *Phys.Med.Biol.* 35 (1990) 11 – 19
70. Mosekilde, L., Bentzen, S. M., Ortoft, G., and Jorgensen, J., The predictive value of quantitative computed tomography for vertebral body compressive strength and ash density. *Bone.* 10 (1989) 465 – 470
71. Need A.G. and Nordin B.E.C: Which bone to measure? *Osteoporos.Int.* 1 (1990) 3 – 6
72. Pacifici, R., Rupich, R., Griffin, M., Chines, A., Susman, N., and Avioli, L. V., Dual energy radiography versus quantitative computer tomography for the diagnosis of osteoporosis. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 70 (1990) 705 – 710
73. Pacifici, R., Susman, N., Carr, P. L., Birge, S. J., and Avioli, L. V., Single and dual energy tomographic analysis of spinal trabecular bone: a comparative study in normal and osteoporotic women. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 64 (1987) 209 – 214
74. Pfeilschifter, J. and Diel, I. J., Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management. *J.Clin.Oncol.* 18 (2000) 1570 – 1593
75. Phillips, S., Fox, N., Jacobs, J., and Wright, W. E., The direct medical costs of osteoporosis for American women aged 45 and older, 1986. *Bone.* 9 (1988) 271 – 279
76. Pocock, N. A., Sambrook, P. N., Nguyen, T., Kelly, P., Freund, J., and Eisman, J. A., Assessment of spinal and femoral bone density by dual X-ray absorptiometry: comparison of lunar and hologic instruments. *J.Bone Miner.Res.* 7 (1992) 1081 – 1084
77. Prevrhal, S. and Genant, H. K., [Quantitative computer tomography]. *Radiologe.* 39 (1999) 194 – 202

78. Ray, W. A., Griffin, M. R., and Baugh, D. K., Mortality following hip fracture before and after implementation of the prospective payment system. *Arch.Intern.Med.* 150 (1990) 2109 – 2114
79. Rea, J. A., Chen, M. B., Li, J., Blake, G. M., Steiger, P., Genant, H. K., and Fogelman, I., Morphometric X-ray absorptiometry and morphometric radiography of the spine: a comparison of prevalent vertebral deformity identification. *J.Bone Miner.Res.* 15 (2000) 564 – 574
80. Reid, I. R., Evans, M. C., and Stapleton, J., Lateral spine densitometry is a more sensitive indicator of glucocorticoid-induced bone loss. *J.Bone Miner.Res.* 7 (1992) 1221 – 1225
81. Reinbold, W. D., Adler, C. P., Kalender, W. A., and Lente, R., Accuracy of vertebral mineral determination by dual-energy quantitative computed tomography. *Skeletal Radiol.* 20 (1991) 25 – 29
82. Reinbold, W. D., Genant, H. K., Reiser, U. J., Harris, S. T., and Ettinger, B., Bone mineral content in early-postmenopausal and postmenopausal osteoporotic women: comparison of measurement methods. *Radiology.* 160 (1986) 469 – 478
83. Rich, G. M., Mudge, G. H., Laffel, G. L., and LeBoff, M. S., Cyclosporine A and prednisone-associated osteoporosis in heart transplant recipients. *J.Heart Lung Transplant.* 11 (1992) 950 – 958
84. Riggs, B. L., Wahner, H. W., Dunn, W. L., Mazess, R. B., Offord, K. P., and Melton, L. J., III, Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging: relationship to spinal osteoporosis. *J.Clin.Invest.* 67 (1981) 328 – 335
85. Rodino, M. A. and Shane, E., Osteoporosis after organ transplantation. *Am.J.Med.* 104 (1998) 459 – 469
86. Rosenthal, H., Thulborn, K. R., Rosenthal, D. I., Kim, S. H., and Rosen, B. R., Magnetic susceptibility effects of trabecular bone on magnetic resonance imaging of bone marrow. *Invest Radiol.* 25 (1990) 173 – 178
87. Rosenthal, L., Caminis, J., and Tenenhouse, A., Correlation of ultrasound velocity in the tibial cortex, calcaneal ultrasonography, and bone mineral densitometry of the spine and femur. *Calcif.Tissue Int.* 58 (1996) 415 – 418
88. Rosenthal, L., Tenenhouse, A., and Caminis, J., A correlative study of ultrasound calcaneal and dual-energy X-ray absorptiometry bone measurements of the lumbar spine and femur in 1000 women. *Eur.J.Nucl.Med.* 22 (1995) 402 – 406
89. Ross, P., Huang, C., Davis, J., Imose, K., Yates, J., Vogel, J., and Wasnich, R., Predicting vertebral deformity using bone densitometry at various skeletal sites and calcaneus ultrasound. *Bone.* 16 (1995) 325 – 332

90. Ross, P. D., Genant, H. K., Davis, J. W., Miller, P. D., and Wasnich, R. D., Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among non-black, osteoporotic women. *Osteoporos.Int.* 3 (1993) 120 – 126
91. Rossman, P., Zagzebski, J., Mesina, C., Sorenson, J., and Mazess, R., Comparison of speed of sound and ultrasound attenuation in the os calcis to bone density of the radius, femur and lumbar spine. *Clin.Phys.Physiol Meas.* 10 (1989) 353 – 360
92. Ruegsegger, P., Durand, E., and Dambacher, M. A., Localization of regional forearm bone loss from high resolution computed tomographic images. *Osteoporos.Int.* 1 (1991) 76 – 80
93. Ruegsegger, P., Durand, E. P., and Dambacher, M. A., Differential effects of aging and disease on trabecular and compact bone density of the radius. *Bone.* 12 (1991) 99 – 105
94. Ruegsegger, P., Elsasser, U., Anliker, M., Gnehm, H., Kind, H., and Prader, A., Quantification of bone mineralization using computed tomography. *Radiology.* 121 (1976) 93 – 97
95. Rupich, R., Pacifici, R., Griffin, M., Vered, I., Susman, N., and Avioli, L. V., Lateral dual energy radiography: a new method for measuring vertebral bone density: a preliminary study. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 70 (1990) 1768 – 1770
96. Salamone, L. M., Krall, E. A., Harris, S., and Dawson-Hughes, B., Comparison of broadband ultrasound attenuation to single X-ray absorptiometry measurements at the calcaneus in postmenopausal women. *Calcif.Tissue Int.* 54 (1994) 87 – 90
97. Sartoris, D. J. and Resnick, D., Dual-energy radiographic absorptiometry for bone densitometry: current status and perspective. *AJR Am.J.Roentgenol.* 152 (1989) 241 – 246
98. Schneider, P., Borner, W., Mazess, R. B., and Barden, H., The relationship of peripheral to axial bone density. *Bone Miner.* 4 (1988) 279 – 287
99. Slemenda, C. W. and Johnston, C. C., Jr., Bone mass measurement: which site to measure? *Am.J.Med.* 84 (1988) 643 – 645
100. Slosman, D. O., Rizzoli R., Donath A., and Bonjour J.P., Vertebral bone density of lumbar vertebral body determined in supine and lateral decubitus. Study of precision and sensitivity. *J Bone Miner Res.* 7 (1992) 192 – 199
101. Slosman, D. O., Rizzoli, R., Buchs, B., Piana, F., Donath, A., and Bonjour, J. P., Comparative study of the performances of X-ray and gadolinium 153 bone densitometers at the level of the spine, femoral neck and femoral shaft. *Eur.J.Nucl.Med.* 17 (1990) 3 – 9
102. Slosman, D. O., Rizzoli, R., Donath, A., and Bonjour, J. P., Vertebral bone mineral density measured laterally by dual-energy X-ray absorptiometry. *Osteoporos.Int.* 1 (1990) 23 – 29

103. Smith, M. R., McGovern, F. J., Fallon, M. A., Schoenfeld, D., Kantoff, P. W., and Finkelstein, J. S., Low bone mineral density in hormone-naive men with prostate carcinoma. *Cancer*. 91 (2001) 2238 – 2245
104. Steiger, P., Block, J. E., Steiger, S., Heuck, A. F., Friedlander, A., Ettinger, B., Harris, S. T., Gluer, C. C., and Genant, H. K., Spinal bone mineral density measured with quantitative CT: effect of region of interest, vertebral level, and technique. *Radiology*. 175 (1990) 537 – 543
105. Steiger, P., Cummings, S. R., Genant, H. K., and Weiss, H., Morphometric X-ray absorptiometry of the spine: correlation in vivo with morphometric radiography. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Osteoporos.Int.* 4 (1994) 238 – 244
106. Tavakoli, M. B. and Evans, J. A., Dependence of the velocity and attenuation of ultrasound in bone on the mineral content. *Phys.Med.Biol.* 36 (1991) 1529 – 1537
107. Truscott, J. G., Simpson, M., Stewart, S. P., Milner, R., Westmacott, C. F., Oldroyd, B., Evans, J. A., Horsman, A., Langston, C. M., and Smith, M. A., Bone ultrasonic attenuation in women: reproducibility, normal variation and comparison with photon absorptiometry. *Clin.Phys.Physiol Meas.* 13 (1992) 29 – 36
108. Turner, C. H. and Eich, M., Ultrasonic velocity as a predictor of strength in bovine cancellous bone. *Calcif.Tissue Int.* 49 (1991) 116 – 119
109. Uebelhart, D., Duboeuf, F., Meunier, P. J., and Delmas, P. D., Lateral dual-photon absorptiometry: a new technique to measure the bone mineral density at the lumbar spine. *J.Bone Miner.Res.* 5 (1990) 525 – 531
110. US Office of Technology Assessment, Hip Fracture Outcome in People Age 50 and Over. Background paper. Washington, DC, US Government Printing Office. (1994)
111. Van Kuijk, C., Grashuis, J. L., Steenbeek, J. C., Schutte, H. E., and Trouerbach, W. T., Evaluation of postprocessing dual-energy methods in quantitative computed tomography. Part 2. Practical aspects. *Invest Radiol.* 25 (1990) 882 – 889
112. Vogel, J. M. and Anderson, J. T., Rectilinear transmission scanning of irregular bones for quantification of mineral content. *J.Nucl.Med.* 13 (1972) 13 – 18
113. Wapniarz, M., Lehmann, R., Banik, N., Radwan, M., Klein, K., and Allolio, B., Apparent velocity of ultrasound (AVU) at the patella in comparison to bone mineral density at the lumbar spine in normal males and females. *Bone Miner.* 23 (1993) 243 – 252
114. Waud, C. E., Lew, R., and Baran, D. T., The relationship between ultrasound and densitometric measurements of bone mass at the calcaneus in women. *Calcif.Tissue Int.* 51 (1992) 415 – 418

115. Wehrli, F. W., Ford, J. C., Attie, M., Kressel, H. Y., and Kaplan, F. S., Trabecular structure: preliminary application of MR interferometry. *Radiology*. 179 (1991) 615 – 621
116. Weishaupt, D., Schweitzer, M. E., DiCuccio, M. N., and Whitley, P. E., Relationships of cervical, thoracic, and lumbar bone mineral density by quantitative CT. *J.Comput.Assist.Tomogr.* 25 (2001) 146 – 150
117. World Health Organisation, Assessment of Fracture Risk and Its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. (1994)
118. Yates, A. J., Ross, P. D., Lydick, E., and Epstein, R. S., Radiographic absorptiometry in the diagnosis of osteoporosis. *Am.J.Med.* 98 (1995) 41S – 47S
119. Yu, W., Gluer, C. C., Fuerst, T., Grampp, S., Li, J., Lu, Y., and Genant, H. K., Influence of degenerative joint disease on spinal bone mineral measurements in postmenopausal women. *Calcif.Tissue Int.* 57 (1995) 169 – 174
120. Yu, W., Gluer, C. C., Grampp, S., Jergas, M., Fuerst, T., Wu, C. Y., Lu, Y., Fan, B., and Genant, H. K., Spinal bone mineral assessment in postmenopausal women: a comparison between dual X-ray absorptiometry and quantitative computed tomography. *Osteoporos.Int.* 5 (1995) 433 – 439
121. Zagzebski, J. A., Rossman, P. J., Mesina, C., Mazess, R. B., and Madsen, E. L., Ultrasound transmission measurements through the os calcis. *Calcif.Tissue Int.* 49 (1991) 107 – 111

Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Thomas M. Link für seine hervorragende Betreuung und Unterstützung bei meiner Arbeit bedanken. Wann immer Probleme oder offene Fragen auftauchten, war mir mit Rat und Tat persönlich behilflich.

Zudem bin ich meinen Eltern, insbesondere meinem Vater zu Dank verpflichtet für die Korrektur der Arbeit.

Auch bei allen MTAs, die für die Studie erforderliche Aufnahmen und Messungen an den Patienten vorgenommen haben möchte ich mich ganz herzlich bedanken.

Schließlich danke ich auch meinen Geschwistern, Freunden und allen anderen, die ich hier nicht namentlich erwähnt habe.

