

# Technische Universität München

Klinikum rechts der Isar

Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer)

## Quantitative Osteoporose-Bildgebung an der Wirbelsäule: Reproduzierbarkeit von Knochenstrukturparameter und altersbedingte Veränderungen des Knochenmarkfettgehalts

Alexander Rohrmeier

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Thomas Baum

2. apl. Prof. Dr. Jan Stefan Kirschke

Die Dissertation wurde am 05.07.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.12.2019 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis:

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>5</b>
<b>2. Zielsetzung</b> .....	<b>7</b>
2.1 MRT- Studienteil .....	7
2.2 CT- Studienteil .....	7
<b>3. Hintergrund</b> .....	<b>8</b>
3.1 Quantitative MRT-Bildgebung .....	8
3.2 Quantitative CT-Bildgebung .....	5
<b>4. Material und Methoden</b> .....	<b>7</b>
<b>4.1. Probanden/Patienten</b> .....	<b>7</b>
<b>4.1.1 MRT</b> .....	<b>7</b>
4.1.2 CT .....	7
<b>4.2 Bildgebungstechnik</b> .....	<b>8</b>
4.2.1 MRT .....	8
4.2.2 CT .....	9
<b>4.3 Segmentierung</b> .....	<b>9</b>
4.3.1 MRT .....	9
4.3.2 CT .....	11
<b>4.4 Bildnachverarbeitung</b> .....	<b>14</b>
4.4.1 MRT .....	14
4.4.2 CT .....	14
<b>4.5 Statistik</b> .....	<b>15</b>
4.5.1 MRT .....	15
4.5.2 CT .....	15
<b>5. Ergebnisse</b> .....	<b>16</b>
5.1. MRT .....	16
5.2 CT .....	21
<b>6. Diskussion</b> .....	<b>31</b>
6.1 MRT .....	31
6.2 CT .....	33
6.3 Ausblick .....	35
<b>7. Schlussfolgerungen</b> .....	<b>36</b>
<b>8. Zusammenfassung/Abstracts</b> .....	<b>37</b>
8.1 Deutsch .....	37

---

8.2 English .....	39
<b>9. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>42</b>
<b>10. Anhang .....</b>	<b>49</b>
10.1 Abbildungsverzeichnis .....	49
10.2 Tabellenverzeichnis .....	49
10.3 Danksagung .....	50
10.4 Publikationen/Konferenzvorträge .....	50

---

Abkürzungen:

BMD	bone mineral density/Knochenmineraldichte
BMI	body mass index
BV / TV	bone volume / total volume ; Knochenvolumenfraktion
CT	Computertomografie
DXA	dual-energy-X-ray-absorptiometry / Zwei-Energien Röntgen-Absorptiometrie
FOV	field of view/Untersuchungsfeld
FRAX	fracture risk assessment tool
GLCM	gray level co-occurrence matrix
hr-pQCT	high resolution-peripheral quantitative CT
MDCT	Multidetektorcomputertomografie
MITK	medical imaging interaction toolkit
MRS	Magnetresonanz-Spektroskopie
MRT	Magnetresonanztomografie
PACS	picture archiving and communication system
PDFF	proton density fat fraction
RBF	radiale Basisfunktionen
SVM	support vector machine
TbN	trabecular number/Trabekelanzahl
TbSp	trabecular separation/Trabekelabstand
TbTh	trabecular thickness/ Trabekeldicke
TE	time of echo/Echozeit
TR	time of repetition/Repetitionszeit
T-Score	T-Wert
$\mu$ CT	Mikro-Computertomografie
WHO	world health organisation/Weltgesundheitsorganisation

## 1.Einleitung

Osteoporose ist eine systemische, metabolische Skeletterkrankung, die durch eine unzureichende Knochenfestigkeit charakterisiert ist, welche zu einem erhöhten Frakturrisiko prädisponiert. Die Knochenfestigkeit ist abhängig von der Knochendichte und der Knochenqualität. Die Knochenqualität wird u.a. durch die trabekuläre und kortikale Knochenarchitektur, den Stoffwechselumsatz, Mikroschäden z.B. durch Mikrofrakturen und die Knochenmineralisation bestimmt [1].

Ätiologisch wird die Osteoporose in die primäre (ca. 95 %) und sekundäre Form (ca. 5 %) eingeteilt. Die primäre Form wird weiter in die Typ -1-Osteoporose (auch postmenopausale Osteoporose) und die Typ-2- Osteoporose (auch senile Osteoporose) unterteilt. Die postmenopausale Osteoporose tritt vor allem am trabekulären Knochen bei Frauen ab dem 50. Lebensjahr in Erscheinung. Ursächlich ist vor allem der konsekutive Östrogenmangel. Die senile Osteoporose manifestiert sich auch an der Knochenkompakta und betrifft Frauen und Männer ca. im Verhältnis 2:1. Es treten neben Wirbelkörperfrakturen auch die typischen Extremitätenfrakturen (wie am Schenkelhals, Radius und Humerus) auf. Als allgemeine Ursachen gelten neben dem Alterungsprozess, ein Bewegungsmangel und ein Mangel an Calcium und Vitamin D. Die sekundäre Osteoporose kann z.B. medikamentös verursacht sein (wie z.B. durch Kortison, Heparin, Antikonvulsiva), endokrin (u.a. durch Hypogonadismus, Hyperparathyreoidismus) oder durch Malabsorptionssyndrome von Calcium und Vitamin D, z.B. bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

Eine 2018 erschienene Arbeit von Puth et al. schätzt die Gesamtprävalenz der Osteoporose der über 50- Jährigen in Deutschland auf ca. 8,7 Prozent (Männer ca. 4,7 Prozent, Frauen ca. 12,2 Prozent), wobei die Prävalenz bei Frauen mit zunehmendem Alter substanziell ansteigt. Es zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit der Osteoporose von Alter, Geschlecht, BMI und Alkoholkonsum. Daneben wiesen Erwachsene mit Osteoporose ein zweifach erhöhtes komorbiditätsbedingtes Auftreten von Arthrose, Arthritis, chronischem Lumbalsyndrom, chronischer Herzinsuffizienz und Depression auf [2].

In Studien konnte gezeigt werden, dass osteoporotische Wirbelkörper- und Hüftfrakturen mit einer reduzierten Lebensqualität assoziiert sind [3][4].

Desweiteren ergab sich eine Assoziation der Wirbelkörper- und Hüftfrakturen mit einer erhöhten Mortalität [5][6][7].

Hernlund et al. errechneten die Inzidenz der osteoporotischen Frakturen und deren Behandlungskosten für das Jahr 2010 in der Europäischen Union. Schätzungsweise 22 Millionen Frauen und 5,5 Millionen Männer leiden unter Osteoporose. Es traten 3,5 Millionen neue osteoporotisch bedingte Frakturen auf, davon 610.000 Hüftfrakturen, 520.000 Wirbelkörperfrakturen, 560.000 distale Unterarmfrakturen und 1,8 Millionen andere Frakturtypen (8).

Die ökonomische Belastung der Osteoporose-assoziierten Behandlungskosten in der Europäischen Union beträgt ca. 37 Milliarden Euro, davon ca. 66% für neu aufgetretene Frakturbehandlung, ca. 29% für Langzeitfrakturbehandlung und ca. 5% für pharmakologische Prävention. Prognostisch wird ein Anstieg um 25% der Kosten für das Jahr 2025 erwartet [8].

Nach den Richtlinien der WHO (Weltgesundheitsorganisation) von 1994 wird die Diagnose Osteoporose nach der Knochenmineraldichte definiert („bone mineral density“; BMD), bestimmt durch eine Zwei-Energien-Röntgen-Absorptiometrie („dual-energy-X-ray-absorptiometry“; DXA) an Wirbelsäule, proximaler Femur oder distaler Radius. Eine Osteoporose liegt vor, wenn die BMD  $>2,5$  Standardabweichungen unter der einer jungen, gesunden Referenzpopulation liegt (T-Score  $< -2,5$ ). Entsprechend wurde die Osteopenie 1-2,5 Standardabweichungen unterhalb der jungen, gesunden Referenzpopulation definiert (T-Score -1 bis -2,5) [9].

Jedoch gibt es Hinweise, dass sich T-Scores und BMD- Werte von Patienten mit und ohne osteoporotischer Fraktur überlappen. Zudem gibt es Studien, die zeigen, dass z.B. nur ca. 44% der osteoporotischen Frakturen bei Frauen bei einem T-Score  $< -2,5$  auftreten [10].

2010 hat die WHO zusätzlich das FRAX („Fracture Risk Assessment Tool“) eingeführt. Bei FRAX werden leicht eruierbare klinische Risikofaktoren bestimmt, um die 10-Jahres Frakturwahrscheinlichkeit zu bestimmen (Alter, Geschlecht, Gewicht, Körpergröße, vorherige Fraktur, Hüftfraktur der Eltern, Nikotinabusus, Kortisoneinnahme, rheumatoide Arthritis, sekundäre Osteoporose, Alkoholabusus und BMD am proximalen Femur). Es soll die Patienten, die der DXA zugeführt werden besser selektieren und die DXA-Ergebnisse besser interpretierbar machen [11].

Da mit den aufgeführten Verfahren das Frakturrisiko unzureichend voraussagbar ist, ist die Weiterentwicklung neuartiger MRT- und CT-basierter Biomarker in der Osteoporosediagnostik ein Forschungsschwerpunkt und Motivation der vorliegenden Arbeit.

## **2. Zielsetzung**

### **2.1 MRT- Studienteil**

Die MRT-basierte Auswertung der Zusammensetzung des Knochenmarks von Wirbelkörpern wurde als neuer potentieller bildgebender Biomarker für die Osteoporose in letzter Zeit vorgeschlagen.

Ziel der Studie war es, die bisher unklare anatomische Variabilität der alters- und geschlechtsabhängigen Veränderungen der Wirbelkörper- Protonendichte-Fettfraktion bei Erwachsenen („proton density fat fraction“; PDFF) zu untersuchen.

Dazu wurden MRT-Sequenzen genutzt, mit denen eine quantitative Bestimmung des Fett- und des Wasseranteils des Knochenmarks gelingt, unter Ausnutzung der chemischen Verschiebung von Wasser und Fett („chemical shift encoding-based water-fat separation“). Das ist eine MR-Methode, die neben der MR-Spektroskopie, die quantitative Bestimmung der Knochenmarkzusammensetzung erlaubt.

### **2.2 CT- Studienteil**

Die CT-basierte Berechnung von Texturparametern des trabekulären Knochens wie Energie, Entropie und Homogenität gilt als neuer potentieller Biomarker zur Osteoporosediagnostik.

Ziel der Studie war es, zu untersuchen, ob die Texturparameteranalyse aus kontrastverstärkten Routine-CT- Untersuchungen zum opportunistischen Osteoporosescreening geeignet ist.

Dies spielt etwa bei Staging-Untersuchungen bei Krebspatienten eine große

Rolle, um eine z.B. therapieinduzierte Osteoporose ohne zusätzliche Strahlenbelastung zu erkennen.

Konkret sollte der Effekt von intravenöser Kontrastmittelapplikation und der Schichtdicke auf die trabekuläre Texturparameteranalyse untersucht werden. Zudem wurde die Langzeit-Reproduzierbarkeit der trabekulären Texturparameteranalyse und die Unterscheidungsfähigkeit der trabekulären Texturparameteranalyse in Bezug auf Patienten mit bzw. ohne Wirbelkörperfraktur beleuchtet.

### **3.Hintergrund**

#### **3.1 Quantitative MRT-Bildgebung**

Das Knochenmark findet sich in den zentralen Höhlen der Knochen des Achsskeletts und der langen Röhrenknochen und ist eines der größten Organe des Körpers, mit einem Anteil am Gesamtkörpergewicht bis zu 4-5 %. Es setzt sich zusammen aus hämatopoetischen Zellinseln und Adipozyten, die von Gefäßkanälen umgeben sind. Diese Formationen sind eingebettet in das Netzwerk des trabekulären Knochens.

Rotes Knochenmark enthält typischerweise ca. 60 % hämatopoetische Zellen und ca. 40% Adipozyten, während gelbes Knochenmark ca. 5% hämatopoetische Zellen und ca. 95% Adipozyten aufweist. Daneben enthalten Adipozyten erwartungsgemäß mehr Fett als hämatopoetische Zellen, während hämatopoetische Zellen einen leicht höheren Anteil an Wasser und Proteinen gegenüber Adipozyten aufweisen. Die ungefähre chemische Zusammensetzung des gelben Knochenmarks beinhaltet zu ca. 80% Fett, 15% Wasser und 5 % Proteine. Hingegen weist das rote Knochenmark ca. 50% Fett, 35 % Wasser und 15 % Proteine auf [12][13]. Dies ist relevant, da MR-basierte Quantifizierungstechniken wie die MR-Spektroskopie (MRS) und das sog. „chemical shift encoding-based water-fat imaging“ (Wasser-Fett-Bildgebung, die die chemische Verschiebung von Wasser und Fett ausnutzt) das Fett-/Wasserverhältnis verwenden, um die prozentuale Knochenmark-Protonendichtefettfraktion („proton density fat fraction“; PDFF) zu bestimmen. Es wurde gezeigt, dass die Knochenmineraldichte (BMD), welche bekanntermaßen bei Osteoporose abnimmt, umgekehrt mit der Knochenmark-



Fettfraktion korreliert und positiv mit dem Grad an ungesättigten Fettsäuren im Knochenmark korreliert [14][15][16][17]. Deswegen wurde die Beurteilung der vertebrealen Knochenmarkszusammensetzung als bildgebender Biomarker vorgeschlagen, speziell bei Individuen mit Diabetes, bei denen BMD- Messungen eine limitierte Aussagekraft haben, um die Knochenfestigkeit vorauszusagen [18]. Dafür braucht es Referenzwerte der vertebrealen Knochenmarksfettfraktion in Bezug auf Alter und Geschlecht, diese wurden aber bisher nur mit einer single-voxel-MR-Spektroskopie ermittelt [19][20]. Li et al. konnten eine exzellente Korrelation und Konkordanz zwischen der MR-Spektroskopie und dem „chemical shift encoding-based water-fat imaging“ in der Quantifizierung der Knochenmarksfettfraktion nachweisen [21]. Verglichen mit der MR-Spektroskopie erlaubt das „chemical shift encoding-based fat-water MRT“ eine räumliche Auflösung in der Bestimmung der Knochenmarksfettkomposition [22]. Auch in der Akquisitionszeit zeigen sich Vorteile: In unserer Studie betrug sie 1 Minute 17 Sekunden, um mittels „chemical shift encoding-based water-fat imaging“ die Fettfraktion der gesamten Lendenwirbelsäule zu bestimmen. Kugel et al. berichteten eine Scan-Dauer von 1 Minute 23 Sekunden für eine single-voxel-MR-Spektroskopie an LWK 3 [20]. Bisherige Arbeiten mit „chemical shift encoding- based water-fat imaging“ haben einen geschlechtsunabhängigen Anstieg der Protonendichtefettfraktion (PDFF) mit zunehmendem Alter bei Kindern herausgefunden. Desweiteren wurde eine Verringerung der PDFF- Werte von lumbal nach zervikal an der Wirbelsäule bei jungen Erwachsenen und Kindern berichtet. Bei Kindern war die anatomische Variabilität der PDFF-Werte von lumbal nach zervikal an der Wirbelsäule altersabhängig [23][24]. Deswegen war das Ziel unserer Studie die anatomische Variabilität der altersabhängigen Änderungen der PDFF-Werte an der Lendenwirbelsäule von weiblichen und männlichen Erwachsenen mittels „chemical shift encoding-based water-fat imaging“ zu untersuchen.

### **3.2 Quantitative CT-Bildgebung**

Die Beurteilbarkeit der Knochenfestigkeit beinhaltet die Integration der Knochenmineraldichte und der Knochenqualität, welche die Knochenmikrostruktur beinhaltet [25]. Trabekel der Wirbelkörper haben einen Diameter zwischen 50 und 200  $\mu\text{m}$ . Deswegen ist die räumliche Auflösung der

bildgebenden Technik entscheidend. Die hochauflösende periphere quantitative Computertomografie (hr-pQCT) erlaubt eine isotrope räumliche Auflösung von  $82 \mu\text{m}^3$  in vivo am distalen Unterarm oder Schienbein [26]. Doch diese Technik ist nicht an der Wirbelsäule anwendbar. Die Multidetektor-Computertomografie (MDCT) ist die einzige in vivo-Bildgebung zur hochauflösenden Knochendarstellung an der Wirbelsäule [27]. Klinisch eingesetzte MDCT erreichen eine maximale räumliche Auflösung in der Schichtebene von ca.  $250 \times 250 \mu\text{m}^2$  mit einer Schichtdicke von  $500 \mu\text{m}$  [28]. Sie besitzen somit keine ausreichende räumliche Auflösung um die wahre trabekuläre Mikrostruktur des Knochens darzustellen. Doch trabekuläre Texturparameter und Finite-Elemente-Modelle (FEM) zeigten nach Bestimmung mit der klinischen MDCT und der hr-pQCT als Referenzstandard eine hohe Korrelation und konnten die biomechanische Knochenfestigkeit gleichwertig bestimmen [29][30]. Daneben besteht kein Unterschied in der Leistungsfähigkeit von 64- bzw. 320-Zeilen-MDCT-Geräten hinsichtlich der Darstellung der trabekulären Knochenmikrostruktur [31]. Standardparameter für die Bewertung der trabekulären knöchernen Mikrostruktur können aus den binarisierten MDCT-Bildern entsprechend der Knochenhistomorphometrie berechnet werden unter Benutzung der „mean intercept length“-Methode (Linienschnittverfahren) [32]: Knochenvolumen geteilt durch Gesamtvolumen (BV/TV; Knochenvolumenfraktion in %), Trabekelanzahl (TbN; 1/mm), Trabekelabstand (TbSp; mm) und Trabekeldicke (TbTh; mm). Im Gegensatz zur hr-pQCT und  $\mu\text{CT}$ , werden die von MDCTs abgeleiteten Parameter als scheinbare Werte bezeichnet, da sie nicht die wahre trabekuläre Mikrostruktur aufgrund der limitierten räumlichen Auflösung darstellen können. Es wurden weiterführende Meßmethoden der trabekulären Knochenmikrostruktur eingeführt, wie z.B. die nicht-linearen topologischen Parameter, auch Minkowski Funktionalen [33]. Desweiteren wurden statistische Messungen 2. Ordnung mittels „gray level co-occurrence Matrizen“ (GLCM) nach Haralick erprobt, welche Aussagen z.B. zur Entropie, Energie, Homogenität oder den Summenmittelwert von Grauwerten in einem Bild treffen [34]. Texturparameter wurden auch genutzt um den Effekt von Strahlendosisreduktion und Rekonstruktionsalgorithmen auf die klinische MDCT-Bildgebung zu analysieren [35].

In der klinischen Routine werden jedoch die MDCT-Bilder zumeist mit zusätzlicher Gabe von intravenösem Kontrastmittel durchgeführt, um den Bildkontrast zu verstärken, desweiteren kommen unterschiedliche Schichtdicken zum Einsatz. Diese Effekte wurden bis dato noch nicht ausreichend bei der Anwendung von Texturparametern erforscht. Nicht zuletzt steht die Langzeit-

Reproduzierbarkeit der Effekte an klinischen MDCTs aus. Der Vorteil in der klinischen Routine bestünde im opportunistischen Osteoporose-Screening, ohne zusätzliche Strahlenbelastung durch weitere bildgebende Osteoporose-Screening-Verfahren.

Somit war es Ziel unserer Studie systematisch die Reproduzierbarkeit von GLCM-Texturparametern in MDCT-Bildern mit und ohne intravenösem Kontrastmittel, mit verschiedenen Schichtdicken und Scan- /Wiederholungsscanprotokollen zu untersuchen. Daneben wurde die Unterscheidungsfähigkeit von Texturparametern zwischen Patienten mit und ohne osteoporotische Fraktur analysiert.

## **4.Material und Methoden**

### **4.1. Probanden/Patienten**

#### **4.1.1 MRT**

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt. Alle Probanden haben ihr informiertes Einverständnis vor Teilnahme an der Studie gegeben. Gesunde Probanden über 20 Jahre wurden in die Studie eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren: Anamnese von pathologischen Knochenveränderungen wie hämatologische oder metabolische Knochenerkrankungen außer der Osteoporose, Diabetes in der Vorgeschichte und Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung.

Im Gesamten wurden 156 gesunde Probanden rekrutiert: Altersspanne 20-29 Jahre (Zwanziger): 12/30 Männer/Frauen; 30-39 Jahre (Dreißiger): 15/9 Männer/Frauen; 40-49 Jahre (Vierziger): 4/14 Männer/Frauen; 50-59 Jahre (Fünfziger): 9/27 Männer/Frauen; 60-69 Jahre (Sechziger): 5/19 Männer/Frauen; 70-79 Jahre (Siebziger): 4/8 Männer/Frauen.

#### **4.1.2 CT**

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt. Die Probanden wurden im „picture archiving and communication system“ (PACS) der Neuroradiologie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität

München retrospektiv identifiziert. Probanden mit pathologischen Knochenveränderungen wie Knochenmetastasen und hämatologischen/metabolischen Knochenerkrankungen außer Osteoporose wurden ausgeschlossen.

Subgruppe für die Untersuchung von verschiedenen Schichtdicken und Kontrastmitteleffekten: 7 Probanden (5 Männer, 2 Frauen; Altersdurchschnitt: 71,86 +/-7,4 Jahre) mit einer nicht-contrastmittelgestützten MDCT-Untersuchung und einer unmittelbar folgenden contrastmittelgestützten MDCT-Untersuchung.

Subgruppe für die Untersuchung der Langzeit-Reproduzierbarkeit: 9 Probanden (5 Männer, 4 Frauen; Altersdurchschnitt: 59,56 +/-9,44 Jahre) mit zwei contrastmittelgestützten MDCT-Untersuchungen innerhalb von acht Wochen.

Subgruppe der Probanden mit/ohne Wirbelkörperfrakturen: 9 Probanden (4 Männer/ 5 Frauen; Altersdurchschnitt: 75,44 Jahre +/- 10,19 Jahre) mit einer contrastmittelgestützten MDCT und osteoporotischer Wirbelkörperfraktur sowie altersgleiche Kontrollprobanden (4 Männer, 5 Frauen, Altersdurchschnitt: 71,44 +/-10,05 Jahre) ohne Wirbelkörperfraktur.

## **4.2 Bildgebungstechnik**

### **4.2.1 MRT**

Alle Probanden wurden in einem 3 Tesla MRT untersucht (Ingenia, Philips Healthcare, Best, Niederlande). Eine 8-Echo 3D- gespoilte Gradientenecho-Sequenz wurde zur „chemical shift“-kodierte Wasser-Fett Separation an der Lendenwirbelsäule durchgeführt mit Benutzung der in den Untersuchungstisch eingebauten Spulenelemente (12-Kanal-Spule). Die Sequenz akquirierte 8 Echos in einer Repetitionszeit unter Nutzung bipolarer („non-flyback“) Auslesegradienten. Folgende Parameter wurden verwendet: TR/TE1/ $\Delta$  TE=11/1,4/1,1 ms, FOV= 220 mm x 220 mm x 80 mm, Matrixgröße = 124 x 121, Voxelgröße = 1,8 mm x 1,8 mm x 4,0 mm, Empfängerbandbreite = 1,527 Hertz/Pixel, Frequenzkodierung = anterior/ posterior (um Atmungsartefakte zu minimieren), Akquisitionszeit = 1 Minute und 17 Sekunden. Ein Flip-Winkel von 3 ° wurde verwendet um T1-Bias-Effekte zu minimieren.

### 4.2.2 CT

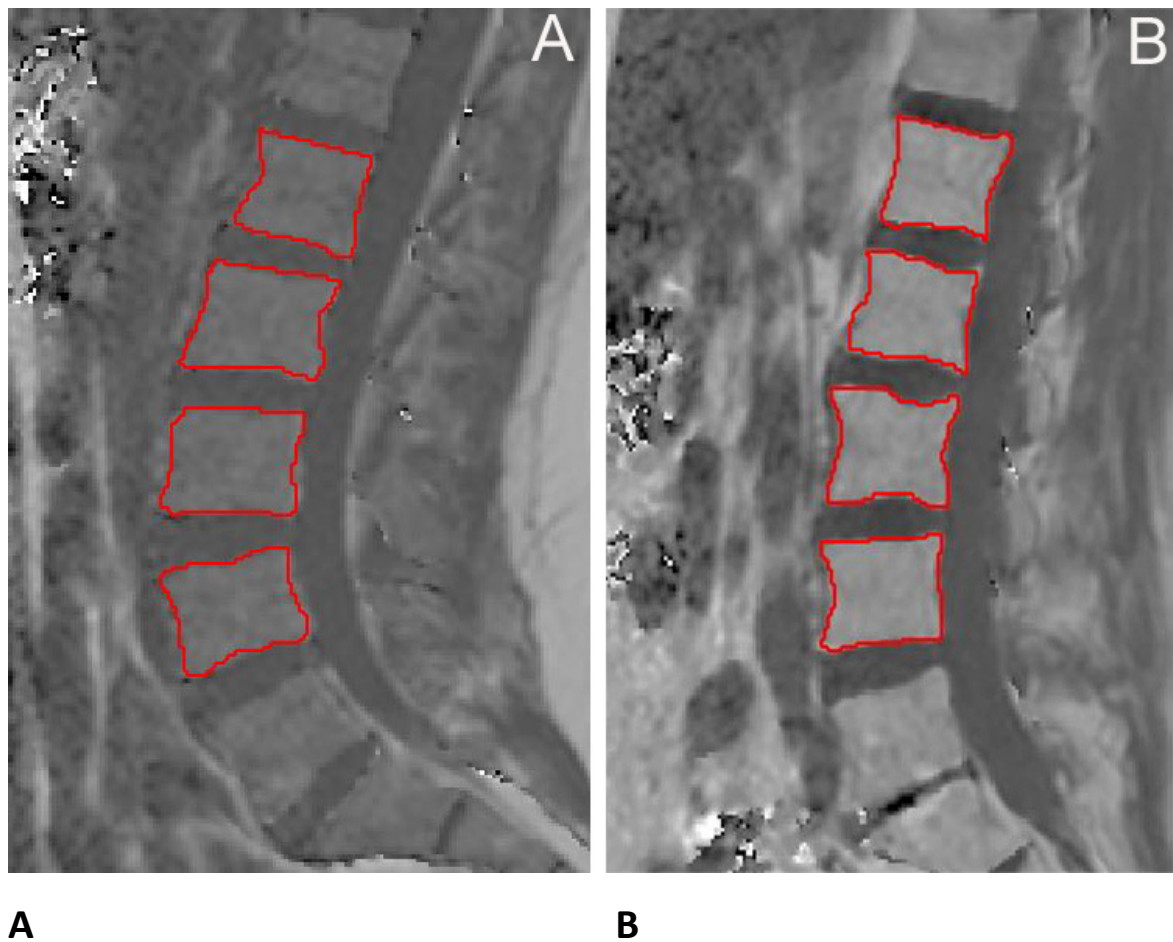
Subgruppe für die Untersuchung der verschiedenen Schichtdicken und Kontrastmitteleffekte: Alle Untersuchungen wurden mit einem 64-Zeilen-MDCT-Gerät durchgeführt (Somatom Sensation Cardiac 64, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland). Nicht-kontrastmittelgestützte Routine-MDCT des Abdomens wurden mit einem Standardprotokoll akquiriert. Die Scanparameter waren: 120 kVp Röhrenspannung, adaptierter Röhrenstrom im Mittel 200 mAs und Kollimation mindestens 0,6 mm. Sagittale Reformatierungen der Wirbelsäule wurden mit Schichtdicken von 1, 2, 3 mm durchgeführt, wobei sagittale Reformatierungen der Wirbelsäule mit einer Schichtdicke von 3 mm die Standardrekonstruktionsschichtdicke in der klinischen Routine sind. Untersuchungen mit intravenöser Kontrastmittelgabe wurden standardisiert durchgeführt: Die Applikation des intravenösen Kontrastmittels (Imeron 400, Bracco, Konstanz, Deutschland) erfolgte mit einem Hochdruckinjektor (Fresenius Pilot C, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland). Die intravenöse Kontrastmittelgabe wurde mit einer Injektionsverzögerung von 70 Sekunden, einer Flussrate von 3 ml/Sekunde und einer körperlsgewichtsabhängigen Dosis durchgeführt (80 ml bei einem Körpergewicht bis 80 kg, 90 ml bei einem Körpergewicht bis 100 kg und 100 ml bei einem Körpergewicht über 100 kg). Die kontrastmittelgestützten Abdomen-MDCT-Bilder wurden mit dem gleichen Standardprotokoll wie oben angeführt akquiriert, die sagittalen Reformatierungen wurden mit einer Schichtdicke von 3 mm durchgeführt. Die kontrastmittelgestützten MDCT-Untersuchungen der Subgruppe der Langzeit-Reproduzierbarkeit wurden ebenfalls mit einem 64-Zeilen MDCT-Gerät (Somatom Sensation Cardiac 64, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) vorgenommen. Für die Subgruppe der Probanden mit/ohne Wirbelkörperfraktur erfolgte eine Untersuchung mit einem 256-Zeilen-MDCT-Gerät (iCT, Philips Healthcare, Best, Niederlande), die intravenöse Kontrastmittelgabe erfolgte wie oben angeführt, die sagittale Rekonstruktionsschichtdicke betrug 3 mm. Ein Radiologe bestimmte jeweils, ob eine Wirbelkörperfraktur vorliegt.

## 4.3 Segmentierung

### 4.3.1 MRT

Die Gradientenechobilddaten wurden online durch die

Fettquantifizierungsroutine des MR-Herstellers weiterverarbeitet. Das Routineverfahren führt zunächst eine Phasenfehlerkorrektur und dann eine komplexbasierte Wasser-Fett Aufteilung durch, dabei nutzt es ein präkalibriertes 7-Peak- Fettspektrum [36] und eine einzelne T2\*, um die mit der Echozeit auftretenden Signalvariationen zu modellieren. Die bildgebungsbasierten PDFF-Karten wurden durch den Quotient aus dem Fettsignal und der Summe aus dem Fett- und Wassersignal berechnet. Analog zu DXA-Messungen wurden die Lendenwirbelkörper L1-L4 in die Analyse eingeschlossen und manuell von einem Radiologen segmentiert. Die hinteren Wirbelelemente und degenerativ-sklerotische Veränderungen der subchondralen Endplatten wurden ausgeschlossen. Die Segmentierungen erfolgten an den PDFF-Karten unter Verwendung der online frei zugänglichen Software MITK (Medical Imaging Interaction Toolkit) [37]. In folgender Abbildung 1 exemplarische Segmentierungsbeispiele an PDFF-Karten.



**Abbildung 1: Repräsentative Segmentierung der Wirbelkörper L1-L4 in den PDFF-Maps von einer 22- (A) und einer 61-(B) Jährigen.**

**Zu Beachten sind die Unterschiede der durchschnittlichen PDFF mit 26,2 % in A und 62,1 % in B.**

#### 4.3.2 CT

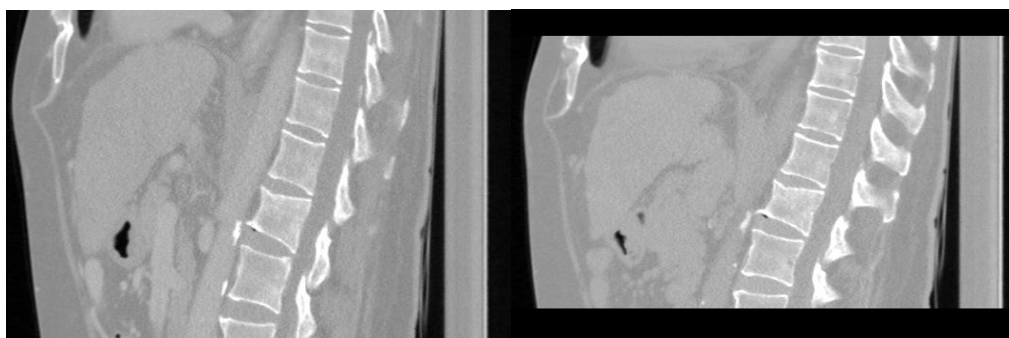
Die Wirbelkörper wurden ebenfalls mit dem Medical Imaging Interaction Toolkit (MITK) manuell segmentiert.

Subgruppe für die Untersuchung der verschiedenen Schichtdicken und Kontrastmitteleffekte: Manuelle Segmentierung aller abgebildeten Wirbelkörper (T 11, T 12 und L1-L3; n=45).

Subgruppe für die Untersuchung der Langzeit-Reproduzierbarkeit: Manuelle Segmentierung aller abgebildeten Wirbelkörper (T1-T12 und L1-L5; n=130).

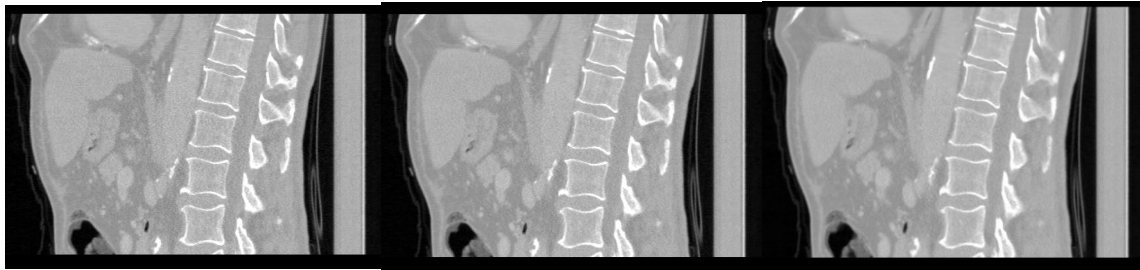
Subgruppe der Probanden mit/ohne Wirbelkörperfrakturen: Manuelle Segmentierung aller dargestellten Wirbelkörper (L1-L4; n=27).

In der Abbildung 2 sind Beispiele von sagittalen Reformatierungen einer MDCT-Untersuchung mit und ohne i.v.-KM, mit verschiedenen Schichtdicken, Scan- und Wiederholungsscan sowie der Gesund / Fraktur- Kohorte aufgeführt.



**A** mit i.v.-

ohne i.v.- KM



**B**

**1mm**

**2mm**

**3mm**

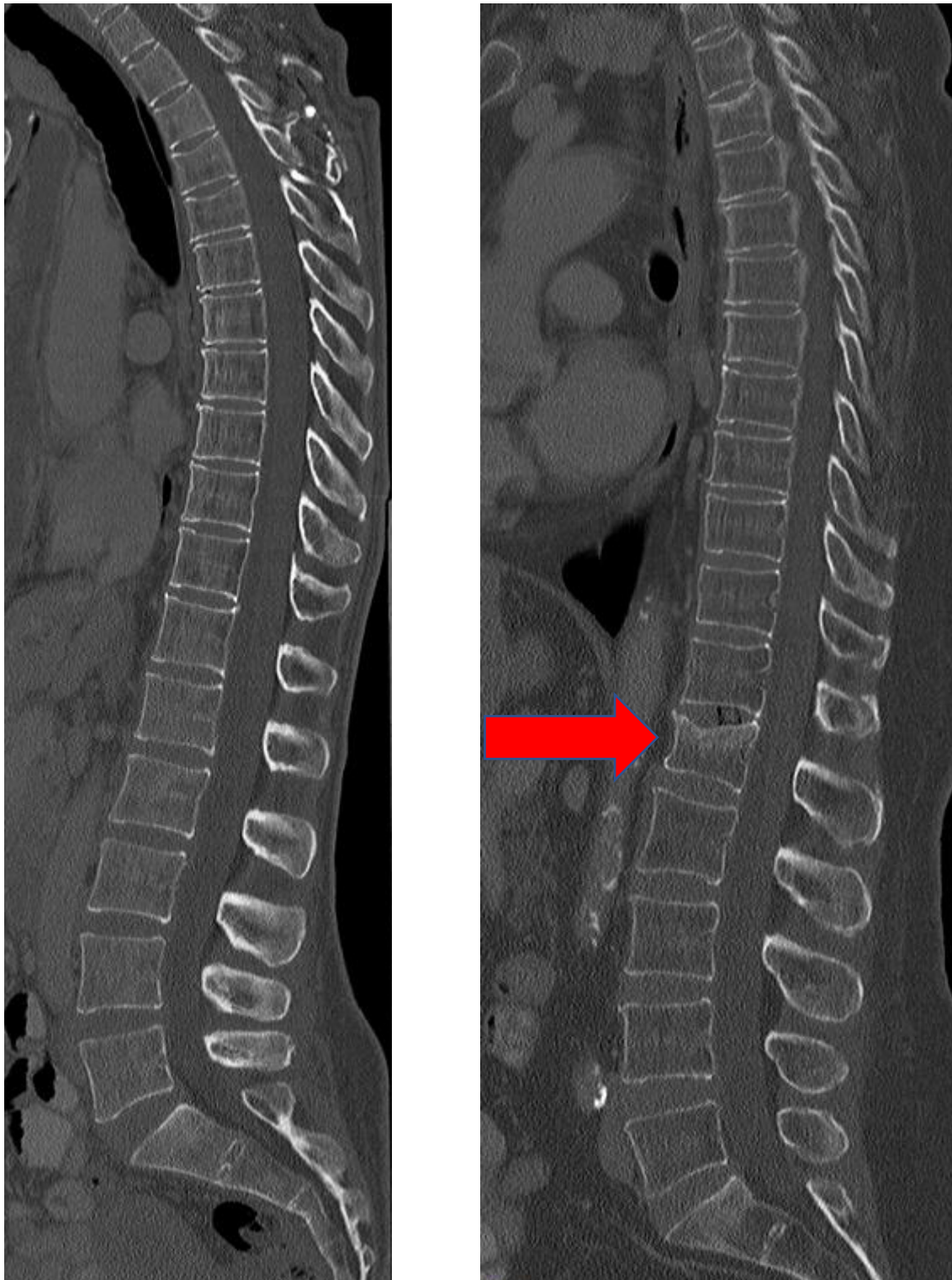


**C**

**Scan**

**Rescan**





*D Gesund*

*Fraktur*

**Abbildung 2: Sagittale Reformatierungen einer MDCT-Untersuchung (A) mit und ohne i.v.-KM, (B) mit verschiedenen Schichtdicken, (C) Scan und Wiederholungsscan, (D) Gesund/Fraktur-Kohorte. Wirbelkörperfraktur von L 1 (markiert durch einen roten Pfeil).**

## 4.4 Bildnachverarbeitung

### 4.4.1 MRT

Nach oben genannter Bildakquisition, Postprozessierung und Segmentierung erfolgte die Extraktion der PDFF-Werte aus jedem einzelnen segmentierten Wirbelkörper.

### 4.4.2 CT

Texturanalyse:

Die Graustufenquantifizierung wurde an jedem segmentierten Wirbelkörper durchgeführt, unter Benutzung der höchsten Graustufe in einem Bild. Die Grauwertematrix („gray level co-occurrence matrix“) wurde dann angewendet, um Texturparameter zweiter Ordnung, nämlich Energie, Kontrast, Korrelation, Homogenität, Verschiedenheit, Entropie, Varianz und Summenmittelwert zu extrahieren. Die Grauwertematrix wird von dem Co-Auftreten von Voxelintensitätspaaren mit gegebener Entfernung  $d = (dx, dy, dz)$  und Richtung  $\Theta = (0^\circ, 45^\circ, 90^\circ \text{ und } 135^\circ)$  abgeleitet. Die Grauwertematrix wird durch  $dx$  und  $dy$  angezeigt,  $dz$  stellt die Voxel, die sich entlang der z-Achse bewegen dar. Alle Einträge in die GLCM  $(x,y)$  ( $x, y = 0, 1, \dots, N_g - 1$ ) kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Graustufen, die aus 26 Nachbarn berechnet wurden.  $N_g$  stellt die Anzahl an Graustufen dar, die in einem Bild kodiert werden können. Deswegen ist die Ausdehnung einer GLCM-Matrix  $N_g \times N_g$  [38].

Nicht-frakturierter/frakturierter Wirbelkörper-Klassifikation:

Support Vector Machines (SVM; Stützvektormethode)- Klassifikatoren mit linearen, polynomialen und Radiale Basis Funktionen (RBF)-Kernels wurden genutzt, um die Kohorte der nicht-frakturierten Wirbelkörper von der der frakturierten Wirbelkörper zu unterscheiden. SVM nutzt Hyperebenen im hochdimensionalen Merkmalsraum und trennt die Datenpunkte der nichtfrakturierten/frakturierten Wirbelkörper, um die bestmögliche Lösung zu erhalten [39][40].

## 4.5 Statistik

### 4.5.1 MRT

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Alle Tests erfolgten mit einem zweiseitigen 0,05-Signifikanzniveau. Der Kolmogorov-Smirnov-Test ergab normal verteilte PDFF-Werte und nicht normal verteilte Alters- und Body-Mass-Index (BMI)-Werte. Das arithmetische Mittel und die Standardabweichungen über L1-L4, Alter und BMI wurden für jede Altersgruppe berechnet und jeweils mit t-Tests bzw. Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests verglichen. Unterschiede in den PDFF-Werten von L1-L4 wurden durch Verwendung von gepaarten t-Tests ermittelt. Relative altersbedingte Veränderungen der PDFF-Werte für beide Geschlechter wurden auf jeder Wirbelkörperhöhe folgendermaßen berechnet:  $(\text{PDFF}_{\text{Siebziger}} - \text{PDFF}_{\text{Zwanziger}}) / \text{PDFF}_{\text{Zwanziger}}$ . PDFF-Werteunterschiede über die sechs Altersgruppen wurden für jeden Wirbelkörper separat für Männer und Frauen mit der Varianzanalyse bestimmt.

### 4.5.2 CT

Die Texturanalyse wurde mit Funktionsmatrizen von 45 x 8 für den Kontrast und 55 x 8 für die Schichtdicke der Studiengruppe durchgeführt, desweiteren mit Matrixgrößen von 200 x 8 für die Scan-Rescan-Kohorte und 54 x 8 für die Kohorte der Patienten mit frakturiertem versus nicht-frakturiertem Wirbelkörper. In dieser Studie wurde jeder Wirbelkörper als einzelne Stichprobe betrachtet und die Texturanalyse in den verschiedenen Bilddaten mit dem Pearson-Korrelationskoeffizienten  $r$  und Bland-Altman-Diagrammen verglichen.

Die Bland-Altman-Diagramme (Mittelwert-Differenz oder „limits of agreement“) wurden verwendet, um zwei Messungen derselben Variable zu vergleichen. Es dient dazu, die Wiederholbarkeit des Meßsystems zu verstehen. Die „Limits of Agreement“ werden als 95 %-Konfidenzintervall mit  $\pm 1,96$  Standardabweichung (SD) der gemittelten Differenz der zwei Messwerte ausgedrückt [41].

Der t-Test für unabhängige Stichproben wurde genutzt, um die Mittelwerte der zwei Gruppen (Gesund/Fraktur) zu vergleichen. Die Klassifikationsleistungsfähigkeit des SVM-Klassifikators wurde durch Sensitivität,

Spezifität und Genauigkeit ermittelt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. MRT

In Tabelle 1 werden die Mittelwerte und Standardabweichungen („Standard Deviation“, SD) von Alter und Body-Mass-Index (BMI) für jede Altersgruppe separat für Männer und Frauen gezeigt.

***Tabelle 1: Anzahl (n) der Probanden (Männer/Frauen) mit Mittelwert und Standardabweichung von Alter und BMI für jede Altersgruppe. Die p-Werte zeigen Unterschiede zwischen Männer und Frauen in der entsprechenden Altersgruppe.***

	Alter [Jahre]					BMI [kg/m <sup>2</sup> ]				
	Männer		Frauen		p-Wert	Männer		Frauen		p-Wert
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD		Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
Zwanziger (n=12/30)	26,6	1,8	24,8	2,5	<b>0,034</b>	25,7	3,5	23,7	3,6	0,129
Dreißiger (n=15/9)	34,1	3,0	33,9	3,3	0,894	28,6	4,0	24,7	2,4	<b>0,013</b>
Vierziger (n=4/14)	44,6	3,8	43,9	2,9	0,688	29,1	2,2	29,2	5,8	0,978
Fünziger (n=9/27)	52,8	2,0	55,8	3,0	<b>0,009</b>	30,4	7,0	27,5	5,4	0,193
Sechziger (n=5/19)	63,8	3,6	64,0	3,1	0,916	29,7	3,7	27,1	5,5	0,326
Siebziger (n=4/8)	74,5	1,3	74,7	3,2	0,931	26,4	4,1	24,6	6,5	0,632

**Dick gedruckte** p-Werte sind statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ).

Die Protonendichtefettfraktionen (PDFF) gemittelt über L1- L4 waren signifikant ( $p < 0,05$ ) größer bei Männern als bei Frauen in den Zwanzigern ( $32,0 \pm 8,0$  vs.  $27,2 \pm 6,0$  %) und Dreißigern ( $35,3 \pm 6,7$  vs.  $27,3 \pm 6,2$  %). Mit zunehmendem Alter zeigten Frauen eine beschleunigte fettige Konversion des Knochenmarks im Vergleich zu Männern. Dabei bestanden keine signifikanten ( $p > 0,05$ ) Unterschiede der PDFF-Mittelwerte in den Vierzigern (Männer:  $32,4 \pm 8,4$  %; Frauen:  $34,5 \pm 6,8$  %) und Fünzigern (Männer:  $42,0 \pm 6,1$  %; Frauen:  $40,5 \pm 9,7$  %).

Der beschleunigte Konversionsprozess setzte sich fort und resultierte in größeren mittleren PDFF-Werten bei Frauen im Vergleich zu Männern in den Sechzigern (Männer:  $40,2 \pm 6,9$  %; Frauen:  $48,8 \pm 7,7$  %;  $p=0,033$ ) und Siebzigern (Männer:  $43,9 \pm 7,6$  %; Frauen:  $50,5 \pm 8,2$  %;  $p= 0,208$ ), obwohl die Werte in der letztgenannten Gruppe keine statistische Signifikanz erreichten.

Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle in der Übersicht dargestellt.

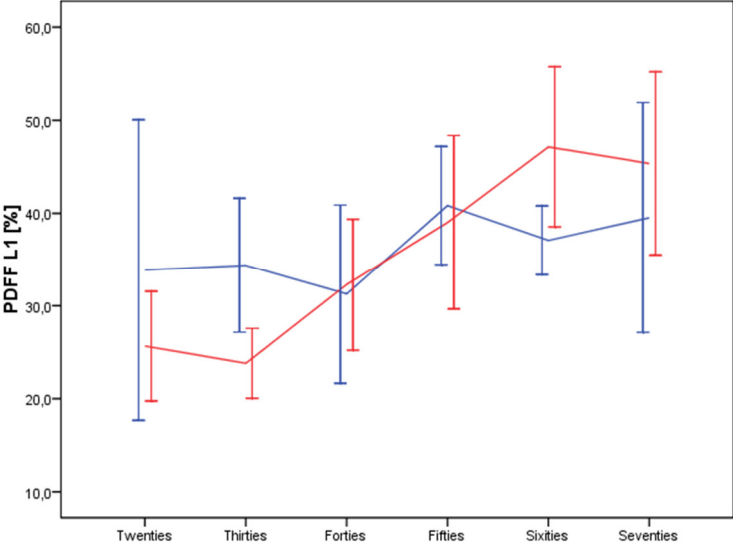
**Tabelle 2: Mittelwert und Standardabweichung der Protonendichtefettfraktion (PDFF) gemittelt über L 1-4 für jede Altersgruppe.**

		Zwanzige	p-	Dreißige	p-	Vierzige	p-	Fünfzige	p-	Sechziger	p-	Siebzige	p-
	Geschlecht	r	Wert	r	Wert	r	Wert	r	Wert	r	Wert	r	Wert
PDFF			<b>0,04</b>	$35,3 \pm$	<b>0,00</b>	$32,4 \pm$		$42,0 \pm$			<b>0,03</b>	$43,9 \pm$	$0,20$
L1-L4	Männer	$32,0 \pm 8,0$	<b>1</b>	$6,7$	<b>8</b>	$8,4$	$0,607$	$6,1$	$0,662$	$40,2 \pm 6,9$	<b>3</b>	$7,6$	<b>8</b>
				$27,3 \pm$		$34,5 \pm$		$40,5 \pm$				$50,5 \pm$	
(%)	Frauen	$27,2 \pm 6,0$		$6,2$		$6,8$		$9,7$		$48,8 \pm 7,7$		$8,2$	

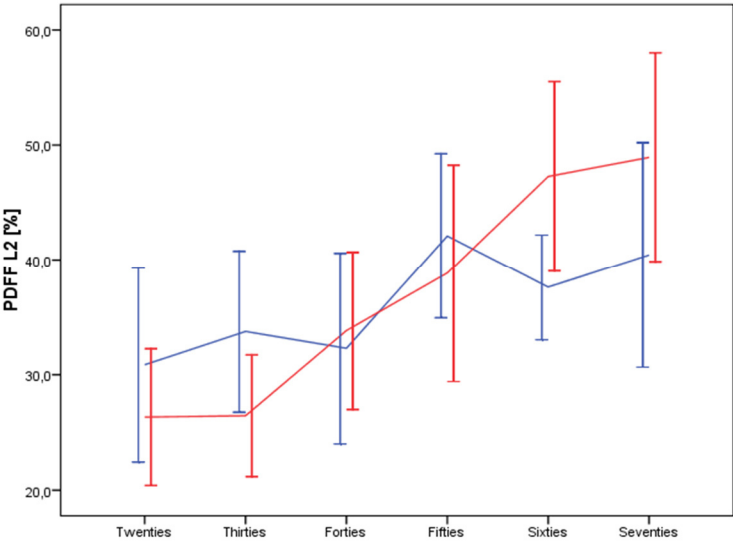
Die p-Werte zeigen die Unterschiede zwischen Männern und Frauen in der entsprechenden Altersgruppe an. **Dick gedruckte** p-Werte waren statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ).

Die Protonendichtefettfraktion erhöhte sich bei allen Probanden von L1 bis L4 (L1:  $35,9 \pm 11,7$  %; L2:  $36,2 \pm 10,9$  %; L3:  $37,2 \pm 10,7$  %; L4:  $39,5 \pm 11,2$  % mit L1 vs. L2:  $p=0,303$ ; L2 vs. L3:  $p < 0,001$ ; L3 vs. L4:  $p < 0,001$ ).

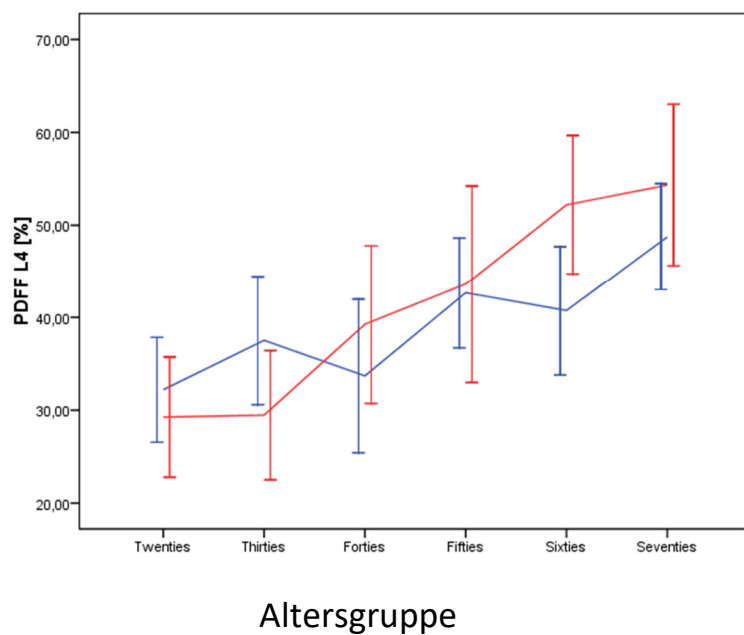
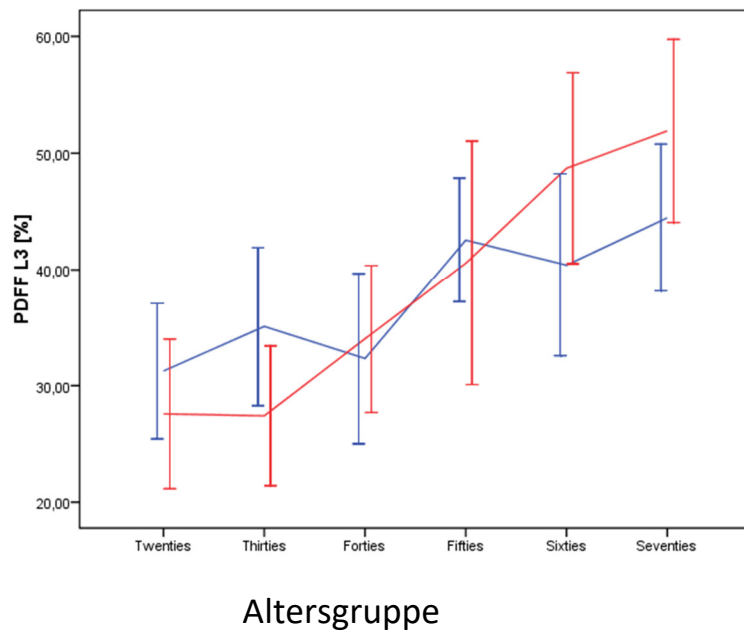
Die altersbezogenen Veränderungen der PDFF-Werte von den Zwanzigern („Twenties“) bis in die Siebziger („Seventies“) waren abhängig von der anatomischen Lokalisation und waren am stärksten ausgeprägt in den tieflumbalen Lendenwirbelsäulenabschnitten bei beiden Geschlechtern, wie in folgender Abbildung 3 und Tabelle 3 nachzuvollziehen ist.



Altersgruppe



Altersgruppe



**Abbildung 3: Mittelwert und Standardabweichung der PDFFF-Werte von Männern (blau) und Frauen (rot) von L1-L4.**

**Zu beachten ist die betonte fettige Knochenmarkkonversion an den tieflumbalen Wirbelkörpern.**

**Tabelle 3: Anatomische Schwankungen der PDFF-Werte für jede Altersgruppe aufgeteilt in beide Geschlechter. SD: Standard Deviation/ Standardabweichung.**

	PDFF L1 [%]				PDFF L2 [%]				PDFF L3 [%]				PDFF L4 [%]			
	Männer		Frauen		Männer		Frauen		Männer		Frauen		Männer		Frauen	
	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD
Zwanziger	33,9	16,2	25,7	5,9	30,9	8,4	26,3	5,9	31,3	5,8	27,6	6,4	32,2	5,6	29,3	6,5
Dreißiger	34,4	7,2	23,8	3,8	33,8	7,0	26,4	5,3	35,1	6,8	27,4	6,0	37,5	6,9	29,5	7,0
Vierziger	40,8	22,8	32,3	7,1	41,3	21,4	33,8	6,8	35,6	9,7	34,0	6,3	35,1	7,9	39,3	8,5
Fünziger	40,8	6,4	39,0	9,4	42,1	7,2	38,8	9,4	42,6	5,3	40,6	10,5	42,7	6,0	43,6	10,6
Sechziger	37,1	3,7	47,1	8,6	37,6	4,6	47,3	8,3	40,4	7,8	48,7	8,2	40,7	6,9	52,2	7,5
Siebziger	39,5	12,4	45,4	9,9	40,4	9,8	48,9	9,1	44,5	6,3	51,9	7,8	48,7	5,7	54,3	8,7

Die relativen altersbezogenen PDFF-Veränderungen von den Zwanzigern bis in die Siebziger erhöhten sich von 16,7 % (L1), 31 % (L2), 42,3 % (L3) bis 51,4 % (L4) bei Männern und von 76,8 % (L1), 85,8 % (L2), 88,3 % (L3) bis 85,7 % (L4) bei Frauen. Die PDFF-Schwankungen über alle sechs Altersgruppen waren signifikant unterschiedlich ( $p < 0,05$ ) von L1-4 bei Frauen und auf Höhe L3 und 4 bei Männern. In der folgenden Tabelle 4 sind die relativen altersbezogenen PDFF-Veränderungen für beide Geschlechter von L 1 bis 4 dargestellt.



**Tabelle 4: Relative altersbezogene PDFF-Veränderungen für beide Geschlechter von L1-4.**

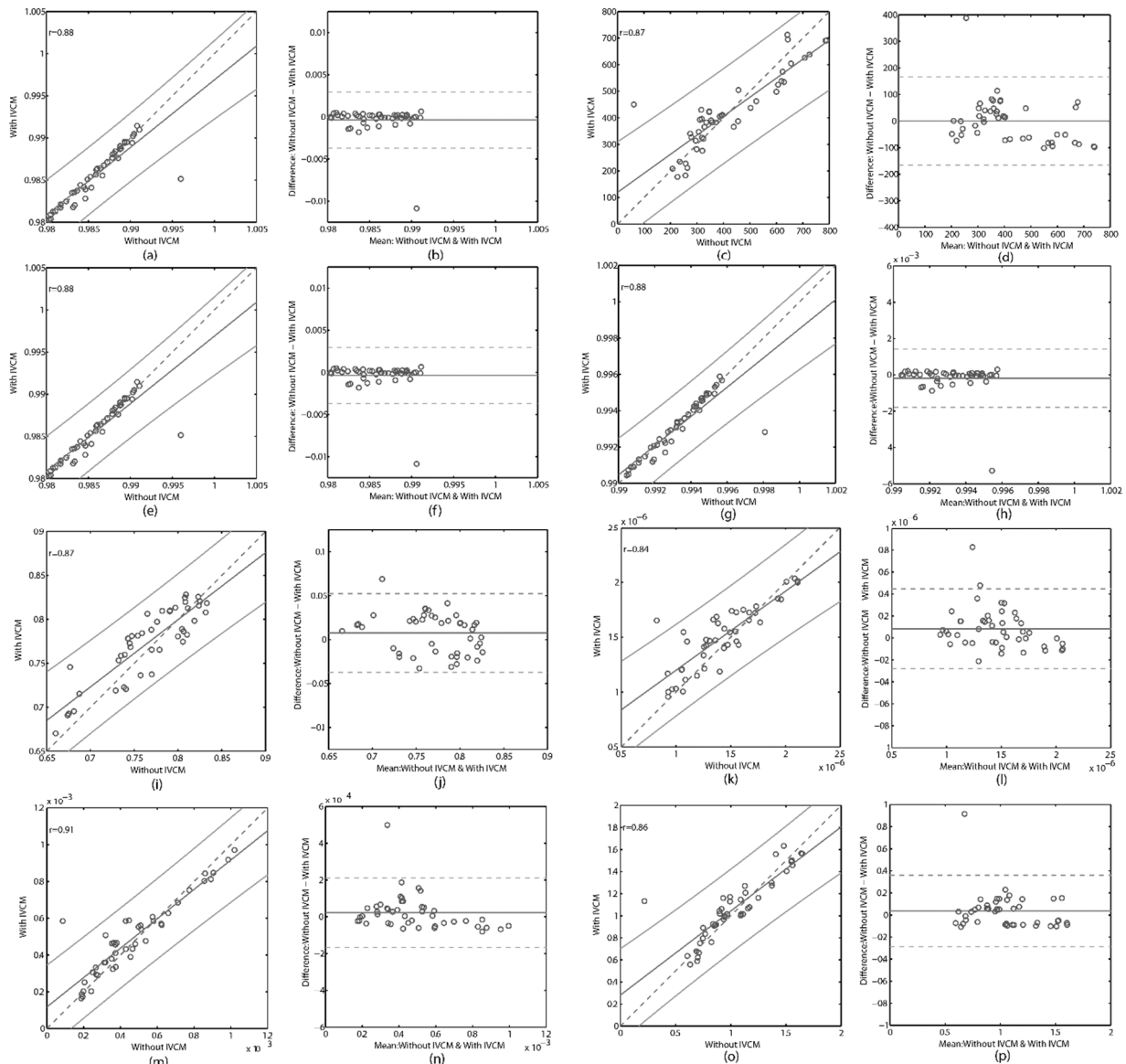
	L1		L2		L3		L4	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Relative altersbezogene PDFF-Veränderungen von den Zwanzigern bis in die Siebziger (%)	16,7 (p=0,730)	76,8 (p<0,001)	31,0 (p=0,100)	85,8 (p<0,001)	42,3 (p=0,002)	88,3 (p<0,001)	51,4 (p=0,001)	85,7 (p<0,001)

**Dick gedruckte** p- Werte zeigen signifikant ( $p < 0,05$ ) unterschiedliche PDFF-Werte über alle Altersgruppen auf der jeweiligen Wirbelkörperhöhe. Relative altersabhängige PDFF- Schwankung wurde folgendermaßen auf jeder Wirbelkörperhöhe berechnet:  $(\text{PDFF}_{\text{Siebziger}} - \text{PDFF}_{\text{Zwanziger}}) / \text{PDFF}_{\text{Zwanziger}}$ .

## 5.2 CT

### Untersuchung des Effekts von intravenöser Kontrastmittelgabe auf die Texturparameteranalyse von trabekulärem Knochen:

Signifikante Korrelationen wurden für Energie ( $r = 0,88$ ,  $p < 0,0001$ ), Entropie ( $r = 0,88$ ,  $p < 0,0001$ ), Homogenität ( $r = 0,88$ ,  $p < 0,0001$ ) und Varianz ( $r = 0,91$ ,  $p < 0,0001$ ) zwischen ohne und mit intravenöser Kontrastmittelgabe erreicht (Abbildung 4 a,e,g,m). Die „limits of agreement“ waren eng bei Energie (-0,00 bis 0,00), Entropie (-0,04 bis 0,05), Homogenität (-0,00 bis 0,00) und Varianz (-0,00 bis 0,00) (Abbildung 4 b,f,h,n). Während der Kontrast ( $r = 0,87$ ,  $p < 0,0001$ ), die Korrelation ( $r = 0,87$ ,  $p < 0,0001$ ), der Summenmittelwert ( $r = 0,84$ ,  $p < 0,0001$ ) und die Verschiedenheit ( $r = 0,86$ ,  $p < 0,0001$ ) signifikante Korrelationen zeigten (Abbildung 4 c,i,k,o), ergab sich jedoch im Bland-Altman-Diagramm für Kontrast (-170 bis 170) sowie Verschiedenheit (-0,29 bis 0,36) ein breiteres „level of agreement“ und beim Summenmittelwert (-0,00 bis 0,00) und der Korrelation (-0,04 bis 0,05) ein enges „level of agreement“ und größerer systematischer Fehler (Abbildung 4 d, j, l,p).



**Abbildung 4: Korrelationsdiagramme von Texturparametern basierend aus MDCT mit und ohne intravenösem Kontrastmittel**

(a) Energie, (c) Kontrast, (e) Entropie, (g) Homogenität, (i) Korrelation, (k) Summenmittelwert, (m) Varianz und (o) Verschiedenheit sowie Bland-Altman- Diagramme von (b) Energie, (d) Kontrast, (f) Entropie, (h) Homogenität, (j) Korrelation, (l) Summenmittelwert, (n) Varianz und (p) Verschiedenheit.

Bland-Altman-Diagramme stellen den Mittelwert von jedem Parameter mit und ohne i.v. -Kontrastmittel bzw. die Differenz zwischen den Parametern mit und ohne i.v.-Kontrastmittel dar. Bei

den Korrelationsdiagrammen zeigt die gestrichelte (-.-.) Linie die Steigung der Linie der kleinsten Quadrate an, die durchgehende Linie (-) stellt die Linie der besten Übereinstimmung dar und die beiden anderen durchgehenden (-) Linien entsprechen der Grenzen des oberen und unteren Konfidenzintervalls (95%). Bei den Bland-Altman-Diagrammen repräsentiert die horizontale durchgehende Linie (-) den Mittelwert und die 2 gestrichelten Linien (-.-.) zeigen das 95 %- Konfidenzintervall bei  $\pm 1,96$  Standardabweichungen an.

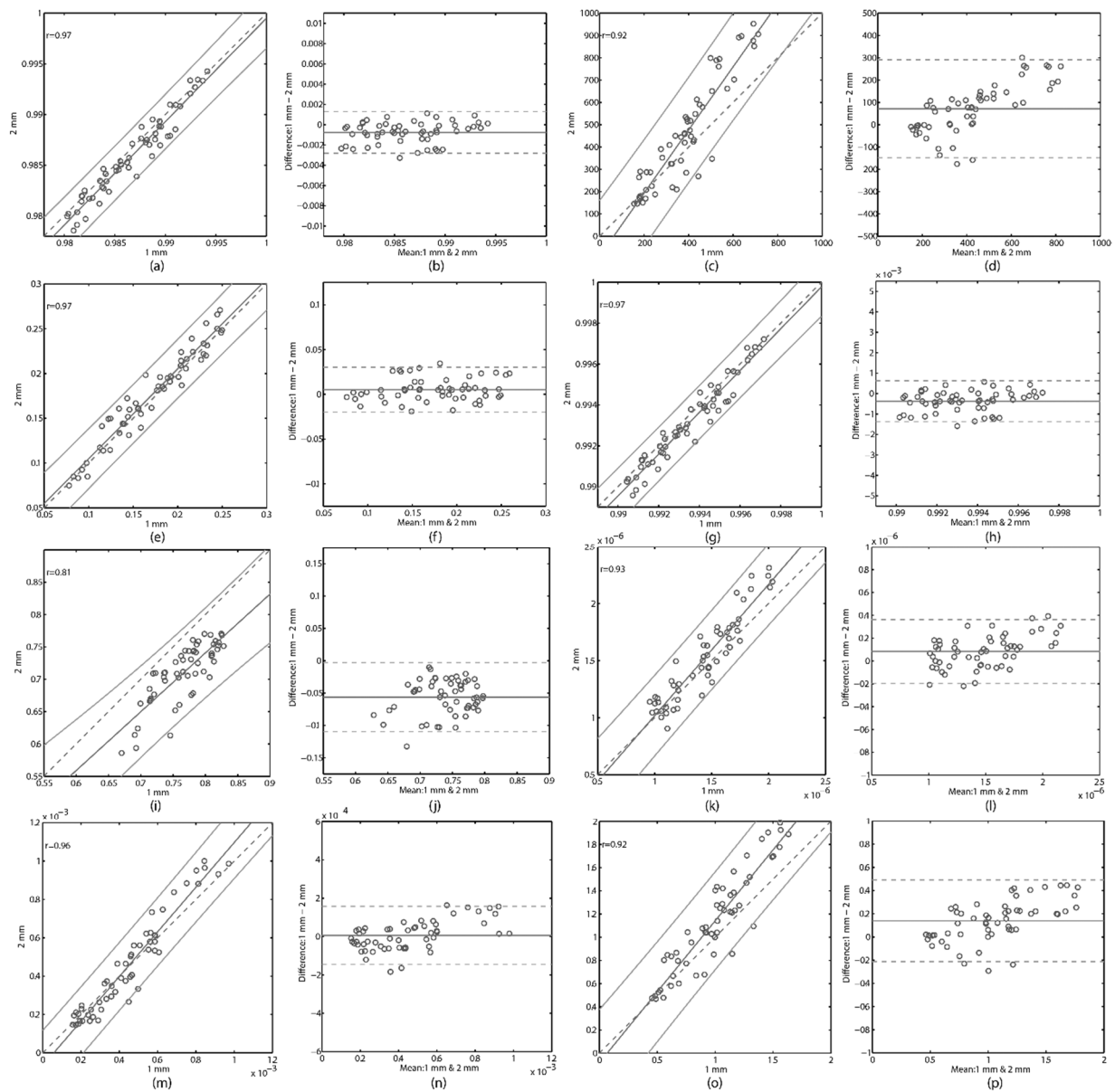
Abbildung in Anlehnung an Mookiah et al., Osteoporosis International 2018.

#### **Untersuchung des Effektes der Schichtdicke auf die Texturparameteranalyse des trabekulären Knochens:**

Die Korrelation von Energie ( $r = 0,97$ ,  $p < 0,0001$ ), Entropie ( $r = 0,97$ ,  $p < 0,0001$ ) und Homogenität ( $r = 0,97$ ,  $p < 0,0001$ ) zeigte eine kohärente lineare Abhängigkeit (Abbildung 5 a,e,g) und in den Bland-Altman-Diagrammen wurden exzellente Übereinstimmungen beobachtet zwischen Energie (-0,00 bis 0,00), Entropie (-0,02 bis 0,03), Homogenität (-0,00 bis 0,00), Korrelation (-0,11 bis 0,00), Summenmittelwert (-0,00 bis 0,00) und Varianz (-0,00 bis 0,00) (Abbildung 5 b,f,h,l,n) zwischen Schichtdicken von 1 mm und 2 mm. Der Kontrast ( $r = 0,92$ ,  $p < 0,0001$ ), der Summenmittelwert ( $r = 0,93$ ,  $p < 0,0001$ ), die Varianz ( $r = 0,96$ ,  $p < 0,0001$ ) und die Verschiedenheit ( $r = 0,92$ ,  $p < 0,0001$ ) zeigten eine signifikante Korrelation bei den Regressionsanpassungen (Abbildung 5 c, k,m,o). Jedoch ergab die Korrelation einen r-Wert von 0,81 ( $p < 0,0001$ ) und moderate Übereinstimmungen (Abbildung 5 i, j). Der Kontrast (-150 bis 290) und die Verschiedenheit (-0,21 bis 0,49) zeigten eine minimale Übereinstimmung im Bland-Altman-Diagramm (Abbildung 5d,p).

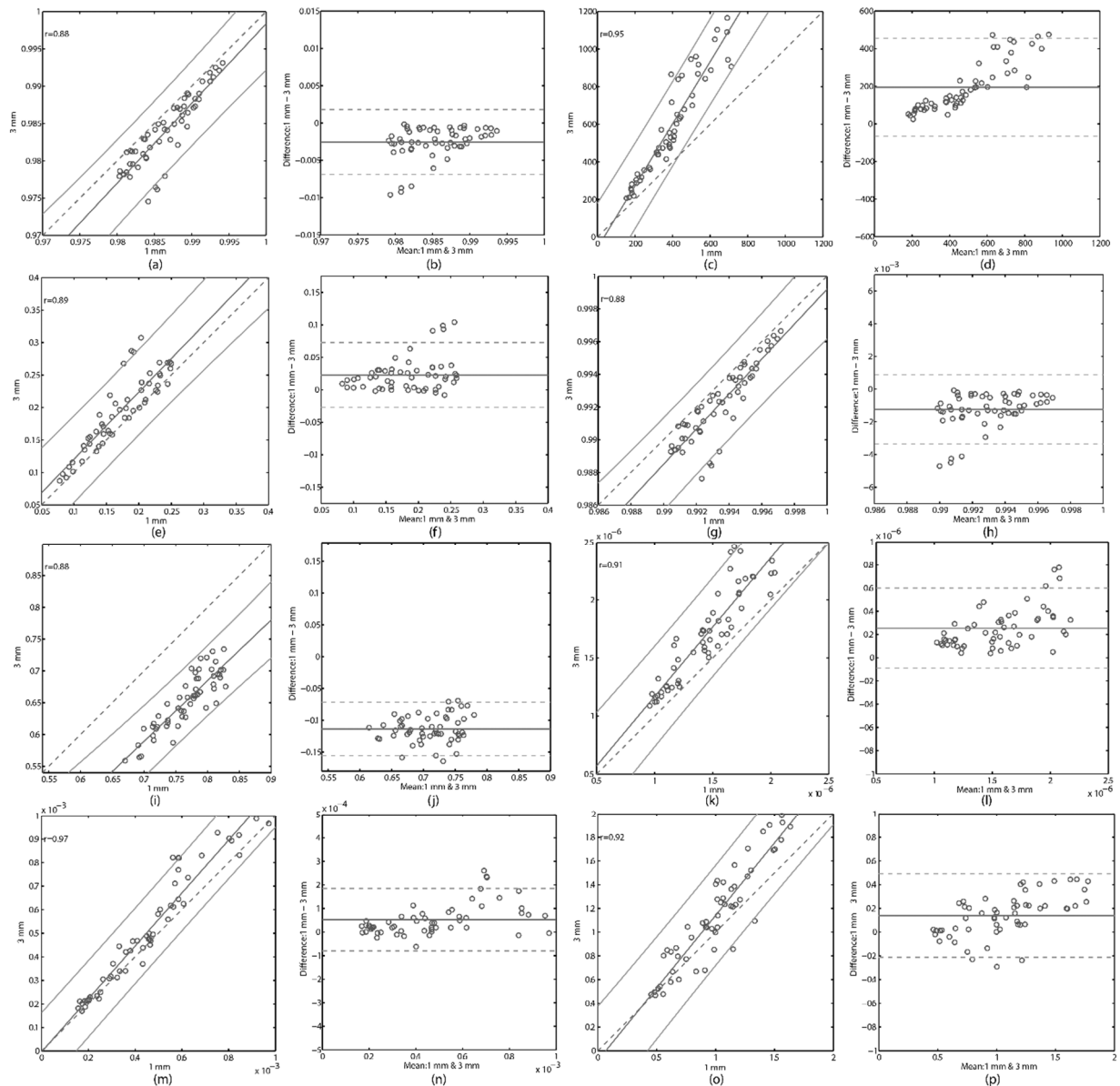
Die Texturparameter Kontrast ( $p < 0,0001$ ), Summenmittelwert ( $p < 0,0001$ ), Varianz ( $p < 0,0001$ ) und Verschiedenheit ( $p < 0,0001$ ) zeigten eine hohe Korrelation ( $r = 0,91$  bis  $0,97$ , Abbildung 6 c,k,m,o) und gute Übereinstimmung (Abbildung 6 d, l,n,p) zwischen Schicktdicken von 1 mm und 3 mm, außer dem Kontrast („limits of agreement“: -66 bis 460). Genauso wiesen Energie ( $p < 0,0001$ ), Entropie ( $p < 0,0001$ ), Homogenität ( $p < 0,0001$ ) und Korrelation ( $p <$

0,0001) eine signifikante Korrelation und gute Übereinstimmung („level of agreement“ von Energie (-0,01 bis 0,00), Entropie (-0,03 bis 0,07), Homogenität (-0,00 bis 0,00), Korrelation (-0,16 bis 0,07), Summenmittelwert (-0,00 bis 0,00), Varianz (-0,00 bis 0,00) und Verschiedenheit (-0,05 bis 0,85)) im Bland-Altman-Diagramm auf (Abbildung 6 a,b,e,f,g,h,i,j), der r-Wert lag zwischen 0,88 und 0,89. Jedoch folgte die Linie der besten Übereinstimmung nicht der Steigung der Linie der kleinsten Quadrate.



**Abbildung 5: Korrelationsdiagramme zwischen 1 mm und 2 mm Schicktdicke der Texturparameter (a) Energie, (c) Kontrast, (e) Entropie, (g) Homogenität, (i) Korrelation, (k) Summenmittelwert, (m) Varianz und (o) Verschiedenheit sowie Bland-Altman-Diagramme von (b) Energie, (d) Kontrast, (f) Entropie, (h) Homogenität, (j) Korrelation, (l) Summenmittelwert, (n) Varianz und (p) Verschiedenheit, welche den Mittelwert von 1 mm und 2 mm bzw. die Differenz zwischen 1 mm und 2 mm darstellen. Bei den Korrelationsdiagrammen zeigen die gestrichelten (-.-.) Linien die Steigung der Linie der kleinsten Quadrate, die durchgehende Linie (-) stellt die Linie der besten Übereinstimmung dar und die beiden anderen durchgehenden (-) Linien entsprechen der Grenzen des oberen und unteren Konfidenzintervalls (95%). Bei den Bland-Altman-Diagrammen repräsentiert die horizontale durchgehende Linie (-) den Mittelwert und die 2 gestrichelten Linien (-.-.) zeigen das 95 %-Konfidenzintervall bei  $\pm 1,96$  Standardabweichungen an.**

Abbildung in Anlehnung an Mookiah et al., Osteoporosis International 2018.



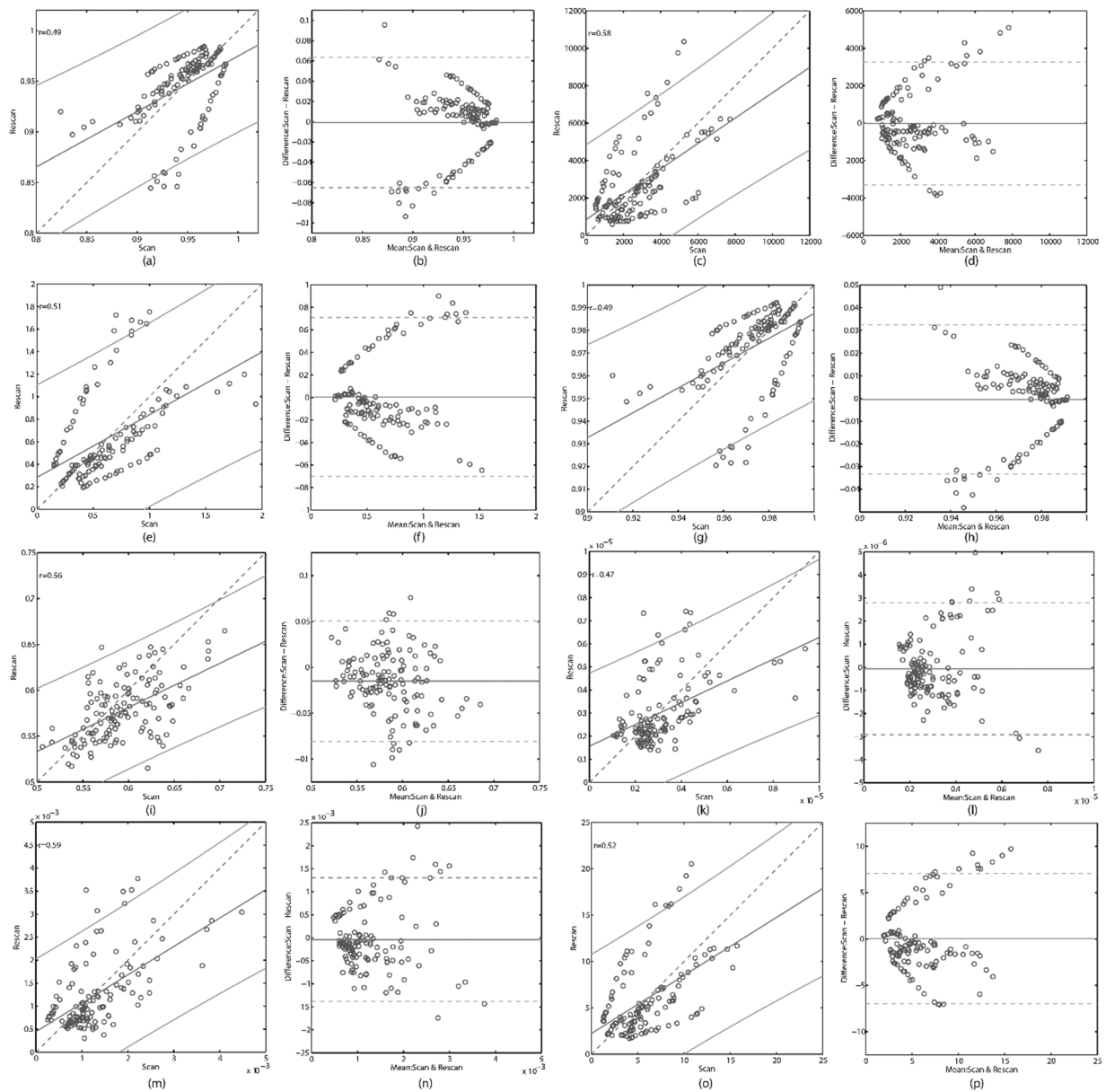
**Abbildung 6: Korrelationsdiagramme zwischen 1 mm und 3 mm Schichtdicke der Texturparameter (a) Energie, (c) Kontrast, (e) Entropie, (g) Homogenität, (i) Korrelation, (k) Summenmittelwert, (m) Varianz und (o) Verschiedenheit sowie Bland-Altman-Diagramme von (b) Energie, (d) Kontrast, (f) Entropie, (h) Homogenität, (j) Korrelation, (l) Summenmittelwert, (n) Varianz und (p) Verschiedenheit, welche den Mittelwert von 1 mm und 3 mm bzw. die Differenz zwischen 1 mm und 3 mm darstellen. Bei den Korrelationsdiagrammen zeigen die gestrichelten (-.-) Linien die Steigung der Linie der kleinsten Quadrate, die durchgehende Linie (-) stellt die Linie der besten Übereinstimmung dar und die beiden anderen durchgehenden (-) Linien entsprechen der Grenzen des oberen und unteren Konfidenzintervalls (95%). Bei den Bland-Altman-Diagrammen**

***repräsentiert die horizontale durchgehende Linie (-) den Mittelwert und die 2 gestrichelten Linien (-.-.-) zeigen das 95 %-Konfidenzintervall bei  $\pm 1,96$  Standardabweichungen an.***

Abbildung in Anlehnung an Mookiah et al., Osteoporosis International 2018.

#### **Untersuchung der Langzeit-Reproduzierbarkeit der Texturparameteranalyse des trabekulären Knochens:**

Die Scan-Rescan Texturparameter zeigten eine signifikante Korrelation ( $p < 0,05$ ) mit r-Werten zwischen 0,47 und 0,59 (Abbildung 7). Das Bland-Altman-Diagramm wies breitere „limits of agreement“ verglichen mit dem Effekt von intravenösem Kontrastmittel und verschiedener Schichtdicke auf (Abbildung 7).



**Abbildung 7: Korrelationsdiagramme zwischen Scan- und Rescan - Texturparameter von (a) Energie, (c) Kontrast, (e) Entropie, (g) Homogenität, (i) Korrelation, (k) Summenmittelwert, (m) Varianz und (o) Verschiedenheit sowie Bland-Altman-Diagramme von (b) Energie, (d) Kontrast, (f) Entropie, (h) Homogenität, (j) Korrelation, (l) Summenmittelwert, (n) Varianz und (p) Verschiedenheit, welche den Mittelwert von Scan und Rescan bzw. die Differenz zwischen Scan und Rescan darstellen. Bei den Korrelationsdiagrammen zeigen die gestrichelten (-.-.) Linien die Steigung der Linie der kleinsten Quadrate, die durchgehende Linie (-) stellt die Linie der besten Übereinstimmung dar und die beiden anderen durchgehenden (-) Linien entsprechen der Grenzen des oberen und unteren**

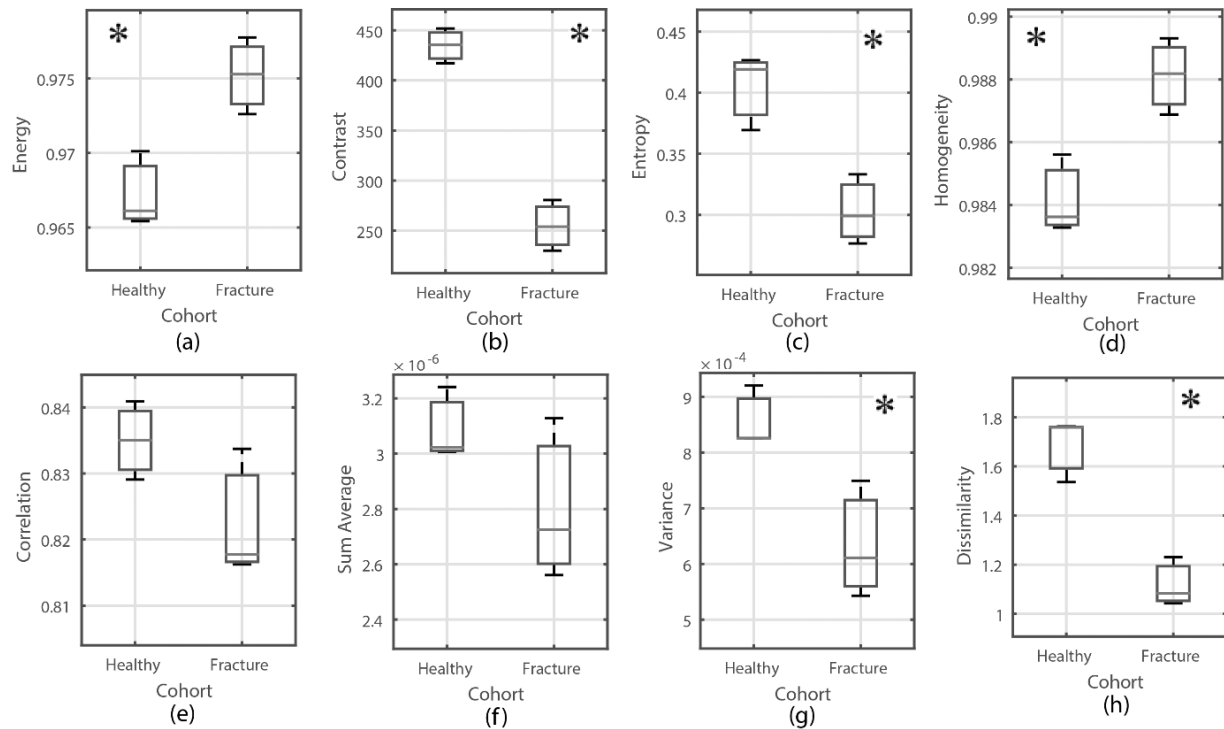


***Konfidenzintervalls (95%). Bei den Bland-Altman-Diagrammen repräsentiert die horizontale durchgehende Linie (-) den Mittelwert und die 2 gestrichelten Linien (-.-.-) zeigen das 95 %-Konfidenzintervall bei  $\pm 1,96$  Standardabweichungen an.***

Abbildung in Anlehnung an Mookiah et al., Osteoporosis International 2018.

### **Untersuchung der Unterscheidungsfähigkeit der Texturparameteranalyse des trabekulären Knochens bezüglich Gesund/Fraktur- Kohorte:**

Die Box Plots der Texturparameter in Abbildung 8 zeigen die deutliche Unterscheidung zwischen der Kohorte ohne bzw. mit Wirbelkörperfraktur. Die Texturparameter des trabekulären Knochens wurden in die Kohorte ohne bzw. mit Fraktur mittels t-Test eingestuft und nachfolgend dem SVM („support vector machine“)- Klassifikator zugeführt. Die gesamten Daten wurden in 10 gleiche Untereinheiten aufgeteilt, wobei 9 Untereinheiten zur Entwicklung der Klassifikatoren und eine Untereinheit zur Evaluierung der Leistung der Klassifikatoren genutzt wurde. Dieser Vorgang wurde 10-mal wiederholt und dabei wurden durchschnittliche Messungen der Leistung wie Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit berechnet. Die RBF („ radiale Basis Funktionen“)-Kernels erreichten eine maximale Sensitivität von 93,33%, Spezifität von 79,33% und Genauigkeit von 83% unter verschiedenen Kernel-Funktionen. Die detaillierten Ergebnisse sind in Tabelle 5 aufgeführt.



**Abbildung 8: Box plots der Texturparameter (a) Energie, (c) Kontrast, (e) Entropie, (g) Homogenität, (i) Korrelation, (k) Summenmittelwert, (m) Varianz und (o) Verschiedenheit für die Gesund- und Fraktur-Kohorte. (Der Stern \* kennzeichnet statistische Signifikanz bei  $p=0,05$ .)**

Abbildung in Anlehnung an Mookiah et al., Osteoporosis International 2018.

**Tabelle 5: Klassifikationsleistungsfähigkeit des SVM-Klassifikators mit verschiedenen Kernel-Funktionen.**

SVM Kernels	Durchschnittliche Sensitivität (%)	Durchschnittliche Spezifität (%)	Durchschnittliche Genauigkeit (%)
Linear	77.67	78.33	76
Polynomial	78.33	75.17	74.33
RBF	93.33	79.33	83

## 6. Diskussion

### 6.1 MRT

Die mittels „chemical shift encoding-based Wasser-Fett MRT“ bestimmte Protonendichtefettfraktion der Wirbelkörper gesunder Erwachsener war abhängig vom Alter und Geschlecht. Eine beschleunigte Fettmarkkonversion wurde bei Frauen im Gegensatz zu Männern beobachtet. Die altersabhängigen PDFF-Veränderungen von den Zwanzigern bis zu den Siebzigern zeigten eine auffällige anatomische Variation mit am stärksten ausgeprägten Veränderungen an den tieflumbalen Abschnitten bei beiden Geschlechtern.

2001 präsentierten Kugel et al. eine Studie mit 154 Probanden (Altersspanne: 11-95 Jahre; 70 männliche, 84 weibliche Probanden) bei denen eine single voxel-MR-Spektroskopie anhand einer PRESS-Sequenz (TR =2000/ TE=40 ms) am Lendenwirbelkörper 3 durchgeführt wurde [42]. Sie berichteten eine niedrigere relative Fettsignalintensität (korrigiert für die T2-Relaxation basierend auf durchschnittlichen T2-Relaxationszeiten) bei Frauen im Vergleich zu Männern über alle Altersgruppen. Die relative Fettsignalintensität erhöhte sich mit zunehmendem Alter von 24 % in der Altersgruppe 11-20 Jahre auf 54 % in der Altersgruppe der über 61-Jährigen. Somit wurde eine Alters- und Geschlechtsabhängigkeit des Fettanteils des Wirbelkörperknochenmarks demonstriert. Jedoch erfolgte keine Bestimmung der Protonendichtefettfraktion, wie sie in unserer Studie bestimmt wurde, was eine wichtige technische Limitation darstellt.

Griffith et al. führten single voxel- MR-Spektroskopien an LWK 3 bei 259 gesunden Probanden durch (Altersspanne: 62-90 Jahre; 145 Frauen, 114 Männer), ebenfalls unter Verwendung von PRESS (TR/TE 3000/25 ms). Sie analysierten Geschlechtsunterschiede im Fettgehalt des Wirbelkörperknochenmarks bei Probanden der Altersspannen 61-70, 71-80 und 81-90 Jahre, was von Kugel et al. nicht abgedeckt wurde. Ein beachtlicher Anstieg des Fettanteils des Wirbelkörperknochenmarks wurde bei Frauen zwischen 55 und 65 Jahren beobachtet, was in einem größeren Fettanteil des Wirbelkörperknochenmarks bei Frauen im Vergleich zu Männern in der Altersgruppe der über 60-Jährigen resultierte [19]. Die wesentliche technische

Limitation der Studie war die fehlende Korrektur von MR-Relaxationseffekten, was die Fett-Quantifizierung beeinträchtigt. Wir extrahierten die Protonendichtefettfraktion des Wirbelkörperknochenmarks, was vorteilhaft ist, da beeinträchtigende Faktoren wie multiple „Peaks“ des Fettspektrums, T1-Bias- und T2\*-Decay-Effekte mit berücksichtigt werden [43].

Die Wasser-Fett-Bildgebung wurde bereits der single voxel-MR-Spektroskopie gegenübergestellt, mit guter Übereinstimmung mit Messungen der Protonendichtefettfraktion des Wirbelkörperknochenmarks [44]. Trotz dieser technischen Belange und Schwierigkeiten beim Vergleich von absoluten Fettfraktionswerten des Knochenmarks, stimmen unsere Studienergebnisse mit den single voxel-MR-Spektroskopie-Studien überein und zeigen ebenfalls eine beschleunigte Fettmarkskonversion bei Frauen im Vergleich zu Männern ab den Vierzigern aufwärts. Dieses Ergebnis könnte mit den durch die Menopause ausgelösten physiologischen Veränderungen erklärt werden. Während jede Akquisition bei der single voxel-MR-Spektroskopie auf einen Wirbelkörper begrenzt ist, erlaubt die „chemical shift encoding-based Wasser-Fett MRT“ eine räumlich aufgelöste Messung des Fettanteils des Knochenmarks. Deswegen waren wir in der Lage die anatomische Variabilität der relativen altersabhängigen PDFF-Veränderungen der Lendenwirbelsäule mit einer Scandauer von 1 Minute und 17 Sekunden abzudecken. Kugel et al. berichteten eine Scandauer von 1 Minute und 23 Sekunden für eine single voxel- MR-Spektroskopie an LWK 3 [42]. In bisherigen Arbeiten konnte eine Abdeckung der gesamten Wirbelsäule bei Kindern in 3 Minuten und bei Erwachsenen in 10 Minuten mittels „chemical shift encoding-based Wasser- Fett MRT“ erreicht werden [45][24]. Unsere Studie hat relative altersabhängige PDFF-Veränderungen von den Zwanzigern bis zu den Siebzigern aufgezeigt, mit am stärksten ausgeprägten Veränderungen an den tieflumbalen Wirbelkörpern bei beiden Geschlechtern. Diese Ergebnisse stimmen überein mit einer Multidetektor-Computertomografie-Studie von Valentinitich et al. [46]. Sie haben den altersabhängigen Knochenabbau an der Wirbelsäule bei gesunden Probanden untersucht und berichteten über einen initialen Knochendichteverlust an LWK 5 in der Kohorte der Probanden in ihren Fünfzigern, welcher sich bis BWK 10 in der Kohorte der Probanden in ihren Siebzigern ausgedehnt hat. Deshalb muss die anatomische Variabilität von altersabhängigem Knochenabbau und Fettmarkskonversion mitberücksichtigt werden bei der lokalen Risikobestimmung von osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen und beim Therapiemonitoring. Darüber hinaus deuten unsere Ergebnisse an, dass eine räumlich aufgelöste PDFF-Karte single voxel-MR-Spektroskopie-basierter PDFF-Messungen vorzuziehen ist. Unsere Studie hat

Limitationen, die eingeräumt werden müssen. Erstens war die Fallzahl der Probanden in einigen Altersgruppen relativ klein, besonders in der Altersgruppe der 70-79 Jährigen (n=12). Zweitens wurden die PDFF- Werte an LWK 1-4 entsprechend von DXA-Messungen bestimmt. Es sind zukünftige Studien notwendig, um die altersabhängigen Veränderungen des Knochenmarks an der Hals- und Brustwirbelsäule zu evaluieren und um korrespondierende PDFF-Referenzwerte zu erlangen. Drittens wurde der Menopausen-Status nicht bei allen Probandinnen ermittelt. Deshalb war eine Analyse der PDFF-Unterschiede basierend auf dem Menopausen-Status nicht möglich und ist demzufolge eine Limitation der Studie. Schließlich ist die Akquisition des Fettsättigungsindex des Knochenmarks mit der verwendeten Wasser-Fett-Bildgebung nicht möglich. Referenzdaten des Fettsättigungsindex unter Verwendung der MR-Spektroskopie sind in der Zukunft wünschenswert [18].

## 6.2 CT

In dieser Studie haben wir unter Verwendung von Texturparametern die Reproduzierbarkeit von Multidetektor- Computertomografie-Bildern ohne und mit intravenöser Kontrastmittelgabe sowie mit verschiedenen Schichtdicken (1 mm, 2 mm und 3 mm Schichtdicke) untersucht. Zusätzlich haben wir die Langzeit-Reproduzierbarkeit (Scan-Rescan) erforscht und die Klassifizierung in Patienten ohne bzw. mit Wirbelkörperfraktur aufgezeigt. Die Energie, Entropie, Homogenität und Varianz zeigten signifikante Korrelationen und enge „limits of agreement“ zwischen MDCTs ohne und mit intravenöser Kontrastmittelgabe (Abbildung 4). Energie quantifiziert Regelmäßigkeit, Entropie misst die Präsenz von Heterogenität in den GLCM-Elementen, Homogenität berechnet die räumliche Nähe der Verteilung in den diagonalen GLCM-Elementen und Varianz ist ein ähnlicher Parameter wie Entropie, sie misst die Verteilung der Differenz zwischen den Referenz- und den Nachbarvoxels. Die signifikante Korrelation der genannten Parameter zeigte auf, dass intravenöses Kontrastmittel die Regelmäßigkeit, die Zufälligkeit und die Verteilung der Voxels in einem Bild nicht beeinflusst. Deshalb können diese Texturparameter zum opportunistischen Osteoporose-Screening an kontrastmittelgestützten Routine-Multidetektorcomputertomografien angewendet werden. Kontrast, Korrelation, Summenmittelwert und Verschiedenheit erreichten eine signifikante Korrelation. Jedoch zeigten diese Parameter breitere „limits of agreement“ und eine größere Verzerrung in den Bland-Altman-Diagrammen, aufgrund der durch

intravenöse Kontrastmittelgabe erhöhten Schwächungswerte. Kontrast spiegelt die Schärfe von Bildern und die Tiefe von Texturfurchen wider. Eine große Anzahl von Voxels mit großen Graustufenunterschieden führte zu größeren Kontrastwerten, wohingegen die Verschiedenheit die Texturheterogenität bestimmt. Daher deckten breitere „limits of agreement“ für Kontrast und Verschiedenheit auf, dass die intravenöse Kontrastmittelapplikation den Bildkontrast verstärkt. Die große Verzerrung der Korrelation und des Summenmittelwerts bei den Bland-Altman-Diagrammen zeigt die minimale Änderung der Beschaffenheit der Bildtextur mit intravenöser Kontrastmittelgabe. Deshalb sind diese Parameter weniger zum opportunistischen Osteoporosescreening bei kontrastverstärkten Computertomografieuntersuchungen geeignet [40][47].

Energie, Entropie und Homogenität wiesen eine hohe Korrelation und eine exzellente Übereinstimmung zwischen 1 mm und 2 mm Schichtdicke auf. Während Kontrast, Summenmittelwert, Varianz und Verschiedenheit eine signifikante Korrelation zeigten, wiesen Kontrast und Verschiedenheit jedoch ein breiteres „level of agreement“ und größere Verzerrung auf (Abbildung 5). Es stellte sich heraus, dass die Erhöhung der Schichtdicke die Uniformität der Voxels nicht beeinflusst. Darüber hinaus zeigten die Texturparameter zwischen 1 mm und 3 mm Schichtdicke eine hohe Korrelation und eine gute Übereinstimmung für Kontrast, Summenmittelwert, Varianz und Verschiedenheit. Energie, Entropie, Homogenität und Korrelation wiesen eine signifikante Korrelation, aber breitere „levels of agreement“ und größere Verzerrungen auf (Abbildung 6). Der Korrelationskoeffizient  $r$  war niedriger, verglichen mit 1 mm versus 2 mm Schichtdicke. Deshalb können Energie, Entropie und Homogenität zum opportunistischen Osteoporosescreening an sagittalen Reformatierungen von Routine- MDCT-Bildern mit einer Schichtdicke bis zu 3 mm genutzt werden.

Daneben erfolgte eine Evaluierung der Langzeit-Reproduzierbarkeit von Scan-Rescan- Multidetektorcomputertomografie-Bildern durch Verwendung von Texturparametern. Die Ergebnisse zeigten auf, dass alle ermittelten Parameter eine signifikante Korrelation aufwiesen. Die Bland-Altman-Diagramme legten breitere „limits of agreement“ dar, verglichen mit dem Effekt von intravenöser Kontrastmittelgabe und dem von verschiedener Schichtdicke (Abbildung 7). Die Verzerrung könnte Folge der Veränderung des „field of view“ sein, welche zu unterschiedlicher räumlicher Auflösung führt [48]. Deshalb ist opportunistisches Osteoporose-Screening mit kontrastverstärkten Routine-Multidetektorcomputertomografieuntersuchungen durchführbar, aber

versehentliche Veränderungen des „field of view“ müssen beim longitudinalen Osteoporoseassessment bedacht werden, zum Beispiel beim Therapiemonitoring.

Die Notwendigkeit von Klassifikatoren beim Screening von Erkrankungen steigt sukzessive an, da große Datenmengen bei klinischen Routineuntersuchungen und Forschungsstudien generiert werden. Die Mustererkennungstechniken helfen die Zusammenhänge von Krankheiten besser zu verstehen und können in der Prognosebeurteilung hilfreich sein. Unter verschiedenen Klassifizierungstechniken bieten die „support vector machines“ (SVM) optimale Ergebnisse bei undurchsichtigen und komplexen Fragestellungen [49]. Diese statistische Lernmethode funktioniert nach dem Prinzip der strukturellen Risikominimierung. SVM nutzt Hyperebenen im hochdimensionalen Merkmalsraum und trennt die Daten für bestmögliche Lösungen [39]. Texturbasierte quantitative Merkmale werden genutzt um Uniformität, zufällige Verteilung und sich wiederholende Muster in einem Bild zu bestimmen [50]. GLCM-Merkmale sind breit genutzte Quantifizierungsmethoden von Texturparametern [38][51][52]. In unserer Studie haben wir SVM-Klassifikatoren mit linearen, polynomialen und RBF- Kernels und GLCM-Merkmale genutzt bei der Unterscheidung der Kohorten ohne bzw. mit Wirbelkörperfraktur. Damit erreichten wir eine durchschnittliche Genauigkeit bei der Klassifizierung von 83 %. Die quantitativen Messungen konnten somit angemessen zwischen Probanden ohne und mit Wirbelkörperfraktur unterscheiden.

Als Limitation unserer Studie ist zu nennen, dass die Korrelation zwischen Texturparametern und der Knochenmineralsalzdichte nicht evaluiert wurde, da DXA- und QCT-Daten von den Probanden nicht bestimmt wurden.

### **6.3 Ausblick**

Zukünftig sollten sowohl mit der dargelegten MRT- als auch mit der CT-Methode longitudinale Studien mit großen Kollektiven durchgeführt werden, um zu überprüfen, ob das osteoporotische Frakturrisiko damit besser vorausgesagt werden kann.

Was die Computertomografie anbelangt, so gibt es bereits Arbeiten, die aufgezeigt haben, dass durch die Bestimmung der Knochenmineralsalzdichte (BMD) an Routine-Multidetektorcomputertomografieuntersuchungen opportunistisch das Frakturrisiko besser vorausgesagt werden kann [53][54]. Es

gibt jedoch noch keine longitudinalen Studien, die unter Verwendung der Texturparameteranalyse an Routine-CT-Untersuchungen überprüft haben, ob damit das Auftreten von inzidentellen osteoporotischen Frakturen besser vorausgesagt werden kann.

Ebenfalls wurde die magnetresonanztomografische Bestimmung der Protonendichtefettfraktion (PDFF) bisher nur an Gesunden zur Bestimmung einer etwaigen Osteoporose oder an Patienten mit frakturierten Wirbelkörpern z.B. zur möglichen Unterscheidung einer benignen versus malignen Fraktur angewendet [55][56]. Es ist jedoch noch nicht in longitudinalen Studien untersucht worden, ob damit im Verlauf eine osteoporotische Fraktur besser vorausgesagt werden kann.

## 7.Schlussfolgerungen

Zusammenfassend konnte in der MRT-Studie eine beschleunigte Fettmarkkonversion bei Frauen mit zunehmendem Alter aufgrund des Eintritts der Menopause beobachtet werden. Die relativen altersabhängigen PDFF-Veränderungen von Probanden in ihren Zwanzigern bis in ihren Siebzigern zeigte eine anatomische Variabilität mit am stärksten ausgeprägten Veränderungen an den tieflumbalen Abschnitten bei beiden Geschlechtern. Die Ergebnisse erlauben eine Einsicht in die physiologischen Veränderungen der Zusammensetzung des Wirbelkörperknochenmarks und sollten als Referenzdaten dienen. Aufgrund der anatomischen Variabilität von altersabhängigen Veränderungen des Wirbelkörperknochenmarks ist eine räumlich aufgelöste PDFF-Karte von Vorteil gegenüber single-voxel-MRS-basierten PDFF-Messungen. Die geschaffene Referenzdatenbank für die Protonendichtefettfraktion (PDFF) an der Lendenwirbelsäule sollte nun breit an Patienten angewendet werden.

Die CT- Studie hat bewiesen, dass spezifische Texturparameter zuverlässig an den sagittalen Reformatierungen mit Schichtdicken bis 3 mm durchgeführter kontrastverstärkter Routine- MDCT-Untersuchungen ermittelt werden können. Darüber hinaus dürfte die Langzeit-Reproduzierbarkeit von Scan-Rescan klinisch akzeptabel sein. Zuguterletzt können Routine-Multidetektorcomputertomografiebilder mit intravenöser Kontrastmittelgabe für nachgelagerte Anwendungen wie Frakturrisikobestimmung unter Verwendung von SVM genutzt werden. Insgesamt ist jetzt aufgrund der verlässlichen Reproduzierbarkeit eine breite Anwendung auf Patientenkollektive,



z.B. onkologische Patienten in der Nachsorge, möglich, um opportunistisch das osteoporotische Frakturrisiko besser vorausszusagen.

## 8. Zusammenfassung/Abstracts

### 8.1 Deutsch

Quantitative Osteoporose-Bildgebung an der Wirbelsäule: Reproduzierbarkeit von Knochenstrukturparameter und altersbedingte Veränderungen des Knochenmarkfettgehalts

#### **Zielsetzung:**

**MR-Studie:** Ziel unserer Studie war es, die alters- und geschlechtsabhängige anatomische Variabilität der Protonendichtefettfraktion (PDFF) an der Lendenwirbelsäule Erwachsener mittels „chemical shift encoding-based“ Wasser-Fett MRT zu untersuchen. Die bisher existierenden PDFF-Referenzwerte der Wirbelsäule wurden mit MRS ermittelt, dagegen ist mit der „ chemical shift encoding-based“ Wasser-Fett MRT eine räumliche Auflösung des Fettanteils möglich.

**CT-Studie:** Das Ziel der Studie war es die Durchführbarkeit des opportunistischen Osteoporosescreenings unter Verwendung der Texturparameteranalyse an routinemäßigen kontrastverstärkten Multidetektor-Computertomografien zu untersuchen.

#### **Material und Methoden:**

**MR-Studie:** Insgesamt wurden 156 gesunde Probanden mit einem Alter über 20 Jahre rekrutiert: Altersspanne 20-29 Jahre (Zwanziger): 12/30 Männer/Frauen; 30-39 Jahre (Dreißiger): 15/9 Männer/Frauen; 40-49 Jahre (Vierziger): 4/14 Männer/Frauen; 50-59 Jahre (Fünfziger): 9/27 Männer/Frauen; 60-69 Jahre (Sechziger): 5/19 Männer/Frauen; 70-79 Jahre (Siebziger): 4/8 Männer/Frauen. Es wurde eine 8-Echo 3D- gespoilte Gradientenechosequenz an einem 3 Tesla MRT-Gerät zur chemical-shift kodierten Wasser-Fett Separation an der Lendenwirbelsäule verwendet. Die Datenprozessierung erfolgte mit dem Fettquantifizierungsroutineprogramm des Herstellers. Die Berechnung der PDFF-

Karte erfolgte als Quotient des Fettsignals dividiert durch die Summe des Fett- und Wassersignals. Entsprechend der DXA wurden die Wirbelkörper L1-L4 manuell segmentiert, um die PDFF-Werte an jedem Wirbelkörper zu extrahieren, dabei wurden die hinteren Wirbelelemente und sklerotische Veränderungen der Endplatten ausgespart.

**CT-Studie:** Durchführung einer Texturanalyse an der Wirbelsäule von routinemäßigen Multidetektor-Computertomografien mit 64- und 256- Zeilen-Geräten. Zunächst erfolgte eine manuelle Segmentierung jedes einzelnen Wirbelkörpers. Nach Anwendung der Graustufen-Quantisierung an jedem Wirbelkörper extrahierte die GLCM-Texturparameteranalyse die Texturparameter Energie, Kontrast, Korrelation, Homogenität, Verschiedenheit, Entropie, Varianz und Summenmittelwert. Es wurde der Effekte von intravenösem Kontrastmittel (n= 7), Schichtdicke (n= 7) und Langzeitreproduzierbarkeit (n= 9) auf die Texturparameter untersucht. Darüber hinaus wurde die Unterscheidungsfähigkeit von Probanden mit bzw. ohne Wirbelkörperfraktur (n= 9 alters- und geschlechtsspezifische Paare) mittels SVM-Klassifikatoren und radialen Basisfunktionen getestet.

### **Ergebnisse:**

**MR-Studie:** Die Protonendichtefettfraktion (PDFF) gemittelt über L1-L4 war signifikant ( $p < 0,05$ ) größer bei Männern als bei Frauen in ihren Zwanzigern ( $32,0 \pm 8,0$  vs.  $27,2 \pm 6,0$  %) und Dreißigern ( $35,3 \pm 6,7$  vs.  $27,3 \pm 6,2$  %). Mit zunehmendem Alter zeigten Frauen im Vergleich zu Männern eine beschleunigte Fettmarkskonversion, jedoch im Mittel ohne signifikante ( $p > 0,05$ ) PDFF-Unterschiede in den Vierzigern ( $32,4 \pm 8,4$  vs.  $34,5 \pm 6,8$  %) und Fünfzigern ( $42,0 \pm 6,1$  vs.  $40,5 \pm 9,7$  %). Der beschleunigte Konversionsprozess setzte sich fort und resultierte in größeren PDFF-Werten im Mittel bei Frauen im Vergleich zu Männern in den Sechzigern ( $40,2 \pm 6,9$  vs.  $48,8 \pm 7,7$  %;  $p = 0,033$ ) und Siebzigern ( $43,9 \pm 7,6$  vs.  $50,5 \pm 8,2$  %;  $p = 0,208$ ), vorwiegend bedingt durch die Menopause. Die relativen altersabhängigen PDFF-Werte von den Zwanzigern bis zu den Siebzigern zeigten einen Anstieg bei Männern von 16,7 % (L1) auf 51,4 % (L4) und bei Frauen von 76,8 % (L1) auf 85,7 % (L4). Die relativen altersabhängigen PDFF-Veränderungen wurden folgendermaßen separat für Männer und Frauen an jedem Wirbelkörper berechnet:  $\text{PDFF Siebziger} - \text{PDFF Zwanziger} / \text{PDFF Zwanziger}$ . Dabei zeigte sich ein Anstieg von 16,7 % (L1) auf 51,4 % bei Männern und von 76,8 % (L1) auf 85,7 % bei Frauen. Somit ergab sich eine anatomisch

bedingte PDFF-Variation mit am stärksten ausgeprägten Veränderungen an den tieflumbalen Wirbelkörpern bei beiden Geschlechtern.

**CT-Studie:** Die von Routine-CT-Untersuchungen extrahierten Texturparameter zeigten signifikante Korrelationen ohne und mit intravenöser Kontrastmittelgabe sowie mit Schichtdicken von 1 mm, 2 mm und 3 mm ( r-Werte bis 0,91 bzw. bis 0,96). Auch bei der Anwendung von Texturparametern auf Scans-Rescans ergaben sich signifikante Korrelationen mit r-Werten bis 0,59. Der SVM-Klassifikator wies eine akzeptable Genauigkeit der Klassifikation von 83 % auf.

### **Schlußfolgerungen:**

**MR-Studie:** Die Ergebnisse gewähren ein besseres Verständnis der alters- und geschlechtsabhängigen physiologischen Veränderungen der Knochenmarkszusammensetzung der Wirbelkörper und könnten als Referenzdatenbank dienen. In Anbetracht der berichteten anatomischen Variation der altersabhängigen Veränderungen des Knochenmarks der Wirbelkörper suggerieren die Ergebnisse, dass eine räumlich aufgelöste PDFF-Karte MRS-basierter PDFF-Messungen vorzuziehen sein dürfte.

**CT-Studie:** Opportunistisches Osteoporosescreeing ist mittels Texturparameteranalyse an Routine-CT-Untersuchungen mit intravenöser Kontrastmittelgabe und Schichtdicken bis 3 mm an sagittalen Reformatierungen durchführbar.

## **8.2 English**

Quantitative Osteoporosis Imaging at the Spine: Reproducibility of bone texture parameters and age- and gender-dependent anatomical variations of vertebral bone marrow fat content

### **Purpose:**

**MR-study:** The purpose of our study was to evaluate the age- and gender-dependent anatomical variations of proton density fat fraction (PDFF) measurements at the lumbar spine in adults by the use of chemical shift encoding-based water-fat MRI. The so far existing PDFF reference values of the spine were acquired by MRS.

**CT-study:** The purpose of our study was to investigate whether opportunistic osteoporosis screening is feasible in routine MDCTs with intravenous contrast agents by the use of bone texture analysis.

### **Materials and Methods:**

**MR-study:** Inclusion of 156 healthy volunteers older than 20 years of age (age range 20-29 years: 12/30 males/females; 30-39: 15/9; 40-49: 4/14; 50-59: 9/27; 60-69: 5/19; 70-79: 4/8).

All patients underwent 3 T MRI at the lumbar spine by the use of an eight-echo 3D spoiled gradient-echo sequence for water-fat separation. Processing of the data was done with the fat quantification routine of the vendor. Computation of the PDFF map was performed as ratio of the fat signal over the sum of fat and water signals. Segmentation of each vertebra was done manually from L1-4 to extract PDFF values, with exclusion of the posterior elements and sclerotic changes of the endplates.

**CT-study:** Bone texture analysis in standard MDCT examinations using 64- and 256-row scanners was performed. First manually segmentation of each vertebra was done by using MITK. GLCM analysis extracted the texture parameters energy, contrast, correlation, homogeneity, dissimilarity, entropy, variance and sum average. Effects of intravenous contrast agent (n=7), slice thickness (n=7) and long-term reproducibility (n=9) on texture parameters were investigated. Furthermore, the feasibility of discrimination of subjects with and without vertebral fracture (n= 9 age and gender matched pairs) using SVM classifier and radial basis functions was investigated.

### **Results:**

**MR-study:** In their twenties and thirties mean PDFF-values from L1 to L4 were significantly ( $p < 0,05$ ) higher in males than females ( $32 \pm 8,0$  vs.  $27,2 \pm 6,0\%$  in the twenties) and ( $35,3 \pm 6,7$  vs.  $27,3 \pm 6,2\%$  in the thirties). We observed no significant ( $p > 0,05$ ) mean PDFF differences in the forties ( $32,4 \pm 8,4$  vs.  $34,5 \pm 6,8\%$ ) and fifties ( $42,0 \pm 6,1$  vs.  $40,5 \pm 9,7\%$ ). With increasing age the accelerated fat conversion of the bone marrow continued in females resulting in greater mean PDFF values in the sixties ( $40,2 \pm 6,9$  vs.  $48,8 \pm 7,7 \%$ ;  $p=0,033$ ) and seventies ( $43,9 \pm 7,6$  vs.  $50,5 \pm 8,2\%$ ;  $p=0,208$ ). The relative age-dependent PDFF change was computed separately for males and females at each vertebral level as: (PDFF seventies – PDFF twenties) / PDFF twenties. It turned out to increase

from 16,7 % (L1) to 51,4 % (L4) in males and 76,8 % (L1) to 85,7 % (L4) in females. The lower lumbar vertebrae in both genders showed the most evident relative age-related PDFF changes.

**CT-study:** The correlations between texture parameters extracted from MDCT scans with and without intravenous contrast agent use and with slice thicknesses of 1 mm, 2 mm vs. 3 mm proved to be significant ( $r$  up to 0,91 and  $r$  up to 0,96, respectively). Significant correlations in scans-rescans were observed up to  $r=0,59$ . The SVM classifier demonstrated an acceptable classification accuracy of 83 %.

### Conclusions:

**MR-study:** The results help to better understand the age- and gender-related physiological changes of the vertebral bone marrow composition at different vertebral levels and may serve as reference data. Because of these reported anatomical variations of the vertebral bone marrow, a spatially-resolved PDFF map is of advantage over single-voxel MRS- PDFF- measurements.

**CT-study:** Opportunistic osteoporosis screening is feasible in sagittal reformats of routine MDCT exams with intravenous contrast agent and slice thickness up to 3 mm by the use of texture analysis. SVM can be used as classifier for fractured versus non-fractured vertebrae.

## 9. Literaturverzeichnis

1. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001 Feb;285(6):785–95.
2. Puth M-T, Klaschik M, Schmid M, Weckbecker K, Münster E. Prevalence and comorbidity of osteoporosis- a cross-sectional analysis on 10,660 adults aged 50 years and older in Germany. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2018 May 14;19(1):144. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29759066>
3. Hallberg I, Bachrach-Lindström M, Hammerby S, Toss G, Ek A-C. Health-related quality of life after vertebral or hip fracture: a seven-year follow-up study. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2009 Nov;10(1):135. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2474-10-135>
4. Papaioannou A, Kennedy C, Ioannidis G, Sawka A, Hopman W, Pickard L, Brown J, Josse R, Kaiser S, Anastassiades T. The impact of incident fractures on health-related quality of life: 5 years of data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* [Internet]. 2009;20. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0743-7>
5. Jalava T, Sarna S, Pylkkänen L, Mawer B, Kanis JA, Selby P, Davies M, Adams J, Francis RM, Robinson J, McCloskey E. Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2003 Jul;18(7):1254–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12854835>
6. Ioannidis G, Papaioannou A, Hopman WM, Akhtar-Danesh N, Anastassiades T, Pickard L, Kennedy CC, Prior JC, Olszynski WP, Davison KS, Goltzman D, Thabane L, Gafni A, Papadimitropoulos EA, Brown JP, Josse RG, Hanley DA, Adachi JD. Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *CMAJ* [Internet]. 2009 Sep 1;181(5):265–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19654194>
7. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen T V, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* [Internet]. 2009 Feb 4;301(5):513–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19190316>
8. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey E V, Jönsson B, Kanis JA. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report

- prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporos [Internet]. 2013;8:136. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24113837>
9. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. Osteoporos Int [Internet]. 1994 Nov;4(6):368–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7696835>
  10. Schuit SCE, van der Klift M, Weel AEAM, de Laet CEDH, Burger H, Seeman E, Hofman A, Uitterlinden AG, van Leeuwen JPTM, Pols HAP. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. Bone [Internet]. 2004 Jan;34(1):195–202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14751578>
  11. Hillier TA, Cauley JA, Rizzo JH, Pedula KL, Ensrud KE, Bauer DC, Lui L-Y, Vesco KK, Black DM, Donaldson MG, Leblanc ES, Cummings SR. WHO absolute fracture risk models (FRAX): do clinical risk factors improve fracture prediction in older women without osteoporosis? J Bone Miner Res [Internet]. 2011 Aug;26(8):1774–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21351144>
  12. Hwang S, Panicek DM. Magnetic resonance imaging of bone marrow in oncology, Part 1. Skeletal Radiol [Internet]. 2007 Oct;36(10):913–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17492443>
  13. Steiner RM, Mitchell DG, Rao VM, Schweitzer ME. Magnetic resonance imaging of diffuse bone marrow disease. Radiol Clin North Am [Internet]. 1993 Mar;31(2):383–409. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8446756>
  14. Schwartz A V, Sigurdsson S, Hue TF, Lang TF, Harris TB, Rosen CJ, Vittinghoff E, Siggeirsdottir K, Sigurdsson G, Oskarsdottir D, Shet K, Palermo L, Gudnason V, Li X. Vertebral bone marrow fat associated with lower trabecular BMD and prevalent vertebral fracture in older adults. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2013 Jun;98(6):2294–300. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23553860>
  15. Yeung DKW, Griffith JF, Antonio GE, Lee FKH, Woo J, Leung PC. Osteoporosis is associated with increased marrow fat content and decreased marrow fat unsaturation: a proton MR spectroscopy study. J Magn Reson Imaging [Internet]. 2005 Aug;22(2):279–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16028245>
  16. Griffith JF, Yeung DKW, Antonio GE, Lee FKH, Hong AWL, Wong SYS, Lau

- EMC, Leung PC. Vertebral bone mineral density, marrow perfusion, and fat content in healthy men and men with osteoporosis: dynamic contrast-enhanced MR imaging and MR spectroscopy. *Radiology* [Internet]. 2005 Sep;236(3):945–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16055699>
17. Griffith JF, Yeung DKW, Antonio GE, Wong SYS, Kwok TCY, Woo J, Leung PC. Vertebral marrow fat content and diffusion and perfusion indexes in women with varying bone density: MR evaluation. *Radiology* [Internet]. 2006 Dec;241(3):831–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17053202>
  18. Patsch JM, Li X, Baum T, Yap SP, Karampinos DC, Schwartz A V, Link TM. Bone marrow fat composition as a novel imaging biomarker in postmenopausal women with prevalent fragility fractures. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2013 Aug;28(8):1721–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23558967>
  19. Griffith JF, Yeung DKW, Ma HT, Leung JCS, Kwok TCY, Leung PC. Bone marrow fat content in the elderly: a reversal of sex difference seen in younger subjects. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2012 Jul;36(1):225–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22337076>
  20. Kugel H, Jung C, Schulte O, Heindel W. Age- and sex-specific differences in the <sup>1</sup>H-spectrum of vertebral bone marrow. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2001 Feb;13(2):263–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/1522-2586%28200102%2913%3A2%3C263%3A%3AAID-JMRI1038%3E3.0.CO%3B2-M>
  21. Li G, Xu Z, Gu H, Li X, Yuan W, Chang S, Fan J, Calimante H, Hu J. Comparison of chemical shift-encoded water-fat MRI and MR spectroscopy in quantification of marrow fat in postmenopausal females. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2017 Jan;45(1):66–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27341545>
  22. Karampinos DC, Ruschke S, Dieckmeyer M, Diefenbach M, Franz D, Gersing AS, Krug R, Baum T. Quantitative MRI and spectroscopy of bone marrow. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2018 Feb;47(2):332–53. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmri.25769>
  23. Baum T, Yap SP, Dieckmeyer M, Ruschke S, Eggers H, Kooijman H, Rummeny EJ, Bauer JS, Karampinos DC. Assessment of whole spine vertebral bone marrow fat using chemical shift-encoding based water-fat MRI. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2015 Oct;42(4):1018–23. Available



- from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmri.24854>
24. Ruschke S, Pokorney A, Baum T, Eggers H, Miller JH, Hu HH, Karampinos DC. Measurement of vertebral bone marrow proton density fat fraction in children using quantitative water-fat MRI. *MAGMA* [Internet]. 2017 Oct;30(5):449–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28382554>
  25. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. *South Med J* [Internet]. 2001 Jun;94(6):569–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11440324>
  26. Burghardt AJ, Link TM, Majumdar S. High-resolution computed tomography for clinical imaging of bone microarchitecture. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 2011 Aug;469(8):2179–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21344275>
  27. Baum T, Karampinos DC, Liebl H, Rummeny EJ, Waldt S, Bauer JS. High-resolution bone imaging for osteoporosis diagnostics and therapy monitoring using clinical MDCT and MRI. *Curr Med Chem* [Internet]. 2013;20(38):4844–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24083607>
  28. Ito M, Ikeda K, Nishiguchi M, Shindo H, Uetani M, Hosoi T, Orimo H. Multi-detector row CT imaging of vertebral microstructure for evaluation of fracture risk. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2005 Oct;20(10):1828–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16160740>
  29. Issever AS, Link TM, Kentenich M, Rogalla P, Burghardt AJ, Kazakia GJ, Majumdar S, Diederichs G. Assessment of trabecular bone structure using MDCT: comparison of 64- and 320-slice CT using HR-pQCT as the reference standard. *Eur Radiol* [Internet]. 2010 Feb 27;20(2):458–68. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00330-009-1571-7>
  30. Baum T, Gräbeldinger M, R ath C, Garcia EG, Burgkart R, Patsch JM, Rummeny EJ, Link TM, Bauer JS. Trabecular bone structure analysis of the spine using clinical MDCT: can it predict vertebral bone strength? *J Bone Miner Metab* [Internet]. 2014 Jan;32(1):56–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23604586>
  31. Issever AS, Link TM, Kentenich M, Rogalla P, Burghardt AJ, Kazakia GJ, Majumdar S, Diederichs G. Assessment of trabecular bone structure using MDCT: comparison of 64- and 320-slice CT using HR-pQCT as the reference standard. *Eur Radiol* [Internet]. 2010 Feb;20(2):458–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19711081>

32. 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* [Internet]. 1987 Dec;2(6):595–610. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3455637>
33. Raeth C, Müller D, Sidorenko I, Monetti R, Eckstein F, Matsuura M, Lochmüller E-M, Zysset PK, Bauer J. Scaling relations between bone volume and bone structure as found using 3D  $\mu$ CT images of the trabecular bone taken from different skeletal sites. In: Molthen RC, Weaver JB, editors. 2010. p. 76261L. Available from: <http://proceedings.spiedigitallibrary.org/proceeding.aspx?doi=10.1117/12.843779>
34. Shirvaikar M, Huang N, Dong XN. THE MEASUREMENT OF BONE QUALITY USING GRAY LEVEL CO-OCCURRENCE MATRIX TEXTURAL FEATURES. *J Med imaging Heal informatics* [Internet]. 2016 Oct;6(6):1357–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28042512>
35. Mookiah MRK, Baum T, Mei K, Kopp FK, Kaissis G, Foehr P, Noel PB, Kirschke JS, Subburaj K. Effect of radiation dose reduction on texture measures of trabecular bone microstructure: an in vitro study. *J Bone Miner Metab* [Internet]. 2018 May;36(3):323–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28389933>
36. Ren J, Dimitrov I, Sherry AD, Malloy CR. Composition of adipose tissue and marrow fat in humans by  $^1\text{H}$  NMR at 7 Tesla. *J Lipid Res* [Internet]. 2008 Sep;49(9):2055–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18509197>
37. Wolf I, Vetter M, Wegner I, Böttger T, Nolden M, Schöbinger M, Hastenteufel M, Kunert T, Meinzer H-P. The medical imaging interaction toolkit. *Med Image Anal* [Internet]. 2005 Dec;9(6):594–604. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15896995>
38. Vallières M, Freeman CR, Skamene SR, El Naqa I. A radiomics model from joint FDG-PET and MRI texture features for the prediction of lung metastases in soft-tissue sarcomas of the extremities. *Phys Med Biol* [Internet]. 2015 Jul 21;60(14):5471–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26119045>
39. Cortes C, Vapnik V. *Machine Learning*. In Boston; 1995.
40. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein I. Textural features for image classification. *IEEE Trans Syst Man Cybern*. 1973;610–21.

41. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1986 Feb 8;1(8476):307–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2868172>
42. Kugel H, Jung C, Schulte O, Heindel W. Age- and sex-specific differences in the <sup>1</sup>H-spectrum of vertebral bone marrow. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2001 Feb;13(2):263–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11169833>
43. Karampinos DC, Ruschke S, Dieckmeyer M, Diefenbach M, Franz D, Gersing AS, Krug R, Baum T. Quantitative MRI and spectroscopy of bone marrow. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2018 Feb;47(2):332–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28570033>
44. Karampinos DC, Ruschke S, Dieckmeyer M, Eggers H, Kooijman H, Rummeny EJ, Bauer JS, Baum T. Modeling of T<sub>2</sub>\* decay in vertebral bone marrow fat quantification. *NMR Biomed* [Internet]. 2015 Nov;28(11):1535–42. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/nbm.3420>
45. Baum T, Yap SP, Dieckmeyer M, Ruschke S, Eggers H, Kooijman H, Rummeny EJ, Bauer JS, Karampinos DC. Assessment of whole spine vertebral bone marrow fat using chemical shift-encoding based water-fat MRI. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2015 Oct;42(4):1018–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25639780>
46. Valentinitzsch A, Trebeschi S, Alarcón E, Baum T, Kaesmacher J, Zimmer C, Lorenz C, Kirschke JS. Regional analysis of age-related local bone loss in the spine of a healthy population using 3D voxel-based modeling. *Bone* [Internet]. 2017 Oct;103:233–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28716553>
47. Zhao Q, Shi C-Z, Luo L-P. Role of the texture features of images in the diagnosis of solitary pulmonary nodules in different sizes. *Chin J Cancer Res* [Internet]. 2014 Aug;26(4):451–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25232219>
48. Vrtiska TJ, Hartman RP, Kofler JM, Bruesewitz MR, King BF, McCollough CH. Spatial resolution and radiation dose of a 64-MDCT scanner compared with published CT urography protocols. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2009 Apr;192(4):941–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19304698>
49. Mookiah MRK, Rajendra Acharya U, Lim CM, Petznick A, Suri JS. Data mining technique for automated diagnosis of glaucoma using higher order

- spectra and wavelet energy features. *Knowledge-Based Syst* [Internet]. 2012 Sep;33:73–82. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0950705112000500>
50. Ferrari RJ, Rangayyan RM, Desautels JE, Frère AF. Analysis of asymmetry in mammograms via directional filtering with Gabor wavelets. *IEEE Trans Med Imaging* [Internet]. 2001 Sep;20(9):953–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11585211>
51. Dhara AK, Mukhopadhyay S, Khandelwal N. 3D texture analysis of solitary pulmonary nodules using co-occurrence matrix from volumetric lung CT images. In: Novak CL, Aylward S, editors. 2013. p. 867039. Available from: <http://proceedings.spiedigitallibrary.org/proceeding.aspx?doi=10.1117/12.2007016>
52. Raja J V, Khan M, Ramachandra VK, Al-Kadi O. Texture analysis of CT images in the characterization of oral cancers involving buccal mucosa. *Dentomaxillofac Radiol* [Internet]. 2012 Sep;41(6):475–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22241875>
53. Baum T, Müller D, Dobritz M, Wolf P, Rummeny EJ, Link TM, Bauer JS. Converted lumbar BMD values derived from sagittal reformations of contrast-enhanced MDCT predict incidental osteoporotic vertebral fractures. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2012 Jun;90(6):481–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22484555>
54. Lee SJ, Binkley N, Lubner MG, Bruce RJ, Ziemlewicz TJ, Pickhardt PJ. Opportunistic screening for osteoporosis using the sagittal reconstruction from routine abdominal CT for combined assessment of vertebral fractures and density. *Osteoporos Int* [Internet]. 2016 Mar;27(3):1131–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26419470>
55. Kühn J-P, Hernando D, Meffert PJ, Reeder S, Hosten N, Laqua R, Steveling A, Ender S, Schröder H, Pillich D-T. Proton-density fat fraction and simultaneous R2\* estimation as an MRI tool for assessment of osteoporosis. *Eur Radiol* [Internet]. 2013 Dec;23(12):3432–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23812246>
56. Schmeel FC, Luetkens JA, Enkirch SJ, Feißt A, Endler CH-J, Schmeel LC, Wagenhäuser PJ, Träber F, Schild HH, Kukuk GM. Proton density fat fraction (PDFF) MR imaging for differentiation of acute benign and neoplastic compression fractures of the spine. *Eur Radiol* [Internet]. 2018 Jun 1; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29858641>

## 10. Anhang

### 10.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Repräsentative Segmentierung der Wirbelkörper L1-L4 in den PDFF-Maps von einer 22- (A) und einer 61-(B) Jährigen. ....	11
Abbildung 2: Sagittale Reformatierungen einer MDCT-Untersuchung (A) mit und ohne i.v.-KM, (B) mit verschiedenen Schichtdicken, (C) Scan und Wiederholungsscan, (D) Gesund/Fraktur-Kohorte. ....	13
Abbildung 3: Mittelwert und Standardabweichung der PDFF-Werte von Männern (blau) und Frauen (rot) von L1-L4. ....	19
Abbildung 4: Korrelationsdiagramme von Texturparametern basierend aus MDCT mit und ohne intravenösem Kontrastmittel.....	22
Abbildung 5: Korrelationsdiagramme zwischen 1 mm und 2 mm Schicktdicke. ....	25
Abbildung 6: Korrelationsdiagramme zwischen 1 mm und 3 mm Schichtdicke. ....	26
Abbildung 7: Korrelationsdiagramme zwischen Scan- und Rescan - Texturparameter .....	28
Abbildung 8: Box plots der Texturparameter .....	30

### 10.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anzahl (n) der Probanden (Männer/Frauen) mit Mittelwert und Standardabweichung von Alter und BMI für jede Altersgruppe. ....	16
Tabelle 2: Mittelwert und Standardabweichung der Protonendichtefettfraktion (PDFF) gemittelt über L 1-4 für jede Altersgruppe.....	17
Tabelle 3: Anatomische Schwankungen der PDFF-Werte für jede Altersgruppe aufgeteilt in beide Geschlechter.....	20
Tabelle 4: Relative altersbezogene PDFF-Veränderungen für beide Geschlechter von L1-4. ....	21
Tabelle 5: Klassifikationsleistungsfähigkeit des SVM-Klassifikators mit verschiedenen Kernel-Funktionen.....	30

### 10.3 Danksagung

Die Anfertigung dieser Arbeit wäre ohne die Unterstützung von verschiedenen Personen nicht möglich gewesen. Zuvorderst möchte ich mich bei meinem Doktorvater PD Dr. med. Thomas Baum sowie meinem Mentor Prof. Dr. med. Jan Kirschke bedanken, die mir bei der Begleitung der Durchführung der Arbeit sowie bei Zusatzqualifizierungselementen wie wissenschaftlicher Kongressvortrag immer hilfsbereit zur Seite standen.

Mein Dank gilt auch der Arbeitsgruppe von Subburaj Karupppasamy und im Speziellen seinem Mitarbeiter Dr. Muthu Rama Krishnan Mookiah an der Universität für Technologie und Design in Singapur sowie Prof. Dr. med. Claus Zimmer, Direktor der Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie der TU München.

Schließlich möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Konstantin Holzapfel, Chefarzt des Instituts für Radiologie am Krankenhaus Landshut-Achdorf sowie bei meiner Familie für die Unterstützung bedanken.

### 10.4 Publikationen/Konferenzvorträge

Im Rahmen der Doktorarbeit war ich an folgenden wissenschaftlichen Originalarbeiten und Konferenzvorträgen beteiligt:

1. Feasibility of opportunistic osteoporosis screening in routine contrast-enhanced multi detector computed tomography (MDCT) using texture analysis.

Mookiah MRK, **Rohrmeier A**, Dieckmeyer M, Mei K, Kopp FK, Noel PB, Kirschke JS, Baum T, Subburaj K.

Osteoporosis International 2018 April 29(4):825-835. doi: 10.1007/s00198-017-4342-3.

2. Anatomical variation of age-related changes in vertebral bone marrow composition using chemical shift-encoding-based water-fat magnetic resonance imaging.

Baum T, **Rohrmeier A**, Syväri J, Diefenbach MN, Franz D, Dieckmeyer M, Scharr A, Hauner H, Ruschke S, Kirschke JS, Karampinos DC.

Frontiers in Endocrinology 2018 April 4;9:141. doi:10.3389/fendo.2018.00141

3. Association of paraspinal muscle water-fat mri-based measurements with isometric strength measurements.

Schlaeger S, Inhuber S, **Rohrmeier A**, Dieckmeyer M, Freitag F, Klupp E, Weidlich D, Feuerriegel G, Kreuzpointner F, Schwirtz A, Rummeny EJ, Zimmer C, Kirschke JS, Karampinos DC, Baum T.

Eur Radiol. 2019 Feb;29(2):599-608. doi: 10.1007/s00330-018-5631-8. Epub 2018 Jul 16.

4. Associations Between Lumbar Vertebral Bone Marrow and Paraspinal Muscle Fat Compositions-An Investigation by Chemical Shift Encoding-Based Water-Fat MRI.

Sollmann N, Dieckmeyer M, Schlaeger S, **Rohrmeier A**, Syvaeri J, Diefenbach MN, Weidlich D, Ruschke S, Klupp E, Franz D, Rummeny EJ, Zimmer C, Kirschke JS, Karampinos DC, Baum T.

Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Sep 28;9:563. doi: 10.3389/fendo.2018.00563. eCollection 2018.

5. Paraspinal Muscle DTI Metrics Predict Muscle Strength.

Klupp E, Cervantes B, Schlaeger S, Inhuber S, Kreuzpointner F, Schwirtz A, **Rohrmeier A**, Dieckmeyer M, Hedderich DM, Diefenbach MN, Freitag F, Rummeny EJ, Zimmer C, Kirschke JS, Karampinos DC, Baum T.

J Magn Reson Imaging. 2019 Feb 5. doi: 10.1002/jmri.26679. [Epub ahead of print]

6. Texture analysis of vertebral bone marrow using chemical shift encoding-based water-fat MRI: a feasibility study.

Burian E, Subburaj K, Mookiah MRK, **Rohrmeier A**, Hedderich DM, Dieckmeyer M, Diefenbach MN, Ruschke S, Rummeny EJ, Zimmer C, Kirschke JS, Karampinos DC, Baum T.

Osteoporos Int. 2019 Mar 22. doi: 10.1007/s00198-019-04924-9. [Epub ahead of print].

7. Lumbar muscle and vertebral bodies segmentation of chemical shift encoding-based water-fat MRI: the reference database MyoSegmentUM spine.

Burian E, **Rohrmeier A**, Schlaeger S, Dieckmeyer M, Diefenbach MN, Syväri J, Klupp E, Weidlich D, Zimmer C, Rummeny EJ, Karampinos DC, Kirschke JS, Baum

T.

BMC Musculoskelet Disord. 2019 Apr 9;20(1):152. doi: 10.1186/s12891-019-2528-x.

**8. Rohrmeier A:** Anatomical variation of age-related changes in vertebral bone marrow composition using chemical shift-encoding-based water-fat magnetic resonance imaging. Vortrag präsentiert auf dem European Congress of Radiology, ECR 2018, Wien.

Die Doktorarbeit lehnt sich an die publizierten Originalarbeiten 1. und 2. an.