

Technische Universität München
Fakultät für Medizin

Quantitative MRT-Bildgebung zur Abschätzung des
osteoporotischen Frakturrisikos an der Wirbelsäule und der
paraspinalen Muskelkomposition

Edoardo Guido Maria Aitala Becherucci

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: apl. Prof. Dr. Stefan Thorban

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Thomas Baum
2. Prof. Dimitrios Karampinos, Ph.D.

Die Dissertation wurde am 25.02.2022 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.07.2022 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
2. Zielsetzung	11
2.1 Texturanalyse mit CT und CSE-MRI kann die Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne osteoporotische Wirbelfrakturen verbessern.....	11
2.2 Assoziation der zervikalen und lumbalen paraspinalen Muskelkomposition mittels Texturanalyse von MR-basierten Protonendichte-Fettanteil	12
3. Hintergrund	14
3.1 Röntgenstrahlenbasierte Bildgebung	14
3.1.1 DXA.....	14
3.1.2 QCT (Quantitative Computertomographie).....	15
3.2 Magnetresonanztomographie (MRT)	17
4. Material und Methoden	19
4.1 Texturanalyse mit CT und CSE-MRI kann die Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne osteoporotische Wirbelfrakturen verbessern.....	19
4.1.1 Patienten	19
4.1.2 Aufnahme, Verarbeitung und Segmentierung von CT-Bildern	20
4.1.3 Aufnahme, Verarbeitung und Segmentierung von MR-Bildern	21
4.1.4 Textureanalyse.....	24
4.1.5 Statistische Auswertung	26
4.2 Assoziation der zervikalen und lumbalen paraspinalen Muskelkomposition mittels Texturanalyse von MR-basierten Protonendichte-Fettanteil	28
4.2.1 Patienten	28
4.2.2 Magnetresonanztomographie	28
4.2.3 Muskelfettquantifizierung.....	29
4.2.4 Texturanalyse.....	30
4.2.5 Statistische Auswertung	32
5. Ergebnisse	33
5.1 Texturanalyse mit CT und CSE-MRI kann die Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne osteoporotische Wirbelfrakturen verbessern.....	33
5.1.1 Probanden	33
5.1.2 Volumetrische Knochenmineraldichte (vBMD).....	33
5.1.3 Vorhersage der volumetrischen Knochenmineraldichte und Differenzierung der Patienten nach Frakturstatus	34
5.2 Assoziation der zervikalen und lumbalen paraspinalen Muskelkomposition mittels Texturanalyse von MR-basierten Protonendichte-Fettanteil	35
5.2.1 Geschlechtsspezifische Erkenntnisse	35
5.2.2 Muskelspezifische Ergebnisse.....	38

5.2.3	Korrelationen von PDFF-Messungen und Texturmerkmalen zwischen Muskelkompartimenten.....	38
6.	Diskussion	40
6.1	Texturanalyse mit CT und CSE-MRI kann die Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne osteoporotische Wirbelfrakturen verbessern.....	40
6.2	Assoziation der zervikalen und lumbalen paraspinalen Muskelkomposition mittels Texturanalyse von MR-basierten Protonendichte-Fettanteil	43
7.	Schlussfolgerungen	46
7.1	Texturanalyse mit CT und CSE-MRI kann die Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne osteoporotische Wirbelfrakturen verbessern.....	46
7.2	Assoziation der zervikalen und lumbalen paraspinalen Muskelkomposition mittels Texturanalyse von MR-basierten Protonendichte-Fettanteil	46
8.	Zusammenfassung / Abstract	47
8.1	Texturanalyse mit CT und CSE-MRI kann die Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne osteoporotische Wirbelfrakturen verbessern.....	47
8.1.1	Deutsch	47
8.1.2	Englisch.....	48
8.2	Assoziation der zervikalen und lumbalen paraspinalen Muskelkomposition mittels Texturanalyse von MR-basierten PDFF-Karten	50
8.2.1	Deutsch	50
8.2.2	Englisch.....	51
9.	Literaturverzeichnis	53
10.	Anhang	63
10.1	Abbildungsverzeichnis	63
10.2	Tabellenverzeichnis	64
10.3	Publikationen.....	64

Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
AUC	engl., area under the curve
BM	engl., bone marrow / Knochenmark
BMD	engl., bone mineral density / Knochendichte
BMI	engl., body mass index / Körpermasseindex
CE	engl. cervical musculature
CI	engl., confidence interval
CNN	engl., convolutional neural network
CSA(s)	engl., cross sectional area(s)/Querschnittsfläche(n)
CSE-MRI	engl., chemical shift encoding-based water-fat magnetic resonance imaging
CSI	engl., chemical shift imaging
CT	Computertomografie
DXA	engl., dual energy X-ray absorptiometry
ES	engl., erector spinae
GLCM	engl., gray-level co-occurrence matrix
GLRLM	engl., gray-level run-length matrix
HU	engl., Hounsfield units / Hounsfield-Einheiten
MITK	engl.: medical imaging interaction toolkit / Software zur Bearbeitung von medizinischer Bildgebung
MRI	engl., magnetic resonance imaging
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomografie
MVS	Multivoxel-Spektroskopie
PACS	engl., Picture Archiving and Communication System / Software zur Archivierung und Betrachtung von bildgebenden Datenmaterial
PDFF	engl. proton density fat fraction/Protonendichte-Fett-Fraktion
PS	engl. Psoas muscle
R ² _a	engl., adjusted R ²
ROI	engl., region of interest

STIR	engl., short tau inversion recovery-Sequenz
SVS	Single-Voxel-Spektroskopie
TA	engl., Texture analysis / Textureanalyse
TE _{min}	engl., minimal echo time
Δ TE	engl. echo time step
TF	engl. texture features
TR	engl., repetition time / Repetitionszeit
vBMD	engl., volumetric BMD / volumetrische Knochendichte
VF	engl., vertebral fracture / Wirbelkörperfraktur
VOI(s)	engl., volume(s) of interest

Vorwort

Diese Dissertationsschrift lehnt sich an folgenden Originalarbeiten an, die in internationalen peer-review Fachjournalen publiziert wurden:

- 1) „Association of Cervical and Lumbar Paraspinal Muscle Composition Using Texture Analysis of MR-Based Proton Density Fat Fraction Maps“

Diagnostics, 2021 Oct 18;11(10):1929, doi: 10.3390/diagnostics11101929.

Egon Burian*, Edoardo A. Becherucci*, Daniela Junker, Nico Sollmann, Tobias Greve, Hans Hauner, Claus Zimmer, Jan S. Kirschke, Dimitrios C. Karampinos, Karupppasamy Subbur, Thomas Baum and Michael Dieckmeyer

- 2) „Texture analysis using CT and chemical shift encoding-based water-fat MRI can improve differentiation between patients with and without osteoporotic vertebral fractures“

Frontiers in Endocrinology, 2022 Jan 4;12:778537, doi: 10.3389/fendo.2021.778537.

Nico Sollmann*, Edoardo A. Becherucci*, Christof Boehm, Malek El Hussein, Stefan Ruschke, Egon Burian, Jan S. Kirschke, Thomas M. Link, Karupppasamy Subburaj, Dimitrios C. Karampinos, Roland Krug, Thomas Baum, Michael Dieckmeyer

* Autoren sind gleichberechtigte Erstautoren (“equally contributed”).

Der Doktorand ist in beiden Publikationen gleichberechtigter Erstautor und war jeweils federführend an der Erstellung der Publikation beteiligt.

In Publikation 1 war die Arbeitsleistung des Doktoranden wie folgt:

Beteiligung an der Akquisition der MRT-Daten, alleinige Segmentierung der MRT-Daten, Beteiligung an der Durchführung der Textur Analyse und statistischen Auswertung, Erstellung der Publikation.

In Publikation 2 war die Arbeitsleistung des Doktoranden wie folgt:

Alleinige Segmentierung der MRT-Daten, Beteiligung an der Durchführung der Textur Analyse und statistischen Auswertung, Erstellung der Publikation.

1. Einleitung

Unter Osteoporose versteht man eine systemische, metabolische Erkrankung, welche durch eine allgemeine Reduktion der Knochenmasse und durch eine strukturelle Subversion der Knochenarchitektur gekennzeichnet ist, was zu einem erhöhten Risiko für Frakturen führt (NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention 2001a). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Osteoporose als eine Knochenmineraldichte (BMD) der Wirbelsäule oder der Hüfte von 2,5 Standardabweichungen oder mehr unter dem Mittelwert für gesunde, erwachsene Menschen (T-Score von $-2,5$ oder weniger), gemessen anhand der Dual-Energy-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) (Glaser and Kaplan 1997). Weiterhin wird die Unterscheidung in eine primäre und eine sekundäre Osteoporose vorgenommen. Primäre Osteoporose kann bei beiden Geschlechtern in jedem Alter auftreten, tritt jedoch bei Frauen häufig nach der Menopause und bei Männern im späteren Lebensverlauf auf. Im Gegensatz dazu ist die sekundäre Osteoporose eine Folge von Medikamenten (z. B. Glukokortikoiden), anderen Erkrankungen (z. B. Hypogonadismus) oder Krankheiten (z. B. Zöliakie) (NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention 2001b).

Das Risiko einer osteoporotischen Fraktur ist natürlich auch mit anderen Begleitfaktoren verbunden, einschließlich geringer Spitzenknochenmasse, hormonelle Faktoren und eine persönliche oder familiäre Veranlagung (Lane 2006).

Durch Osteoporose bedingte Frakturen stellen im Alter eine ernsthafte Ursache für Morbidität und Mortalität dar. Zu ihren Folgen zählen Behinderungen, Isolation, Verringerung der Autonomie, erhöhtes Risiko für Krankenhausaufenthalte und Einweisungen ins Pflegeheim sowie erhebliche Kosten für die Gesundheitssysteme. Daher tragen sie zu einer dramatischen Reduktion der Lebensqualität bei (Puth et al. 2018). Wirbelkompressionsfrakturen sind die häufigste Komplikation der Osteoporose. Alleine in Europa werden jedes Jahr etwa 400.000 neue Wirbelkörperfrakturen diagnostiziert und es wird geschätzt, dass diese Zahl sich bis 2050 tendenziell verdoppeln wird (Bleibler et al. 2013). Hauptursache ist in circa 80% der Fälle die Osteoporose. Aufgrund der hohen Prävalenz der Osteoporose bei Frauen ist das weibliche Geschlecht häufiger betroffen.

Die Prävalenz dieser Frakturart steigt mit zunehmendem Alter an und beträgt 5 bis 20 % in der Gruppe der 50-Jährigen und > 50 % in der Gruppe der über 80-Jährigen. (Mpotsaris et al. 2011)

Frauen mit einem oder mehreren Wirbelkörperkompressionsfrakturen haben eine 1,2-fach höhere altersbereinigte Sterblichkeitsrate im Vergleich zu Frauen ohne Frakturen, wobei das Sterberisiko mit der Anzahl der Frakturen zunimmt. (McCarthy and Davis 2016)

Üblicherweise, in der klinischen Routine, erfolgt die Beurteilung der Knochenmineraldichte (BMD) und des individuellen Frakturrisiko bei Osteoporose mittels Dual-Energy-Röntgen-Absorptiometrie (DXA). Ein großes klinisches Problem dieser Frakturen besteht darin, dass sie häufig auftreten, aber lange Zeit asymptomatisch bleiben können. Dies verlängert die Diagnose, den rechtzeitigen Behandlungsbeginn und die nachfolgenden Ansätze, um zukünftige zusätzliche osteoporotische Wirbelfrakturen zu vermeiden. (Haczynski and Jakimiuk n.d.; Melton et al. 1999)

Im Jahr 2010 wurde von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) das Diagnoseinstrument FRAX („Fracture Risk Assessment Tool“) eingeführt, um das Risiko für osteoporotischen Frakturen genauer zu definieren. Unter Berücksichtigung einfacher Faktoren (Alter, Geschlecht, Gewicht, Körpergröße, Frakturen in der Vorgeschichte, familiäre Frakturanamnese, Nikotinabusus, Kortisontherapie, rheumatische Erkrankungen, sekundäre Osteoporose, Alkoholabusus und BDM des proximalen Femurs) werden das 10-Jahres-Frakturrisiko geschätzt und die DXA-Ergebnisse besser interpretiert. (Hillier et al. 2011)

Das klinische Management von Patienten mit osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen fordert eine zuverlässige Einschätzung des individuellen Frakturrisikos; die aktuellen verfügbaren Instrumente weisen jedoch bekanntermaßen substantielle Einschränkungen auf, einschließlich Ungenauigkeit bei der Differenzierung von Patienten mit und ohne vorherrschende VFs, bei der Vorhersage neuer VFs und bei der Behandlungsüberwachung. (Maricic 2014; Siris et al. 2004)

Die Weiterentwicklung neuartiger MRT- und CT-basierter Biomarker in der Osteoporosedagnostik stellt daher Forschungsschwerpunkt und Motivation der vorliegenden Dissertation vor.

Die Skelettmuskulatur ist eines der dynamischsten und plastischsten Gewebe des menschlichen Körpers; beim Menschen umfasst sie ca. 40 % des Gesamtkörpergewichts und enthält 50–75 % aller Körperproteine. Muskeln bestehen hauptsächlich aus Wasser (75 %), Proteinen (20 %) Fett und Kohlenhydrate (5 %). Die Skelettmuskulatur ist somit ein wichtiges Speichersystem von essentiellen Lebensbausteinen. Im Allgemeinen hängt die Muskelmasse vom Gleichgewicht zwischen Proteinsynthese und -abbau ab und beide Prozesse werden von Faktoren wie Ernährungszustand, Hormonhaushalt, körperliche Aktivität/Bewegung und Krankheiten stark beeinflusst. (Frontera and Ochala 2015)

Die Muskelstruktur und -komposition verändert sich im Laufe des Lebensverlauf. Wenn der Proteinabbau die Proteinsynthese übersteigt, reduziert sich dementsprechend die Muskelmasse und spricht man von Muskelatrophie oder Muskeldegeneration - der Prozess ist in der Regel im höheren Lebensalter paraphysiologisch.

Mehrere Faktoren tragen zu strukturellen Veränderungen des Muskelgewebes wie Fettinfiltration und Atrophie bei, darunter steigender BMI und Alter und katabole Erkrankungen wie Sarkopenie und Kachexie(Burian et al. 2018; Robin L Marcus et al. 2012) .

Sarkopenie wird als eine Verminderung der Muskelfunktion bei Reduktion der Muskelmasse definiert; primäre Sarkopenie ist altersbedingt, während die sekundäre Form tritt in der Regel im Zusammenhang mit einer chronischen Erkrankung, wie zum Beispiel Diabetes mellitus oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung, auf.(Bauer et al. 2019)

Diese Erkrankung ist mit zahlreichen gesundheitsschädlichen Folgen vergesellschaftet; es gibt klare Hinweise auf Zusammenhänge zwischen Verlust der funktionellen Muskulatur bei Sarkopenie und zunehmenden Behinderung und Mortalität (Bachettini et al. 2020). Unter anderenkonnte es gezeigt werden, wie die präoperative Sarkopenie bei Pankreaskarzinompatienten mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert ist (Peng et al. 2021).

Kachexie wird als komplexes metabolisches Syndrom definiert, welches mit einer Grunderkrankung einhergeht (z.B. Tumorkrankheit, AIDS, chronische Herzinsuffizienz, chronische Nierenerkrankung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und durch

Muskelverlust mit oder ohne Verlust von Fettmasse gekennzeichnet ist. Das herausragende klinische Merkmal der Kachexie sind Gewichtsverlust bei Erwachsenen oder Wachstumsversagen bei Kindern, niedriger Albuminspiegel, Anorexie, erhöhter Muskelproteinabbau, Insulinresistenz und entzündliche Aktivität.(Evans et al. 2008).

In Anbetracht der klinischen Relevanz beider Krankheitsbilder stellt die Forschung über Sarkopenie und Kachexie, insbesondere die nicht-invasive Muskelstatusbewertung, ein Bereich von zunehmendem wissenschaftlichem Interesse dar.

Ziel des vorliegenden Projekts ist der Einsatz der CSE-MRT-basierten Textureanalyse-Methode (TA) zur Untersuchung physiologischer und pathologischer Veränderungen der paraspinalen Muskulatur.

2. Zielsetzung

2.1 Texturanalyse mit CT und CSE-MRI kann die Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne osteoporotische Wirbelfrakturen verbessern

Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) repräsentieren heutzutage Alternativen zu DXA im Rahmen der Osteoporosebildung. (Karampinos et al. 2018) Insbesondere wird die opportunistische Verwendung der CT zur Beurteilung der volumetrischen BMD (vBMD) in letzter Zeit immer häufiger eingesetzt. Die Extraktion der vBMD aus Routine-CT-Daten, die für andere Zwecke als das Osteoporose-Screening erfasst wurden zeigen eine gute Korrelation mit DXA-Messungen und weisen eine ausreichende Reproduzierbarkeit auf (Karampinos et al. 2018) (Schreiber et al. 2011). In Bezug auf die MRT-Bildgebung hat sich insbesondere die „Chemical Shift Encoding-Based Water-Fat MRI“ (CSE-MRI) als wertvolles Instrument etabliert, um die Protonendichte-Fettfraktion (PDFF) eines Wirbelkörpers - wichtiger Surrogat-Biomarker für die Knochengesundheit - zu bestimmen (Sollmann et al. 2021a). Erhöhte PDFF-Werte können, z.B., bei osteoporotischen Knochen beobachtet werden, und eine inverse Korrelation mit DXA- und CT-abgeleiteter BMD wurde bereits in verschiedenen Studien berichtet (Zhao et al. 2019). Die Prädisposition eines Patienten zu Fragilitätsfrakturen kann jedoch nicht allein durch eine verminderte vBMD oder Veränderungen des Fettgehalts des Knochenmarks (BM) erklärt werden; Knochenfestigkeit und Bruchfestigkeit werden nämlich auch von anderen Faktoren beeinflusst, einschließlich Knochengeometrie und mikrostrukturelle Architektur (Ammann and Rizzoli 2003a).

Die Texturanalyse (TA) wurde bereits als Bildanalysetechnik von CT-Daten angewendet, um eine präzisere Beurteilung der knöchernen Strukturen der Wirbelkörper bei Osteoporose zu ermöglichen. Im Wesentlichen liefert die TA Informationen über die Knochenstruktur durch verschiedenen Graustufenwerten und Pixelverteilung der analysierten Bilder (Castellano et al. 2004).

Die Textureanalyse kann auch auf der Basis von CSE-MRT-Bilder erfolgen. Es ist jedoch weitgehend unbekannt, ob eine CSE-MRT-basierte TA die vBMD vorhersagen kann und ob ein TA-Modell, welches sich sowohl auf CT als auch auf CSE-MRT stützt, zu einer verbesserten Differenzierung von Patienten mit und ohne osteoporotischem VF führen kann (Burian et al. 2019a).

Vor diesem Hintergrund entstand das Forschungsziel der vorliegenden Studie: es wird postuliert, dass die Kombination von CT- und CSE-MRT-basierter TA zu einer verbesserten Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne osteoporotischem VF im Vergleich zur vBMD und PDFF führen kann.

2.2 Assoziation der zervikalen und lumbalen paraspinalen Muskelkomposition mittels Texturanalyse von MR-basierten Protonendichte-Fettanteil

Der zweite Teilprojekt dieser Dissertation basiert auf einer Studie, welche sich ebenfalls der CSE-MRI-Technik bedient.

In der klinischen Praxis werden etablierte bildgebende Verfahren zur Beurteilung des Muskelstatus verwendet, und zwar die Dual-Energy-Röntgenabsorptiometrie (DXA) und die Computertomographie (CT). In bestimmten Situationen kommen auch fortgeschrittenere Verfahren, wie zum Beispiel die Einzelvoxel-Protonen-Magnetresonanzspektroskopie (MRS) und die CSE-MRI in Einsatz (Schlaeger et al. 2019). Diese dienen als wichtige diagnostische Instrumente, um Biomarker wie die Protonendichte-Fettfraktion (PDFF) oder die Distribution der Fettsäuren innerhalb verschiedener Gewebetypen präzise zu eruieren (Hu and Kan 2013) .

Im Rahmen der Bildgebung des Muskelgewebes hat sich die PDFF in der Lage gezeigt, wichtige Informationen über den Grad der Verfettung der Muskelsubstanz zu liefern (Reeder, Hu, & Sirlin, 2012).

Aktuelle Studien, welche CSE-MRT-PDFF-Karten mittels Texturanalyse erfassen, zeigten vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich der Identifizierung struktureller Veränderungen des vertebrealen Knochenmarks und der paravertebralen Muskulatur mit guter funktioneller Korrelation (Burian et al. 2019b)

In diesem Zusammenhang kann die TA als bildgebender Biomarker fungieren, die strukturelle Veränderungen im knöchernen sowie muskulären Kompartiment besser als die alleinige PDFF erfassen können. (Burian et al. 2019b)

Es fehlen jedoch normative Studien, welche Komposition und morphologische Assoziation großer Muskelgruppen untersuchen. Die paravertebrale Muskulatur ist ein wichtiges Muskelkompartiment des menschlichen Körpers, welches von alters- und geschlechtsspezifischen Struktur- und Degenerationsmustern gekennzeichnet

ist. Der Vergleich struktureller muskulärer Veränderungen, mit Rücksicht auf Geschlecht und anatomische Lage, kann wertvolle Informationen zur Muskelphysiologie sowie -pathologie liefern.

Im zweiten Teil-Projekt dieser Doktorarbeit wurde die Komposition der zervikalen und lumbalen paravertebralen Muskulatur mit der Methode der TA analysiert, um geschlechts- und ortspezifische Strukturmuster zu identifizieren.

3. Hintergrund

3.1 Röntgenstrahlenbasierte Bildgebung

3.1.1 DXA

Unter den verschiedenen zur Verfügung stehenden Methoden repräsentiert heutzutage die DXA das am häufigsten verwendeten Verfahren zur Bestimmung der BMD und dementsprechend zur Diagnosestellung der Osteoporose, sowie zur Analyse der Muskelkomposition.

Grundsätzlich analysiert die DXA die Körperkomposition und generiert ein Modell, welches aus Fettmasse, fettfreier Muskelmasse und Knochenmineralgehalt besteht. Die DXA ermöglicht eine Gesamt- und Regionalbewertung der drei oben genannten Kompartimente, in der Regel durch einen Ganzkörperscan. (Bazzocchi et al. 2016)

Das physikalische Grundprinzip dahinter ist die Messung der Körpertransmission von zwei Röntgenstrahlen auf verschiedenen Energieniveaus (hoch und niedrig, in der Regel 40 and 70 keV). Die Röntgenquelle erzeugt einen Röntgenstrahl, die Röntgenstrahlenenergien werden beim Durchgang durch das Gewebe abgeschwächt und das Maß dieser Abschwächung wird durch Dichte und Dicke des Gewebes beeinflusst. Geweben mit geringer Dichte (d. h. Weichteilgewebe) lassen mehr Photonen passieren, schwächen sie daher den Röntgenstrahl weniger ab als hochdichte Strukturen wie Knochen. Der Unterschied in der Abschwächung von beiden Röntgenstrahlenenergiespitzen ist gewebespezifisch.

Die DXA misst das Verhältnis der Dämpfungskoeffizienten bei beiden Energiespitzen (R-Wert). Der R-Wert ist für Knochen und Fett bei allen Probanden konstant, während der R-Wert der Weichteilgewebe immer unterschiedlich ist (Bazzocchi et al. 2016).

Was die Osteoporosediagnostik betrifft, weist die DXA mehrere Vorteile auf: sie verfügt über gute Reproduzierbarkeit, bedingt nur eine geringe Strahlendosis und die erhaltenen BMD-Werte korrelieren relativ gut mit dem Frakturrisiko des Patienten.

Dennoch scheint die Methode einige technische Einschränkungen zu enthalten: Erstens werden die BMD-Messungen von der Knochengröße teilweise beeinflusst,

was zu einer systematischen Überschätzung der Knochendichte in größeren Knochen und zu einer Unterschätzung in kleineren Knochen führt. Zweitens können Faktoren wie zum Beispiel Arthrose, früheren Frakturen, Skoliose, oder anderen Pathologien, zu einer Zunahme der Knochendichte beitragen, welche jedoch zur effektiven Skelettstärke nicht korreliert. (Messina et al. 2016)

Wie bereits erwähnt, ermöglicht die DXA die Messung von drei Körperkompartimenten und kann regionale Schätzungen liefern. Diese Eigenschaft wurde traditionell genutzt, um die Masse der appendikulären Skelettmuskulatur (ASM) abzuschätzen.

Diesbezüglich besteht der Hauptnachteil der DXA darin, dass Faktoren wie Körperdicke, Hydratationsstatus und Wasser-Retention (z. B. durch Herz-, Nieren- oder Leberversagen) erhebliche Auswirkungen auf die Endergebnisse haben können. Bei Patienten mit extrazellulärer Flüssigkeitsansammlung kann die DXA die Muskelmasse deutlich überschätzen, da die Methode unfähig ist, zwischen Wasser und knochenfreien Gewebe zu unterscheiden. Im Gegensatz dazu, unterschätzt die DXA den Stamm- und Oberschenkelfettmasse und überschätzt die Oberschenkelmuskelmasse bei adipösen Patienten. Darüber hinaus ist die DXA nicht in der Lage, das intramuskuläre Fettgewebe zu quantifizieren und somit eine Einschätzung der Muskelqualität zu liefern (Tosato et al. 2017).

Unter Berücksichtigung aller dieser Stärken und Schwächen ist es klar, dass die Entwicklung und Erforschung neuer diagnostischer Verfahren als Alternative zur DXA ein sehr aktuelles Thema darstellt.

3.1.2 QCT (Quantitative Computertomographie)

Alternativ zur DXA kann die quantitative Computertomographie (QCT) zur Messung der BMD verwendet werden. Im Vergleich zur DXA bietet die QCT therapiesensitivere Messungen des trabekulären Knochens und ermöglicht volumetrische BMD-Messungen der Lendenwirbelsäule und des proximalen Femurs, die unabhängig von der Körpergröße sind. Die Nachteile der Methode sind jedoch die höhere Strahlendosis und die begrenzte Anzahl wissenschaftlicher Längsschnittstudien, welche zeigen, inwiefern die QCT Fragilitätsfrakturen

vorhersagen kann. Die Verwendung der QCT anstelle der DXA wird aktuell bei unten genannten Konstellationen empfohlen:

- 1) sehr kleine oder große Probanden;
- 2) ältere Patienten mit erwarteter fortgeschrittener degenerativer Erkrankung der Lendenwirbelsäule oder morphologischen Anomalien
- 3) wenn eine höhere Sensitivität zur Identifizierung der metabolischen Knochenveränderung erforderlich ist, wie z.B. bei Patienten unter Parathormon- oder Kortikosteroidtherapie (Link 2012)

Eine Studie verglich die Ergebnisse von DXA- und QCT-Messungen bei älteren Männern mit diffuser idiopathischer Skeletthyperostose und zeigte, dass die QCT besser geeignet war zwischen Patienten mit und ohne Wirbelfrakturen zu unterscheiden. (Link 2016)

Es besteht aktuell kein offizieller Konsens über die Kriterien der Osteoporosediagnostik mittels QCT, weil die aktuelle WHO-Definition von Osteoporose auf die DXA-Werte basiert. Folglich schlug der American College of Radiology (ACR) einen Standard vor, um QCT-Diagnosekategorien zuordnen zu können: BMD-Werte über 120 mg Hydroxyapatit/ml gelten als normal, zwischen 120-80 mg/ml als osteopenisch und unter 80 mg/ml als osteoporotisch (American College of Radiology 2018).

Diese Schwellenwerte sollten den Diagnosekategorien der WHO entsprechen. Während die QCT in der Lage ist, Knochenmineralien, basierend auf dem physikalischen Verständnis Masse pro Volumen, zu quantifizieren, wird die DXA dieses Ziel, aufgrund seiner zweidimensionalen Natur, niemals erreichen. Der trabekuläre Knochenverlust an der Wirbelsäule, quantifiziert durch QCT, zeigt eine höhere Korrelation mit dem Alter als vergleichbare DXA-Messungen (Guglielmi et al. 1994). Darüber hinaus zeigt die QCT eine deutlich höhere Sensibilität für die Unterscheidung zwischen postmenopausalen Frauen mit und ohne osteoporotische Wirbelfrakturen (Grapp et al. 1997). Dies spiegelt wahrscheinlich wider, wie der Knochenverlust während der ersten postmenopausalen Dekade den trabekulären Knochen überproportional im Vergleich zum kortikalen Knochen beeinflusst (geschätzt um einen Faktor von 3 bis 4) (Gruber R 2008) . Mehrere klinische Studien haben sich der QCT bedient, um selektiv pharmakologischen Osteoporosentherapie

(mit besonderem Fokus auf die absolute Zunahme der volumetrischen BMD in beiden Kompartimenten) zu bewerten (Engelke 2017). Die Strahlendosis eines hochwertigen QCT-Protokolls an der Wirbelsäule beträgt für Männer und Frauen etwa 1,6 mSv. Dies ist um Größenordnungen höher als eine lumbale DXA Scan mit 1–6 μ Sv, aber vergleichsweise ähnlich einer lateralen Wirbelsäule Röntgenaufnahme mit 700–2000 μ Sv, die Teil einer Osteoporose-Abklärung sein sollte (Löffler et al. 2020a).

Im Gegensatz zur DXA, die nur die Muskelquantität berücksichtigt, zeigt sich die CT in der Lage, die Muskelquantität sowie die Muskelqualität zu messen. Eine geringere CT-Abschwächung des Muskels ist normalerweise auf eine erhöhte Ablagerung von Fettgewebe und Lipiden zurückzuführen.

Die CT-Beurteilung der Muskelmasse beinhaltet normalerweise die Messung der Muskelquerschnittsfläche auf einem einzigen CT-Bild. Die Querschnittsfläche wird dann oft nach der Körpergröße des Patienten indiziert, was zu einem Skelettmuskelindex (SMI) führt. Eine erhöhte Fettinfiltration (Myosteatose) führt auf CT-Bildern zu einer geringeren Radiodichte des Muskels. Leider sind Unterschiede bei den CT-Erfassungsparametern und Bildanalysetechniken ein Hindernis für eine breitere Akzeptanz der CT für diese Art der Diagnostik und schränken die Möglichkeiten ein, Daten zwischen den verschiedenen Studien optimal zu vergleichen. (Amini et al. 2019; Lenchik et al. 2019)

3.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

In den letzten Jahrzehnten wurden verschiedene quantitative MRT-Methoden zur Bildgebung von Osteoporose und Muskelerkrankungen eingeführt. Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat sich in der Lage gezeigt, quantitative Analysen verschiedener Gewebe des menschlichen Körpers durchzuführen. Der potenzielle Zusammenhang zwischen Komposition der Muskulatur und der Knochenmarkskompartimente ist aktuell von großem Interesse, da diese eine eng interagierende funktionelle Einheit widerspiegeln. Insbesondere können die CSE-MRI und die Magnetresonanztomographie die Protonendichte-Fettfraktion (PDFF) in der Skelettmuskulatur, im Knochenmark, in der Leber und andere Gewebe ermitteln. (Sollmann et al. 2021b)

Die räumliche Auflösung der CSE-MRT bietet die Möglichkeit, mehrere Kompartimente aus demselben Datensatz zu analysieren und somit eine effiziente PDFF-Beurteilung von Muskeln und Knochenmark zu ermöglichen.

Mehrere Studien haben die Wasser-Fett-Komposition von Muskel- und Knochenmark untersucht und dies mit einer Vielzahl von pathologischen Zuständen in Verbindung gebracht, einschließlich Osteoporose, Sarkopenie, neuromuskuläre Erkrankungen und Stoffwechselstörungen. An der Lendenwirbelsäule wurde mittels CSE-MRT eine signifikante Korrelation zwischen der PDFF der paraspinalen Muskulatur und dem vertebrale Knochenmark bei postmenopausalen Frauen nachgewiesen (Kim et al. 2013). Darüber hinaus wurde eine CSE-MRT-basierte Analyse des Fettgehalts und der Zusammensetzung verschiedener Knochenmarks-Subregionen des Femurs durchgeführt, in der sich signifikante Unterschiede zwischen prä- und postmenopausalen Frauen gezeigt haben (Goodpaster et al. 2001). In einer Studie mit Patienten mit Anorexia nervosa wurden Fettgehalt und Komposition verschiedener Knochenmarksregionen mittels Magnetresonanzspektroskopie quantifiziert und mit Körperfettanteil und Knochenmineraldichte verglichen. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Beziehungen zwischen Knochenmarkkomposition und Körperfettgehalt komplex sind und regionale Unterschiede aufweisen (Ecklund et al. 2017). Vorläufige Studien zeigten auch, dass eine Veränderung der Muskelkomposition, insbesondere eine erhöhte Fettinfiltration zu negativen Auswirkungen auf die Muskelkraft und -funktion am Oberschenkel führt (Dieckmeyer et al. 2020).

Daher ist die MRT eine praktikable Möglichkeit zur strahlungsfreien, quantitativen Beurteilung des Knochens und der Skelettmuskulatur. Voraussichtliche technische Entwicklungen, weitere Untersuchungen in größeren repräsentativen Kohorten sowie die breitere Verteilung von MRT-Systemen, die diese Methoden anwenden können, werden die quantitative MRT-Anwendung in der absehbaren Zukunft deutlich erleichtern. (Sollmann et al. 2021b)

4. Material und Methoden

4.1 Texturanalyse mit CT und CSE-MRI kann die Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne osteoporotische Wirbelfrakturen verbessern

4.1.1 Patienten

Die vorliegende Studie, Teilprojekt dieser Doktorarbeit, wurde von der Ethikkommission des Klinikums Rechts der Isar - Technische Universität München, genehmigt, und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Geeignete Patienten erhielten CT- und MRT-Scans der thorakolumbalen Wirbelsäule und wurden im digitalen Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem (PACS) des Instituts für Radiologie/Neuroradiologie, Klinikum Rechts der Isar – Technische Universität München, identifiziert. Folgende Einschlusskriterien wurden berücksichtigt:

- 1) Alter von mindestens 18 Jahren
- 2) Aufnahme von Routine-CT und CSE-MRT innerhalb von maximal sechs Monaten
- 3) Räumliche Überlappung zwischen CT und CSE-MRT von mindestens zwei aufeinander liegenden Wirbelkörpern.

Die Ausschlusskriterien wurden wie folgt bestimmt:

- 1) Vorhandensein bösartige Knochenläsionen (z. B. Metastasen)
- 2) Vorhandensein hämatologische oder metabolische Knochenerkrankungen abgesehen von Osteoporose
- 3) Bewegungsartefakte in Bildgebungsdaten.

Patienten mit einer früheren Operation an der Wirbelsäule, wie z.B. eine spinale Instrumentierung, wurden in die Studie eingeschlossen, aber Wirbelkörper mit Fremdmaterial wurden, aufgrund der metallbezogenen Artefakten in den Bildgebungsdaten, von den Analysen ausgeschlossen. Sowohl CT als auch CSE-MRT wurden für routinemäßige klinische Standardindikationen (z. B. lumbale Rückenschmerzen, Screening auf VFs) aufgenommen.

Insgesamt erfüllten 26 Patienten die Auswahlkriterien und erhielten zwischen Juli 2018 und September 2019 in derselben Einrichtung o.g. Wirbelsäulenbildgebungen.

4.1.2 Aufnahme, Verarbeitung und Segmentierung von CT-Bildern

Fünf verschiedene CT-Scannern wurden verwendet (Philips iQon, iCT 256, Ingenuity, Ingenuity Core - Philips Healthcare - Best, Niederlande; Somatom Definition AS + - Siemens Healthineers - Erlangen, Deutschland). Bei fünf der eingeschlossenen Patienten wurden CT-Scans nach Gabe von sowohl oralen (Barilux Scan, Sanochemia Diagnostics) als auch intravenösen (Iomeron 400, Bracco) Kontrastmitteln oder nur nach Gabe eines isolierten intravenösen Kontrastmittels durchgeführt. Die Kontrastmittelunterstützten Scans wurden entweder in der arteriellen oder in der portalvenösen Phase aufgenommen.

Die Bilddaten wurden bei allen Scannern im helikalen Modus (mit asynchroner Kalibrierung), mit einer Schichtdicke von 0,9 bis 1 mm und adaptiven Röhrenstrom erfasst. Die mittlere Röhrenspannung betrug 120 kV (Bereich: 120 - 140 kV), der mittlere Röhrenstrom betrug 316 mA (Bereich: 118 - 363 mA). Sagittale Rekonstruktionen der Wirbelsäule mit einem Knochenkernel standen entweder mit einer Schichtdicke von 2 mm (18 Patienten) oder 3 mm (8 Patienten) zur Verfügung. Das Vorliegen von VFs wurde bei sagittalen Rekonstruktionen der Wirbelsäule durch einen Radiologen mit elfjähriger Erfahrung festgestellt.

Vom PACS wurden die Bilder an ein „Convolutional Neural Network“ (CNN) -basiertes Framework (<https://anduin.bonescreen.de>) übertragen. Diese Software identifiziert und beschriftet jeden Wirbelkörper in einem vollautomatischen Prozess und erstellt entsprechende Segmentierungsmasken für jeden Wirbel sowie für seine Unterregionen (siehe Abbildung 1). Darüber hinaus, durch Adaptierung an den verwendeten Scanner, Scanparametern und Kontrastmittel (sofern während der Bildgebung verabreicht), ist es in der Lage, die gemessene HU asynchron in vBMD umzuwandeln (Löffler et al. 2021; Sekuboyina et al. 2021)

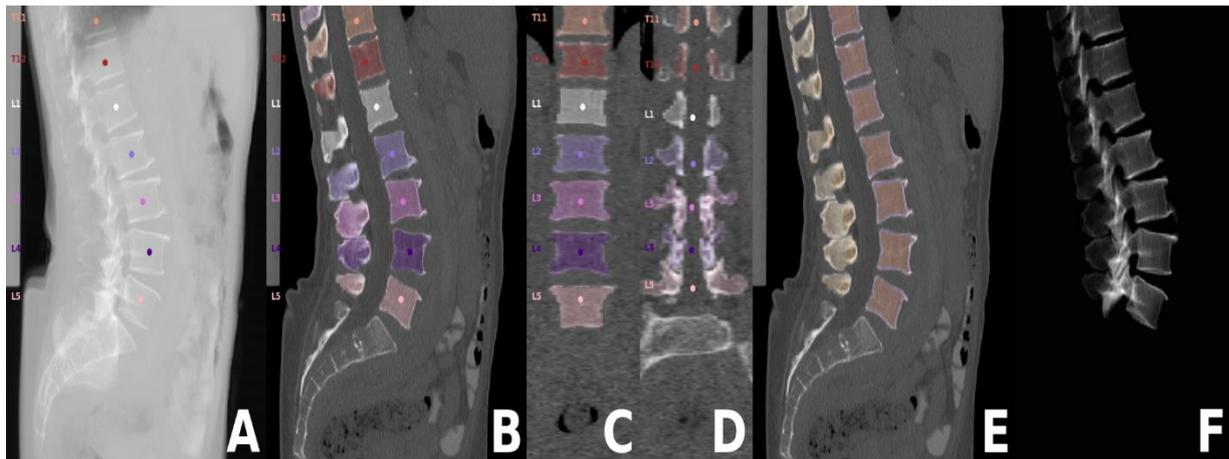


Abbildung 1: Beispiel einer vollautomatischen Segmentierung von CT-Bildern mit dem CNN-basiertes Framework Anduin: CT-Scan der thorakolumbalen Wirbelsäule (T1-L5), visualisiert als virtuelle röntgenbildähnliche Bilder in lateraler Projektion (A, F) und als planare Rekonstruktionen in lateraler und koronaler Ansicht (B, C, D, E).

Bei der vorliegenden Studie wurden Segmentierungsmasken des trabekulären bzw. kortikalen Kompartiments des Wirbelkörpers verwendet. Die generierten Segmentierungsmasken aller Wirbel wurden von einem Radiologen mit zwei Jahren Erfahrung in der Wirbelsäulenbildgebung visuell überprüft und ggf. manuell korrigiert. Anschließend wurden die Segmentierungsmasken für die stufenweise Extraktion der integralen vBMD genutzt; Teilbereichsmasken des trabekulären Kompartiments wurden für die Extraktion der trabekulären vBMD verwendet. Alle thorakolumbalen Wirbelkörper ohne Fremdmaterial, schwere degenerative Veränderungen oder VFs wurden für integrale und trabekuläre vBMD-Extraktionen in Betracht gezogen.

4.1.3 Aufnahme, Verarbeitung und Segmentierung von MR-Bildern

Alle Patienten wurden mit dem gleichen 3-Tesla-MRT-System (Ingenia, Philips Healthcare, Best, Niederlande) gescannt. Das Protokoll wurde individuell, basierend auf der klinischen Indikation für die Bildgebung, festgelegt, beinhaltete jedoch eine sagittale, dreidimensionale (3D) Gradientenechosequenz mit sechs Echos für die CSE-MRT (Ruschke et al. 2017).

Die Bildgebung erfolgte in Rückenlage unter Verwendung der in den Tisch integrierten posterioren Spulenelemente (12-Kanal-Array). Die sechs Echos der CSE-MRT-Sequenz wurden in zwei Interleaves aufgenommen, die 3 Echos pro Repetitionszeit (TR) erfassten, unter Verwendung von Flyback-(monopolaren) Auslesegradienten und den folgenden Bildgebungsparametern: TR/TE1/effektiver $\Delta TE = 8,3/1,32/ 1,0$ ms, Erfassungsmatrixgröße = $124 \times 122 \times 69$, Erfassungsvoxelgröße = $1,80 \text{ mm} \times 1,80 \text{ mm} \times 1,80 \text{ mm}$, Empfängerbandbreite = 1.083 Hz/Pixel, Frequenzrichtung = anterior-posterior, 1 Durchschnitt, ungefähre Scanzeit = 3 min 38 Sek. Ein Flipwinkel von 3° wurde verwendet, um T1-Bias-Effekte zu minimieren (Karampinos et al. 2011).

Die Rekonstruktion der Rohdaten, die Fettquantifizierung und die T2*-Kartierung wurden offline durchgeführt. Die MATLAB-basierte Rekonstruktionsbibliothek (MRecon/ReconFrame, Version 4.3.3; <https://www.gyrotools.com/gt/index.php/products/reconframe> mit MATLAB, Version R2021a; MathWorks Inc., Natick, MA, USA) wurde für die Rohdatenrekonstruktion verwendet. Die Wasser-Fett-Trennung wurde unter Verwendung eines Graph-Cut-Algorithmus durchgeführt, wobei ein für BM spezifisches Multi-Peak-Fettmodell und ein einzelnes T2*-Zerfallsmodell verwendet wurden (Boehm et al. 2021). Die PDFF-Karten wurden als Verhältnis des Fettsignals zur Summe der Fett- und Wassersignale berechnet. T2*-Karten wurden zusätzlich zu PDFF-Karten extrahiert.

Die Wirbelkörper wurden manuell, anhand der sagittalen Bilder, durch MITK segmentiert ([\[http://mitk.org/wiki/The_Medical_Imaging_Interaction_Toolkit_\(MITK\)\]](http://mitk.org/wiki/The_Medical_Imaging_Interaction_Toolkit_(MITK)); Deutsches Krebsforschungszentrum, Abteilung für Medizinische und Biologische Informatik, Medizinische Bildgebung Interaction Toolkit, Heidelberg, Deutschland). In den rekonstruierten Karten wurden manuelle polygonale ROIs sorgfältig platziert, um den Wirbelkörper zu umschließen (siehe Abbildung 2)

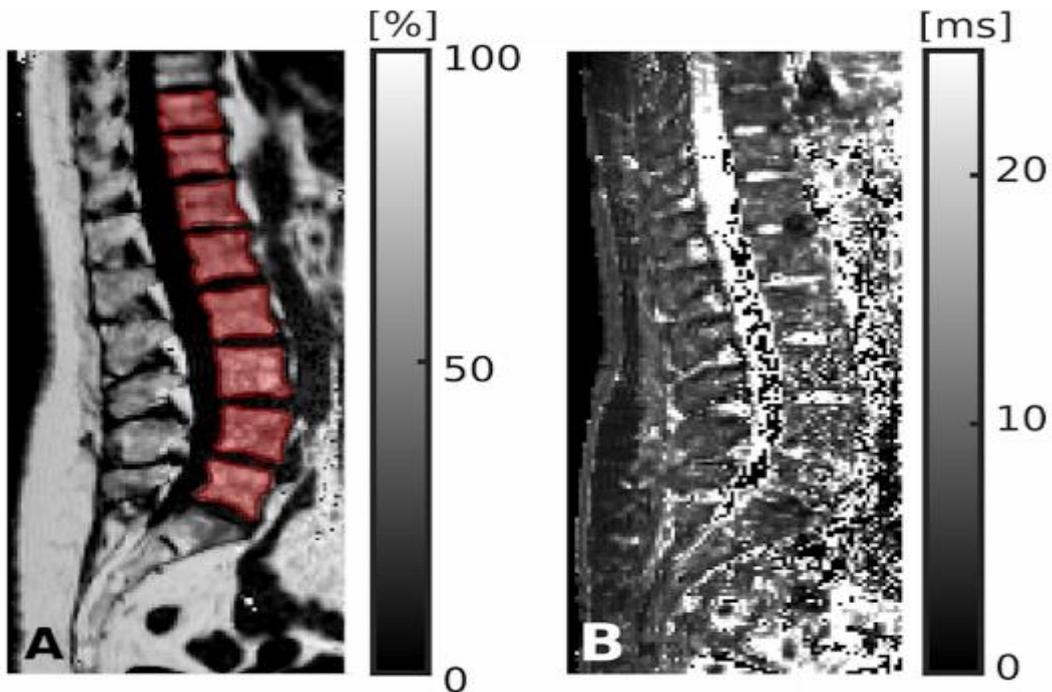


Abbildung 2: Beispiel eines CSE-MRT-Scans: Protonendichte Fettfraktion (PDFF) Karte [%] mit Segmentierungsmasken (A) und T2*-Karte [ms] (B), welche den unteren Brust- und Lendenbereich abdecken (T10-L5). Segmentierungsmasken wurden verwendet, um PDFF-, T2*- und Texturmerkmale (TFs) nach Texturanalyse (TA) zu extrahieren.

Die Segmentierungen umfassten die posterioren Elemente nicht, wurden vom Autor dieser Dissertation durchgeführt und anschließend von einem Radiologen visuell überprüft. Aus den Segmentierungsmasken wurden dann stufenweise PDFF- und T2*-Werte für jeden Wirbelkörper extrahiert, die auch bei der CT-Datenanalyse berücksichtigt wurden. Die Abbildung 3 gibt einen Überblick über die Datenverarbeitungspipeline.

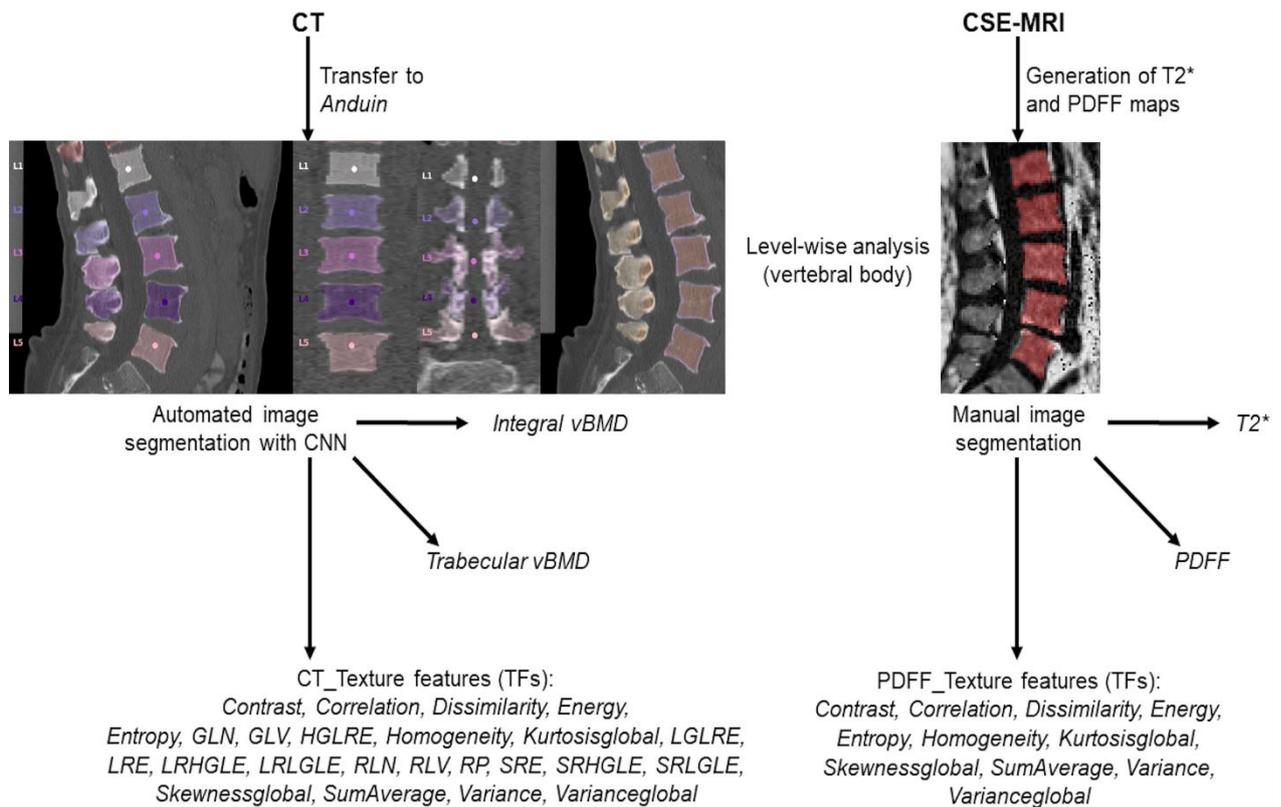


Abbildung 3: Überblick über die Datenverarbeitungspipeline. Texturanalyse (TA) zur Extraktion verschiedener Texturmerkmale (TFs) wurde basierend auf CSE-MRT- und CT-Daten durchgeführt. CSE-MRT-abgeleitete Daten wurden manuell segmentiert (Extraktion von stufenweise PDFF und T2*), CT-Daten wurden mit einem Convolutional Neural Network (CNN)-basierten Framework segmentiert (<https://anduin.bonescreen.de>; Anduin).

4.1.4 Textureanalyse

Die Textureanalyse (TA), welche auf die Graustufenwerte-Verteilung basierte, bediente sich verschiedener Texture-Features (TFs) um die strukturellen Bildeigenschaften vordefinierter Regionen des Wirbelkörpers zu charakterisieren. Die TA wurde unter Verwendung der aus CT und CSE-MRT abgeleiteten Segmentierungsmasken durchgeführt. Merkmale erster Ordnung wurden direkt aus den globalen Graustufenhistogrammen extrahiert, während Merkmale zweiter und höherer Ordnung jeweils aus der Graustufen-Ko-Auftrittsmatrix (GLCM) und aus der Graustufen-Lauflängenmatrix (GLRLM) (Burian et al. 2019c; Mookiah et al. 2018a) (siehe Tabelle 1)

Kategorie	Texturemerkmale (TFs)	Deskription	Eingeschlossen in der CT-basierten TA	Eingeschlossen in der CSE-MRI-basierten TA
TFs erster Ordnung	Varianceglobal	Streuung der Graustufenverteilung	x	x
	Skweness	Form der Graustufenverteilung	x	x
	Kurtosis	Ebenheit der Graustufenverteilung	x	x
TFs zweiter Ordnung (GLCM)	Energy		x	x
	Contrast	Uniformität	x	x
	Entropy		x	x
	Homogeneity	Lokale Intensitätsvariation	x	x
	Correlation	Zufälligkeit	x	x
	SumAverage	Homogene Szene		
		Lineare Beziehung zwischen Texturelementen	x	x
	Variance	Streuung der mittleren Voxel-Ko-Auftrittsverteilung	x	x
TFs höherer Ordnung (GLRLM)	Dissimilarity	Voxel-Ko-Auftrittsverteilung	x	x
	SRE	Heterogenität	x	
	LRE		x	
	GLN	Kurzfristige Verteilung	x	
	RLN	Langfristige Verteilung	x	
	RP	Ähnlichkeiten der Graustufen	x	
		Ähnlichkeiten in der Lauflänge		
	LGLRE	Verteilung und Homogenität von Läufen mit einer bestimmten Richtung	x	
	HGLRE	Verteilung niedriger Graustufenwerte	x	
	SRLGLE	Verteilung höherer Graustufenwerte	x	
		Gemeinsame Verteilung von Kurzzeit- und niedrigerer Graustufenwerten		
	SRHGLE	Gemeinsame Verteilung von Kurzzeit- und hohen Graustufenwerten	x	
	LRLGLE	Gemeinsame Verteilung von Langzeit- und niedrigen Graustufenwerten	x	
LRHGLE	Gemeinsame Verteilung von Langzeit- und niedrigen Graustufenwerten	x		
GLV	Verteilung von Langzeit- und	x		

RLV	höherer Graustufenwerten gewichtete Varianz der Graustufenwerte	x
	gewichtete Varianz der Graustufenverläufe n	

Tabelle 1: CSE-MRI- und CT-abgeleitete Texturemerkmale (TFs)

Die GLCM spiegelt wider, wie oft Voxelpaare mit einem gegebenen Graustufenwert und Offset in einem Bild vorkommen. Die Einfügung der GLCMs bei verschiedenen Winkelrichtungen $\theta = (0^\circ, 45^\circ, 90^\circ, \text{und } 135^\circ)$ wurde durch Berechnung der gemeinsamen Wahrscheinlichkeit zweier benachbarter Voxelintensitäten bei einem gegebenen Offset $d = (dx, dy, dz)$ erzeugt. Die 3D-GLCM-Analyse wurde durch Berechnung der Ko-Auftrittswahrscheinlichkeiten von Voxel-Intensitäten von den 26 Nachbarn erreicht, die in 13 Richtungen ausgerichtet waren. Die Mittelung über die 13 Richtungen gewährleistet die Rotationsinvarianz. Als Graustufenlauf wird eine Menge an aufeinanderfolgender Voxel mit identischen Graustufenwerten definiert, die kollinear in einer bestimmten Richtung angeordnet sind, und die Lauflänge repräsentiert die Anzahl der darin enthaltenen Voxel. Die GLRLM-Merkmale wurden basierend auf dem Auftreten und der Verteilung solcher Läufe innerhalb des GLCM berechnet. Analog wurde die 3D GLRLM berechnet, indem alle möglichen Lauflängen in den 13 Richtungen des 3D-Raums gleichzeitig addiert wurden. Für die GLCM- und GLRLM-Analyse wurden richtungsabhängige Diskretisierungslängenunterschiede berücksichtigt, wenn Messungen durch Mittelung oder Summation kombiniert wurden. Alle Schritte der TA wurden mit MATLAB (Version R2021a; MathWorks Inc. - Natick, MA, USA) unter Verwendung einer Radiomics-Toolbox (<https://github.com/mvallieres/radiomics>) durchgeführt.

4.1.5 Statistische Auswertung

Für die statistische Analysen wurden die Softwares SPSS (Version 26.0; IBM SPSS Statistics for Windows, IBM Corp. - Armonk, NY, USA) und GraphPad Prism (Version

6.0; GraphPad Software Inc. - San Diego, CA, USA) verwendet. Ein p-Wert von $< 0,05$ (zweiseitig) galt als statistisch signifikant.

Deskriptive Statistiken wurden für integrale und trabekuläre vBMD, PDFF, T2* und die verschiedenen TFs berechnet, die aus CT- bzw. CSE-MRT-Daten extrahiert wurden. Shapiro-Wilk-Normalitätstests zeigten für die meisten dieser Parameter eine nicht-Gaußsche Verteilung. Integrale und trabekuläre vBMD wurden mithilfe Mann-Whitney-Tests zwischen Patienten mit und ohne osteoporotischem VF verglichen. Gleichzeitig wurden Alters- und Geschlechtsverteilungen zwischen den oben genannten Untergruppen mittels Mann-Whitney- bzw. Chi-Quadrat-Test verglichen.

Für die Analysen auf Wirbelebene repräsentierten die Daten jedes Wirbelkörpers ein separater Datenpunkt. Es wurde ein schrittweises lineares Regressionsmodell mit integraler vBMD als abhängige, und PDFF, T2* und allen CSE-MRT-abgeleiteten TFs als unabhängige Variablen berechnet. Darüber hinaus wurden zwei zusätzliche, lineare Regressionsmodelle mit schrittweisem Ansatz generiert, wobei der binäre Frakturstatus (mindestens ein osteoporotisches VF vorhanden / kein osteoporotisches VF vorhanden) als abhängige, und integraler vBMD, PDFF, T2* CT- und CSE-MRT-abgeleiteten TFs als unabhängige Variablen verwendet wurden. Für die Anpassung dieser Regressionsmodelle wurden das Alter des Patienten, das Geschlecht, die Anzahl der unabhängigen Variablen und das Wirbelniveau (T1-L5) berücksichtigt.

Darüber hinaus wurden integrale und trabekuläre vBMD, PDFF, T2* und TFs aus CT und CSE-MRT über die eingeschlossenen Wirbelkörper gemittelt, um bei jedem Patienten jeweils einen Wert pro Parameter zu erhalten. Unter Verwendung dieser Mittelwerte wurden zwei zusätzliche lineare Regressionsmodelle mit schrittweisem Ansatz berechnet, wobei wiederum der binäre Frakturstatus (mindestens ein osteoporotisches VF vorhanden / kein osteoporotisches VF vorhanden) als abhängige und 1) integrale vBMD, PDFF und T2* verwendet wurde, oder 2) integrale vBMD, PDFF, T2* und alle CT-abgeleiteten sowie die CSE-MRT-abgeleiteten TFs als unabhängige Variablen betrachtet wurden. Patientenalter, Geschlecht und die Anzahl unabhängiger Variablen wurden zur Anpassung dieser Regressionsmodelle verwendet.

Unabhängige Variablen wurden schrittweise in die linearen Regressionsmodelle mit einem p-Wert-Schwellenwert von $< 0,05$ aufgenommen. Pro Modell wird der

adjustierte R^2 (R^2a) mit zugehörigen β -Koeffizienten und 95-%-Konfidenzintervallen (CIs) angegeben, und F-Tests wurden durchgeführt, um die statistische Signifikanz der endgültigen Modelle nach schrittweiser Einbeziehung der Variablen zu bewerten.

4.2 Assoziation der zervikalen und lumbalen paraspinalen Muskelkomposition mittels Texturanalyse von MR-basierten Protonendichte-Fettanteil

4.2.1 Patienten

79 Freiwillige ohne Vorerkrankung in der klinischen Anamnese (männlich = 24, weiblich = 45) wurden aus einer großen Kohorte rekrutiert (Franz et al. 2018) (Männer: Alter: $43,7 \pm 24,6$ Jahre; Frauen: $37,1 \pm 14,0$ Jahre). Weder Alter ($p = 0,280$) noch BMI (Männer: $24,1 \pm 6,5$ kg/m²; Frauen: $24,2 \pm 4,8$ kg/m²; $p = 0,411$) unterschieden sich signifikant zwischen Männern und Frauen (siehe Tabelle 2). Das Studienprotokoll und -Verfahren wurden von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät, Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität – München, genehmigt. Einschlusskriterien wurden wie folgt bestimmt:

- 1) Probanden mit mindestens 18 Jahren
- 2) Keine schweren Erkrankungen oder Operationen in der Vorgeschichte
- 3) Keine akute körperliche Beeinträchtigung

Als Ausschlusskriterien wurden die Standard-Kontraindikationen für das MRT-Verfahren betrachtet (z.B. Patienten mit implantiertem Herzschrittmacher oder MRT-inkompatiblen Implantaten oder Geräten). Alle Probanden hatten vor dem Einschluss in der Studie eine schriftliche Einverständniserklärung unterschrieben.

4.2.2 Magnetresonanztomographie

Alle Probanden erhielten eine 3-Tesla-MRT (Ingenia, Philips Healthcare - Best, Niederlande) unter Verwendung der eingebauten hinteren 12-Kanal-Spule und einer anterioren 16-Kanal-Spule. Die Probanden wurden kopfüber in Rückenlage positioniert.

Das Bildgebungsprotokoll umfasste eine axial verordnete dreidimensionale (3D) Gradientenechosequenz mit sechs Echos in zwei Stapeln für CSE-MRT an der Hals- bzw. Lendenwirbelsäule.

Die Sequenzparameter wurden wie folgt eingestellt: Sichtfeld (FOV) = $400 \times 300 \times 140 \text{ mm}^3$ (RL \times AP \times FH), Größe der Erfassungsmatrix = $268 \times 201 \times 93$, Größe der Erfassungsvoxel = $1,5 \times 1,5 \times 1,5 \text{ mm}^3$, SENSE mit Reduktionsfaktor = $2,5 \times 1,0$ (AP \times FH, Phase \times Schicht). Die sechs Echos wurden in einem einzelnen TR unter Verwendung von Nicht-Flyback-(bipolaren) Auslesegradienten erfasst. Ein Flip-Winkel von 5° wurde verwendet, um T1-Bias-Effekte zu minimieren.

Zervikale Aufnahmen (Sequenzname: WIP BAT mDIX quant SENSE): Repetitionszeit (TR) / Echozeit (TE_{min}) / Echozeitschritt (Δ TE) = 8,2/1,24/1,0 ms, Anzahl der Signalmittelwerte (NSA) = 3, resultierend Scanzeit = 4:16 min;

Lumbale Aufnahmen (Sequenzname: WIP BAT mDIX quant SENSE): TR/TE_{min}/ Δ TE = 12,0/1,24/1,0 ms, NSA = 2, resultierende Scanzeit = 2:01 min.

4.2.3 Muskelfettquantifizierung

Die Gradientenecho-Bildgebungsdaten wurden online unter Verwendung der Fettquantifizierungssoftware des MRT-Anbieters (Philips Healthcare, Best, Niederlande) verarbeitet. PDFF-Karten wurden mit einem komplexbasierten Wasser-Fett-Trennalgorithmus erstellt, der bekannte Störfaktoren berücksichtigt (Ren et al. 2008).

Die Segmentierungen wurden durch den Open-Source-Software Medical Imaging Interaction Toolkit (MITK) durchgeführt.

Die Halsmuskulatur (CE), der M. erector spinae (ES) und der M. psoas (PS) wurden in den PDFF-Karten auf Höhe von C5 bzw. L4 manuell bilateral segmentiert (siehe Abbildung 4). Im Durchschnitt wurden für jeden Muskel ca. 10 axiale Schnitte segmentiert. Die Segmentierungen wurden vom Autor dieser Dissertation durchgeführt und anschließend von einem Radiologen visuell überprüft.

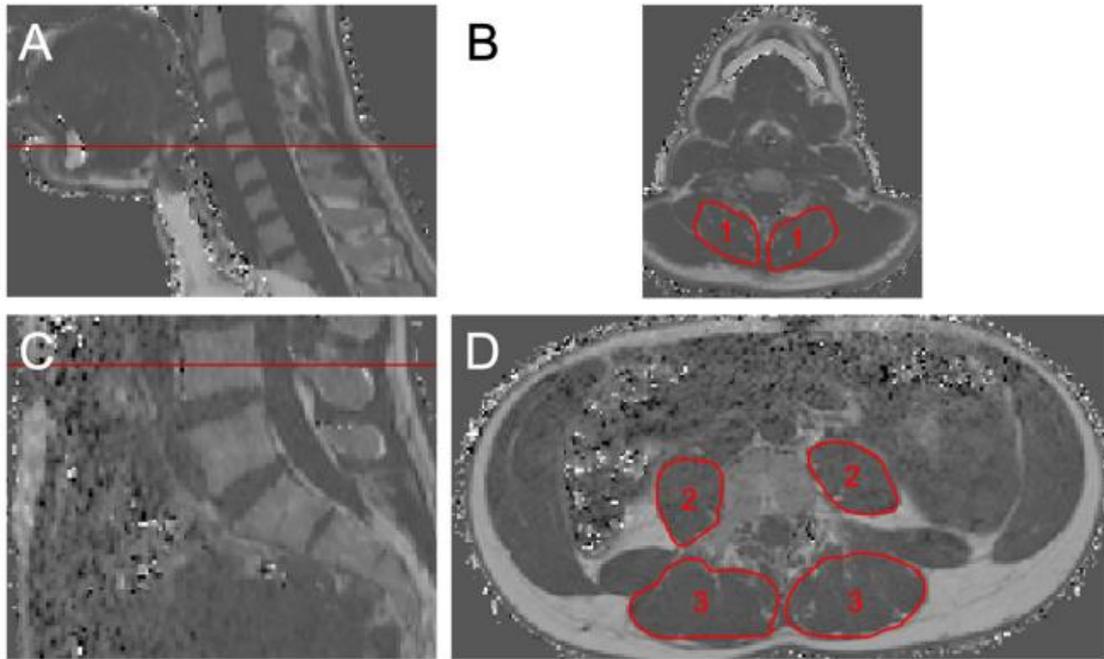


Abbildung 4: Segmentierungsbeispiel. (A,B) Das segmentierte CE (linker und rechter Multifidus, Semispinalis und Spinalis cervicis-Muskeln (1)) auf der Höhe von C5. (C,D) Die PS (2), ES und der multifidus Muskeln (3) auf der Höhe von L4.

Die Reproduzierbarkeit der Segmentierungsmethode ist bereits in früheren Publikationen beschrieben worden. In der aktuellen Literatur ist einen Intra-Class-Korrelationskoeffizient (ICC) für die Intra- und Inter-Reader-Reliabilität mit 0,966 bzw. 0,942 auf C5-Niveau angegeben (Burian, Franz, et al. 2020). Eine ausgezeichnete Reproduzierbarkeit für PDFFF-Messungen wurde genauso auf L5-Niveau berichtet. Hierbei wurde ein quadratischer absoluter Präzisionsfehler von 0,48 % angegeben (Burian, Syväri, et al. 2020).

4.2.4 Texturanalyse

Die Methode der Texture-Analyse wurde in der vorliegenden Studie verwendet, um strukturelle Eigenschaften von interessierenden Regionen (ROIs) über die Quantifizierung verschiedener Texture-Features (TFs) zu charakterisieren (Varghese et al. 2019). TFs wurden für jeden der segmentierten Muskeln unter Verwendung der PDFFF-Karten berechnet. Extrahierte TFs umfassten 3 globale Merkmale (Varianceglobal, Skewnessglobal, Kurtosisglobal) und 8 Merkmale zweiter Ordnung

(Energie, Kontrast, Entropie, Homogenität und Korrelation, Varianz, Summenmittel und Unähnlichkeit). Die TFs wurden über beide Seiten gemittelt, gewichtet nach Muskelvolumen, um bilaterale TF-Werte zu extrahieren.

Zur Berechnung der globalen Merkmale wurde eine Intensitätshistogrammanalyse angewendet. Die optimale Histogramm-Bin-Größe und -Anzahl ist ein wichtiger Diskussionspunkt und hängt stark von den Dateneigenschaften und dem Zweck der Analyse ab. In der vorliegenden Studie wurde es entschieden, die Anzahl der Bins zu berechnen, indem man den Median-Wert der drei folgenden Methoden verwendete: Sturges-Methode, Scott-Methode und Freedman-Diaconis-Methode. Mit diesem Protokoll wurde eine optimale Darstellung der relevanten Datenmerkmale erhalten (Freedman and Diaconis 1981)

Zur Berechnung der TFs zweiter Ordnung wurde die GLCM-Analyse angewendet. Die Vorverarbeitung umfasste eine Graustufenquantisierung der PDFF-Maps, um eine spärliche Verteilung durch die Normalisierung der Bildintensitäten zu verhindern. Dazu wurden 200 gleich große Bins und die minimalen und maximalen Graustufen verwendet, die den Werten von 0 % bzw. 100 % entsprachen.

Die Einträge der GLCMs bei verschiedenen Winkelrichtungen $\theta = (0^\circ, 45^\circ, 90^\circ, \text{ und } 135^\circ)$ wurden durch Berechnung der gemeinsamen Wahrscheinlichkeit zweier benachbarter Voxelintensitäten bei einem gegebenen Offset $d = (dx, dy, dz)$ erzeugt. Und gegeben θ , wobei dx , dy und dz die Verschiebung entlang der x-, y- bzw. z-Achse bezeichnen.

Die dreidimensionale GLCM-Analyse wurde durch Berechnung der Ko-Auftrittswahrscheinlichkeiten der Voxel-Intensitäten von den 26 Nachbarn erreicht, die in 13 Richtungen ausgerichtet sind. Dabei wurden Diskretisierungslängenunterschiede berücksichtigt und bereinigt. Die Mittelung über die 13 Richtungen stellte die Rotationsinvarianz sicher. Alle beschriebenen Vorverarbeitungsschritte (isotropes Resampling und einheitliche Graustufenquantisierung) sowie die eigentliche TA wurden mit MATLAB 2021a (MathWorks Inc., Natick, MA, USA, einschließlich) unter Verwendung einer Radiomics-Toolbox (<https://github.com/mvallieres/radiomics/>) durchgeführt.

4.2.5 Statistische Auswertung

Für die statistischen Analysen wurde das Software SPSS (Version 20.0; IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY, USA) verwendet. Die statistische Signifikanz ergibt sich in allen durchgeführten Tests mit einem $p < 0,05$ (zweiseitig).

Der Kolmogorov-Smirnov-Test zeigte keine normalverteilten Daten an. Unterschiede in Alter, BMI, mittlerem PDFF und TFs aller Muskelkompartimente zwischen Männern und Frauen wurden durch Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests bewertet. Durch Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests wurden die Unterschiede der mittleren PDFF und TFs zwischen den drei Muskelkompartimenten analysierten. Gleichzeitig wurden partielle Korrelationen bestimmt, welche für Alter, BMI, mittlere PDFF und TFs der verschiedenen Muskelkompartimente adjustiert wurden.

5. Ergebnisse

5.1 Texturanalyse mit CT und CSE-MRI kann die Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne osteoporotische Wirbelfrakturen verbessern

5.1.1 Probanden

Die durchgeführten Analysen umfassten 171 Wirbelkörper der thorakolumbalen Wirbelsäule von insgesamt 26 Probanden (15 Frauen, 11 Männer, Medianalter: 73 Jahre, Altersspanne: 29 – 86 Jahre). Bei 8 der eingeschlossenen Patienten wurde am selben Tag eine Bildgebung mittels CT und CSE-MRT durchgeführt, das mediane Intervall zwischen CT- und MRT-Aufnahmen betrug vier Tage.

Bei 11 der eingeschlossenen Patienten (42,3%) zeigte sich mindestens eine osteoporotische VF in der CT-Bildgebung (nur Frakturen Genant Grad 1: 2 Patienten, nur Frakturen Genant Grad 2: 2 Patienten, Kombination von Frakturgraden einschließlich Genant Grad 3: 7 Patienten). Der Altersunterschied sowie die Geschlechtsverteilung von Patienten mit und ohne VF zeigten keine statistisch relevante Signifikanz (Patienten mit Frakturen: Medianalter: 75,1 Jahre, Altersspanne: 59 – 86 Jahre, Patienten ohne Fraktur: Medianalter: 71,5 Jahre, Altersspanne: 29 – 78 Jahre; $p = 0,097$; Patienten mit Frakturen: 3 Männer & 8 Frauen, Patienten ohne Frakturen: 8 Männer & 7 Frauen; $p = 0,184$).

Bei den analysierten Brustwirbeln (insgesamt 89 Brustwirbelkörper) wurde T1 bei fünf Patienten, T2, T3 und T4 bei sechs Patienten, T5, T6, T10 und T11 bei sieben Patienten, T7, T8 und T9 bei 8 Patienten berücksichtigt und T12 bei 14 Patienten. In Bezug auf die Lendenwirbelsäule (insgesamt 82 Lendenwirbelkörper) wurden L1 und L4 bei 18 Patienten, L2 bei 17 Patienten, L3 bei 14 Patienten und L5 bei 15 Patienten in die Analyse eingeschlossen.

5.1.2 Volumetrische Knochenmineraldichte (vBMD)

Alle berücksichtigte Wirbelkörper zeigten, bei Patienten mit osteoporotischen VFs, eine statistisch signifikante niedrigere integrale sowie trabekuläre vBMD im Vergleich zu den Werten, die bei Patienten ohne osteoporotischen VF gemessen wurden (integrale vBMD: $153,1 \pm 46,5$ mg/cm³ vs. $218,5 \pm 45,4$ mg/cm³; $p < 0,001$;

trabekuläre vBMD: $77,7 \pm 30,3$ mg/cm³ vs. $130,8 \pm 34,8$ mg/cm³, $p < 0,001$). Der Mindestwert bei Patienten mit osteoporotischem VF betrug $82,6$ mg/cm³ für die integrale vBMD und $21,6$ mg/cm³ für die trabekuläre vBMD, verglichen mit $132,4$ mg/cm³ für integrale vBMD und $71,8$ mg/cm³ für trabekuläre vBMD bei Patienten ohne osteoporotische VFs.

5.1.3 Vorhersage der volumetrischen Knochenmineraldichte und Differenzierung der Patienten nach Frakturstatus

In einem statistischen Modell wurde die vBMD als abhängiger Variable berücksichtigt (unabhängige Variablen: PDFF, T2* und TFs abgeleitet aus CSE-MRT) und das R^2_a betrug $0,40$ ($F(7, 163) = 17,5$, $p < 0,001$). Folgende Variablen wurden nach schrittweisem Ansatz im endgültigen Modell beibehalten: T2*, PDFF_Kurtosisglobal, PDFF_Variance und PDFF_Energy.

In einem anderen Modell mit dem Frakturstatus als abhängiger Variable (unabhängige Variablen: integrale vBMD, PDFF und T2*) ergab sich ein R^2_a von $0,44$ ($F(5, 165) = 27,4$, $p < 0,001$); Folgende Variablen wurden eingeschlossen: vBMD und PDFF. Die Einbeziehung der TFs in das Modell (unabhängige Variablen: integrale vBMD, PDFF, T2*, TFs abgeleitet aus CT und CSE-MRT) führte zu einem verbesserten R^2_a von $0,66$ ($F(10, 160) = 34,7$, $p < 0,001$); in dem endgültigen Modell wurden folgende Variablen einbehalten: CT_Correlation, CT_SRLGLE, PDFF_SumAverage, CT_Varianceglobal, CT_LRHGLE, CT_Contrast und PDFF_Energy; (siehe Tabelle 1).

Die Verwendung des Frakturstatus als abhängige Variable (unabhängige Variablen: integrale vBMD, PDFF und T2*) ermittelte bei den Patientenanalyse einen R^2_a von $0,47$ ($F(4, 21) = 6,5$, $p = 0,001$); Variablen im endgültigen Modell enthalten : vBMD und PDFF). Unter Berücksichtigung der TA (unabhängige Variablen: integrale vBMD, PDFF, T2*, TFs abgeleitet aus CT und CSE-MRT) ergab sich ein statistisch signifikantes Modell mit einem verbesserten R^2_a von $0,81$ ($F(6, 19) = 19,2$, $p < 0,001$); im endgültigen Modell wurden folgende Variablen enthalten: integrale vBMD, CT_SRE, CT_Varianceglobal und PDFF_Variance; (siehe Tabelle 3).

TF	B-Koeffizient	95% CI	p-Wert
vBMD	-0,669	-0,010;-0,005	<0,001
CT_SRE	0,721	154,622;287,516	<0,001
CT_Varianceglobal	-0,519	-0,021;0,008	<0,001
PDFF_Variance	0,351	5,390;36,408	<0,011

Tabelle 2: Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne osteoporotischer Wirbelfrakturen (VFs) inkl. Texturanalyse (TA). Diese Tabelle zeigt die Variablen, die im endgültigen linearen Regressionsmodell enthalten wurden (angepasster R^2 [R^2a] = 0,81 ($F(6,19)=19.2$, $p < 0.001$) nach einem schrittweisen Ansatz unter Verwendung des binären Frakturstatus (mindestens eine osteoporotisches VF vorhanden / kein osteoporotisches VF vorhanden) als abhängige Variable

5.2 Assoziation der zervikalen und lumbalen paraspinalen Muskelkomposition mittels Texturanalyse von MR-basierten Protonendichte-Fettanteil

5.2.1 Geschlechtsspezifische Erkenntnisse

Im Bereich des M. Erector spinae (ES) konnten signifikante Unterschiede in dem PDFF-Mittelwert zwischen Männern und Frauen festgestellt werden ($p < 0,0001$). Im Bereich der zervikalen Muskulatur (CE) sowie des M. psoas (PS) zeigte der PDFF-Mittelwert keinen statistisch signifikanten Unterschied (CE: $p = 0,149$, PS: $p = 0,611$). Mehrere TFs (unter anderem Variance(global), Kurtosis(global) und Dissimilarity) ermittelten allerdings signifikante, geschlechtsspezifische Unterschiede (siehe Tabelle 2). Z.B. die Varianz (global) zeigte bei Männern signifikant höhere Werte als bei Frauen in allen eingeschlossenen Muskelgruppen ($p < 0,001$). Im Gegensatz zum PDFF-Mittelwert, konnten bei Kurtosis (global) und Dissimilarity geschlechtsspezifische Unterschiede in CE und PS nachgewiesen werden (siehe Tabelle 2 und Abbildung 5).

Variable	Geschlecht	Mittelwert	SD	p-Wert
Alter	M	43,7	24,6	n.s
	W	37,1	15	
BMI	M	24,1	6,5	n.s
	W	24,2	4,8	
PDFF zervikal	M	7,9	7,2	n.s
	W	9,5	6,1	
PDFF e. spinae	M	7,4	5,6	<0,001
	W	16,9	9,2	
PDFF psoas	M	3,3	4,4	n.s
	W	4,4	3,8	
Variance (global) cervical	M	69,2	8,7	<0,001
	W	55	8,4	
Variance (global) e. spinae	M	135,2	13,9	<0,001
	W	117	13,3	
Variance (global) psoas	M	98,6	13,6	<0,001
	W	67,1	9,8	
Skewness (global) cervical	M	-0,65	0,9	n.s
	W	-0,29	0,8	
Skewness (global) e. spinae	M	0,13	0,9	0,005
	W	0,68	0,5	
Skewness (global) psoas	M	-0,68	0,3	n.s
	W	-0,50	0,5	
Kurtosis (global) cervical	M	3,3	1,7	0,008
	W	2,3	1,4	
Kurtosis (global) e. spinae	M	3,2	0,8	<0,001
	W	1,9	1,6	
Kurtosis (global) psoas	M	1,1	0,5	0,006
	W	1,6	0,7	
Energy cervical	M	0,018	0,001	0,011
	W	0,011	0,001	
Energy e. spinae	M	0,001	0,0002	0,012
	W	0,0008	0,0004	
Energy psoas	M	0,0004	0,0001	0,039
	W	0,0005	0,0001	
Contrast cervical	M	468,3	89,4	n.s
	W	528,2	248,8	
Contrast e. spinae	M	336,7	89,4	<0,001
	W	410,0	248,8	
Contrast psoas	M	391,9	51,8	n.s
	W	391,2	78,2	
Entropy cervical	M	10,8	0,9	0,010

Entropy e. spinae	W	11,4	0,9	
	M	11,3	0,5	<0,001
Entropy psoas	W	11,9	0,8	
	M	12,1	0,8	n.s
Homogeneity cervical	W	11,9	0,2	
	M	0,25	0,04	0,008
Homogeneity e.spinae	W	0,22	0,04	
	M	0,22	0,02	0,006
Homogeneity psoas	W	0,20	0,02	
	M	0,20	0,02	0,003
Correlation cervical	W	0,20	0,1	
	M	0,4	0,2	n.s
Correlation e. spinae	W	0,5	0,1	<0,001
	M	0,6	0,1	
Correlation psoas	W	0,5	0,1	n.s
	M	0,5	0,1	
Variance cervical	W	0,11	0,01	n.s
	M	0,13	0,01	
Variance e. spinae	W	0,01	0,001	<0,001
	M	0,02	0,001	
Variance psoas	W	0,01	0,001	n.s
	M	0,01	0,001	
Sum-average Cervical	W	0,00241	0,0003	n.s
	M	0,00231	0,0003	
Sum-average e. spinae	W	0,00208	0,0002	n.s
	M	0,00212	0,0002	
Sum-average psoas	W	0,00256	0,0002	n.s
	M	0,00240	0,0002	
Dissimilarity cervical	W	11,6	1,8	0,009
	M	13,4	3,7	
Dissimilarity e. spinae	W	10,9	3,2	<0,001
	M	12,6	2,1	
Dissimilarity psoas	W	13,4	0,9	0,043
	M	12,9	1,1	

Tabelle 3: Subjektmerkmale (Alter und BMI), PDFF-Werte und TFs bei Männern (n = 25) und Frauen (n = 54)

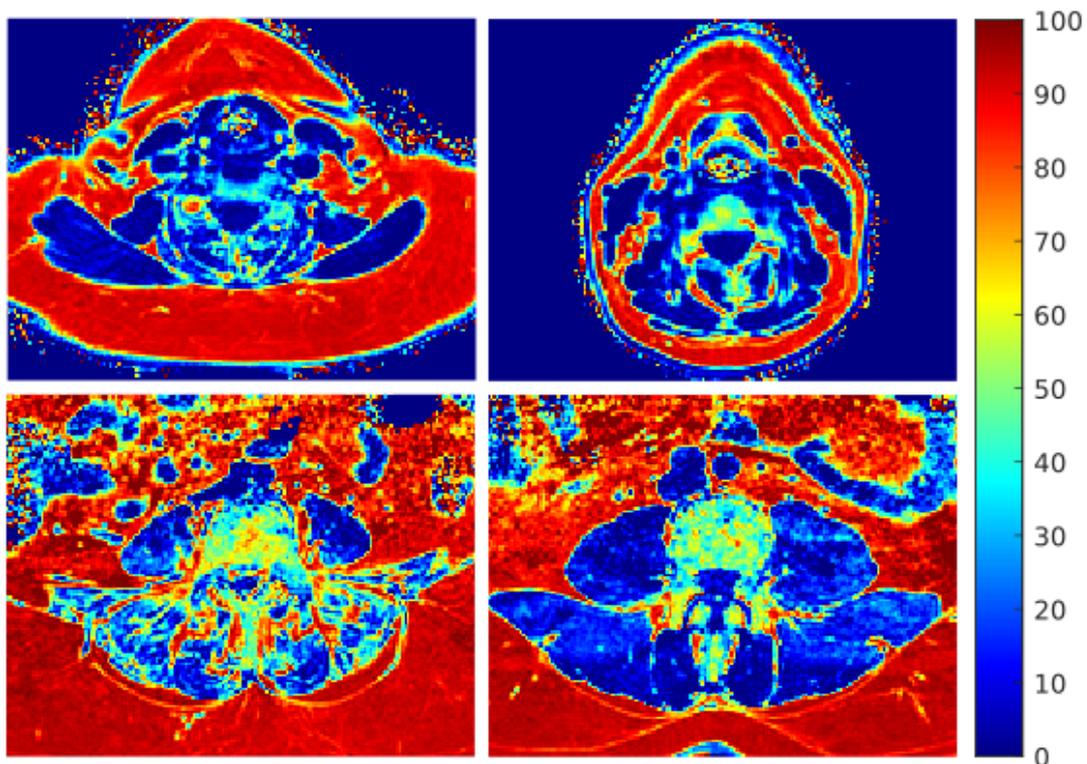


Abbildung 5: Repräsentative farbcodierte PDFF-Karten. Links: 68-jährige Frau (PDFFCE = 22,9%, PDFFES = 40,0 %, PDFFPS = 12,7 %, BMI = 39,1 kg/m²). Rechts: 47-jähriger Mann (PDFFCE = 23,4%, PDFFES.) = 14,8%, PDFFPS = 8,2%, BMI = 30,4 kg/m²). In der weiblichen Probandin strukturelle Heterogenität der ES (links unten) ist beispielhaft dargestellt.

5.2.2 Muskelspezifische Ergebnisse

PDFF-Mittelwert ($p < 0,001$), Energie ($p < 0,001$), Entropie ($p = 0,01$), Homogenität ($p < 0,001$) und Korrelation ($p = 0,037$) unterschieden sich signifikant in allen drei analysierten Muskelkompartimenten.

5.2.3 Korrelationen von PDFF-Messungen und Texturmerkmalen zwischen Muskelkompartimenten

Eine partielle Korrelationsanalyse, adjustiert für Alter und BMI als potenzielle Störfaktoren, wurde durchgeführt. Bezüglich PDFF-Mittelwertes und TFs konnten

keine signifikanten Korrelationen zwischen den Muskelkompartimenten festgestellt werden. Die TFs jedes Muskelkompartiments korrelierten mit dem extrahierten PDFF-Mittelwert desselben Muskels, jedoch nicht mit den TFs anderer Muskelkompartimente. Bei CE zeigte die TF „Correlation“ die höchste Korrelation mit dem PDFF-Mittelwert ($r = 0,786$; $p < 0,001$), bei ES waren höhere Werte in der TF „Varianz (global)“ mit erhöhtem PDFF-Mittelwert assoziiert ($r = 0,863$; $p < 0,001$), während der PDFF-Mittelwert korrelierte bei PS signifikant mit der TF „Homogenität“ ($r = 0,334$; $p = 0,03$) (siehe Abbildung 6).

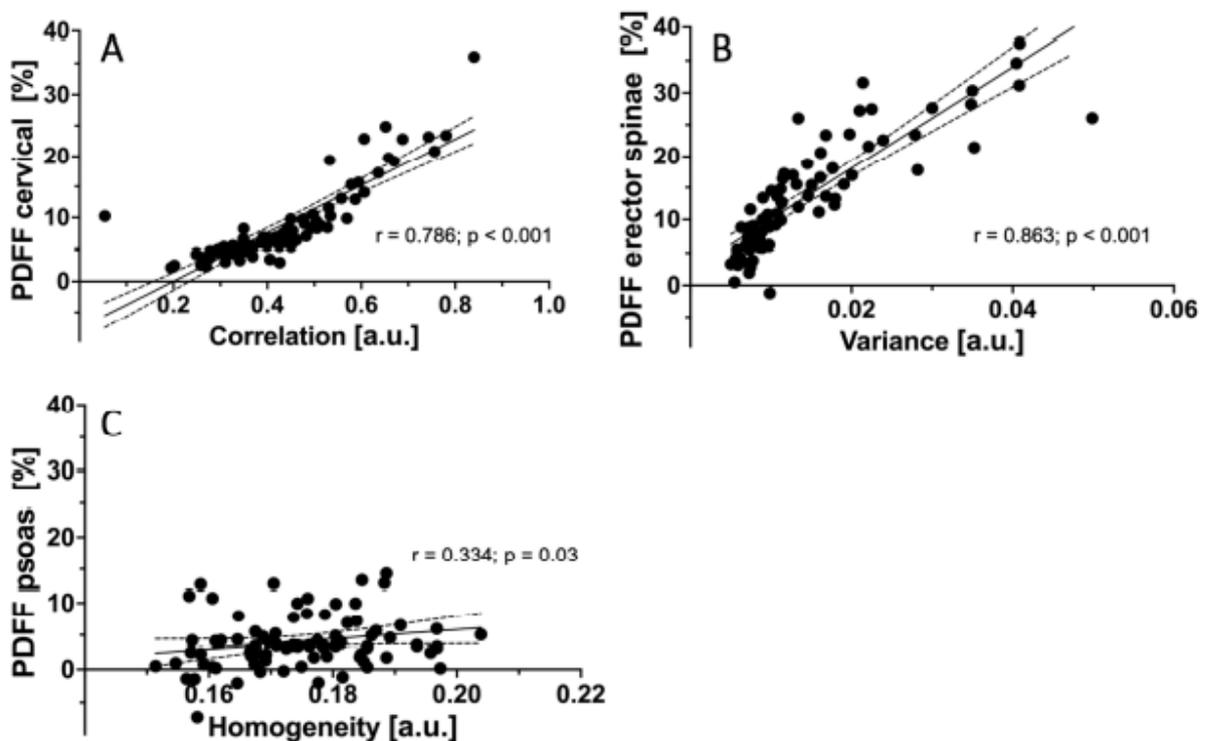


Abbildung 6: Korrelationen r der mittleren PDFF-Messungen und TFs nach Adjustierung für Alter und BMI. Gezeigt sind die TFs mit dem höchsten r für jede Muskelgruppe. (A): Korrelation zwischen PDFF-CE und der TF-Korrelation ($r = 0,786$; $p < 0,001$). (B): Korrelation zwischen PDFF-ES und der TF-Varianz ($r = 0,863$; $p < 0,001$). (C): Korrelation zwischen PDFF-PS und der TF-Homogenität ($r = 0,334$; $p = 0,03$).

6. Diskussion

6.1 Texturanalyse mit CT und CSE-MRI kann die Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne osteoporotische Wirbelfrakturen verbessern

Die vorliegende Studie verwendete die Methode der Texture-Analyse auf der Basis von CT- und CSE-MRT-Bildern der Brust- und Lendenwirbelsäule bei Patienten mit und ohne osteoporotischen VFs. Die Studie zielte darauf ab, die vBMD vorherzusagen und zwischen Patienten mit und ohne osteoporotischen VFs, basierend auf verschiedenen Regressionsmodellen, unterscheiden zu können. Die wichtigsten Ergebnisse der Studie können wie folgt zusammengefasst werden: 1) ein Modell, welches sich des T2* in Kombination mit drei PDFF-basierten TFs bediente, erklärte ca. 40% der integralen vBMD-Varianz; 2) ein aus der integraler vBMD und aus drei TFs (CT_SRE, CT_Varianceglobal und PDFF_Variance) bestehendes Modell erklärte 81 % der Varianz bezüglich des osteoporotischen VF-Status, verglichen mit nur 47 %, wenn das gleiche Modell isoliert auf integraler vBMD und PDFF basierte.

VFs repräsentieren eine der Hauptkomplikationen der Osteoporose und treten infolge einer verminderten Knochenfestigkeit auf. Das Frakturrisiko wird durch eine Vielzahl von Faktoren - wie Knochengeometrie, kortikale Dicke und Porosität, trabekuläre Knochenmorphologie und intrinsische Eigenschaften des Knochengewebes - beeinflusst (Ammann and Rizzoli 2003b). Es ist bemerkenswert, wie die DXA, aufgrund ihrer inhärenten Einschränkungen, viele dieser Faktoren nicht vollständig berücksichtigen kann. Infolgedessen entstehen in der klinischen Praxis enorme Schwierigkeiten bei der Vorhersage neuer osteoporotischer VFs, bei der Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne vorherrschende VFs sowie bei der Therapieüberwachung (Arabi et al. 2007a, 2007b) . In diesem Zusammenhang wird geschätzt, dass DXA-basierte BMD-Werte nur etwa 60 bis 70 % der Variation der Knochenfestigkeit widerspiegeln (Ammann and Rizzoli 2003b).

Die auf CT- oder MRT-Daten basierte TA kann orts aufgelöste Bewertungen der Wirbelkörperkomposition erlauben. Diese Methode ergänzt die konventionellen BMD-Messungen und liefert wichtige Informationen über die Knochensubstanz, welche potenziell wertvoll für die Verbesserung der bildbasierten Osteoporose-Diagnostik

und Frakturvorhersage sein könnten. Insbesondere wurde gezeigt, dass TA mit einer Support-Vektor-Maschine opportunistisch bei Routine-CT-Daten der Wirbelsäule durchgeführt werden kann, was eine Unterscheidung zwischen Patienten in Abhängigkeit von ihrem Frakturstatus ermöglichen würde (Mookiah et al. 2018b). In einer aktuellen Studie wurde eine verbesserte Klassifikation von Patienten mit und ohne prävalente VFs durch die Kombination von TFs mit regionaler vBMD (Area under the Curve [AUC] = 0,88) geschildert (Valentinitsch et al. 2019). Ebenso wurden mehreren TFs beschrieben, welche aus routinemäßigen CT-Untersuchungen extrahiert werden können, die Risikopatienten für VFs, mit hoher Genauigkeit diskriminieren (AUC = 0,97) (Muehlematter et al. 2019).

In kürzlich publizierten Studien wurde die Machbarkeit der TA auf Basis der CSE-MRT nachgewiesen. Diese Innovation könnte wichtige Einblicke in die Knochengesundheit der Wirbelkörpern viel präziser als die isolierte PDFF ermitteln (Burian et al. 2019d; Dieckmeyer, Junker, et al. 2020). Die Anwendung der CSE-MRT durch die innovative Methode der TA hat gezeigt, dass die Heterogenität des vertebrale Knochenmarks von Geschlecht und Alter stark abhängig ist und dass diese Heterogenität, bei postmenopausalen Frauen, einer Patientenkohorte mit besonderem Osteoporoserisiko, erhöht ist (Burian et al. 2019d; Dieckmeyer, Junker, et al. 2020). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass ein auf CSE-MRT basiertes Modell mit T2* und drei TFs die Variation der integralen vBMD um einen Anteil von 40 % vorhersagen könnte, während die PDFF allein kein signifikanter Prädiktionsfaktor war. Dies kann als Beleg für die Notwendigkeit eine weiterführende Analyse von CSE-MRT-Daten, jenseits der reinen PDFF, betrachtet werden. Allerdings ist es mit einer weiteren Verbesserung des Prediktionspotentials der auf CSE-MRT-Parametern basierten vBMD möglicherweise nicht zu rechnen, weil das mineralisierte Gewebe, zwar trabekuläre und kortikale Knochen, hauptsächlich zur vBMD beiträgt, während die PDFF vor allem das vertebrale Knochenmark widerspiegelt, welches sich in den Kavitäten des trabekulären Knochens befindet (Löffler et al. 2020b; Rosen and Bouxsein 2006; Sollmann et al. 2021c).

Eine erhöhte PDFF bei Osteoporose und eine inverse Korrelation mit DXA- und CT-abgeleiteter BMD wurden bereits in früheren Publikationen berichtet (Kühn et al. 2013; Li et al. 2017; Sollmann et al. 2021c).

T2*, welches als MRT-Parameter der Knochenmikrostruktur und -dichte angesehen werden kann, wurde in das Modell eingeschlossen. Insbesondere wurde es gezeigt, wie T2* eine starke Korrelation mit Dichte und Orientierung des trabekulären Knochens aufweist (Majumdar et al. 1991; Wehrli et al. 1991, 2006); daher erscheint eine Erklärung der vBMD-Varianz bis zu einem gewissen Grad durch ein T2*-Modell sinnvoll. Der komplementäre Ansatz von CT- und CSE-MRT-Quantifizierungen kann größere Relevanz in Rahmen der Osteoporose-Bildgebung haben, weil beide Modalitäten unterschiedliche, miteinander ergänzende Informationen über verschiedene Aspekte der Knochenstruktur liefern.

In der vorliegenden Studie, erhöhte die Integration von TA durch TFs aus CT und CSE-MRT die Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne osteoporotischem VF von 47 % auf 81 %.

Das endgültige Modell umfasste auch die CT-SRE, eine komplexe TF höherer Ordnung; frühere Arbeiten haben bereits gezeigt, dass einige GLRLM-basierte Merkmale, negativ mit dem Volumen des trabekulären Knochens assoziieren, anhand histomorphometrischen Untersuchungen des Knochens (Chappard et al. 2005; Kimmel et al. 1990) .

Eine TF zweiter Ordnung, welche in das endgültige Modell eingeschlossen wurde, war Variance. Variance, die aus GLCM abgeleitet ist, erfasst Bildintensitäten und deren Unterschiede direkt benachbarter Voxel und kann somit widerspiegeln, wie geordnet eine bestimmte Mikroarchitektur erhalten bleibt (Haralick, Shanmugam, and Dinstein 1973). Aus diesem Grund erscheint es sinnvoll, diese Variabel in einem Modell zur Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne osteoporotischen VFs einzuschließen.

Die vorliegende Studie ist die erste, die TA von CT- und CSE-MRT-Daten kombiniert, um zwischen Patienten mit und ohne osteoporotischem VF zu differenzieren. Die Studie weist jedoch einige Einschränkungen auf. Erstens ist die Studienkohorte relativ klein. Die selektive Einschlusskriterien, anhand deren sowohl CT als auch CSE-MRT der Wirbelsäule innerhalb eines bestimmten Zeitraums durchgeführt werden mussten, beschränkte die Auswahl auf eine eher limitierte Anzahl der Patienten. Dabei ist jedoch darauf hinzuweisen, dass die Priorisierung der Qualität und Vergleichbarkeit von CT- und MRT-Daten gegenüber der Datenquantität ein gerechtfertigter Ansatz für die Zwecke dieser Studie ist. Zweitens wurden nicht nur

die Lendenwirbelsäule (insbesondere das L1/L3-Niveau) als Messort betrachtet - obwohl dies die übliche Region für BMD-Beurteilungen in der klinischen Routine repräsentiert. Aus diesem Grund konnte keinen gemeinsamen Referenzstandort für die Messungen nachgewiesen werden. Frühere Arbeiten, die sich mit CT-basierter TA beschäftigt haben, haben jedoch gezeigt, dass durch die Kombination von TFs mit regionaler vBMD eine verbesserte Klassifikation von Patienten mit und ohne prävalenten VFs möglich ist, wobei vor allem die thorakolumbalen Ebenen maßgeblich zur Klassifikation beigetragen haben (Valentinitsch et al. 2019). Drittens wurde eine automatische, CNN-basierte Software zur Markierung und Segmentierung der Wirbelkörpern auf den CT-Bildern, während eine manuelle Software für die CSE-MRT-Daten verwendet wurde.

Unter der Annahme, dass Segmentierungsmasken zwischen CT und CSE-MRT für die gesamte Wirbelsäule vergleichbar sind, wurde die integrale vBMD im endgültigen Modell verwendet. Unlängst wurde jedoch eine automatische Wirbelkörper-Segmentierung-Methode aus CSE-MRT-Daten entwickelt, die für die PDFF-Extraktion benutzt werden könnte (Zhou et al. 2020). Es ist zu erwarten, dass zukünftige Arbeiten sich damit beschäftigen werden, medizinische Bildanalysen weiter zu automatisieren, standardisieren und beschleunigen.

6.2 Assoziation der zervikalen und lumbalen paraspinalen Muskelkomposition mittels Texturanalyse von MR-basierten Protonendichte-Fettanteil

Grundlage der vorliegenden Studie war die Analyse der strukturellen Komposition der zervikalen und lumbalen paravertebralen Muskulatur mittels TA von PDFF-Karten, welche durch CSE-MRT generiert wurden. Die Methode der TA ermöglichte die Erkennung geschlechtsspezifischer Unterschiede viel präziser als die isolierte PDFF. Die PDFF-Heterogenität, wie es sich in der durchgeführten TA zeigte, war bei Männern, in allen Muskelkompartimenten, größer als bei Frauen. Obwohl bei jedem Muskelkompartiment mehrere TFs identifiziert werden konnten, die mit dem PDFF-Mittelwert korrelierten, konnten keine intermuskulären Korrelationen festgestellt werden. Dieser Befund deutet auf ganz unterschiedliche anatomisch- und ortsspezifische Strukturmuster der paraspinalen Muskelkomposition hin.

CSE-MRT, MRS und CT können zur nicht-invasiven, quantitativen, multiparametrischen Beurteilung des Muskelstatus, im präklinischen sowie auch im klinischen Umfeld eingesetzt werden (Azzabou, Hogrel, and Carlier 2015; Baum et al. 2016; Carlier et al. 2015).

In den letzten Jahren wurden viele wissenschaftlichen Arbeiten über die strukturelle Charakterisierung der Muskulatur mittels TA von PDFF-Karten publiziert. In einigen dieser Studien wurde über einen Zusammenhang zwischen quantitativer multiparametrischer Muskelbildung und isometrischer Kraft berichtet (Dieckmeyer, Inhuber, Schlaeger, et al. 2021; Dieckmeyer, Inhuber, Schläger, et al. 2021).

Aufgrund einer alternden Bevölkerung und einer eher zunehmend sitzenden Lebensweise werden Veränderungen der Muskelkomposition, wie die diffuse Fettinfiltration, zu einem ernstesten medizinischen Risiko (Locquet et al. 2019). Das Erkennen und Quantifizieren von strukturellen Veränderungen im Anfangsstadium, sowie auch die Unterscheidung zwischen pathologischem und altersbedingtem Degenerationsmuster der Muskulatur werden dementsprechend immer mehr wissenschaftliche Beachtung finden.

In der vorliegenden Studie unterschieden sich die TFs Variance(global), Kurtosis(global) und Dissimilarity zwischen Männern und Frauen in allen drei analysierten Muskelkompartimenten signifikant. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren Studien, die sich mit den geschlechtsassoziierten strukturellen Variationen der paravertebralen Muskulatur beschäftigt haben (Crawford et al. 2016; DAHLQVIST et al. 2017), weisen auf unterschiedliche intra- und interindividuelle TF-Verteilungsmuster hin und legen unterschiedliche zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismen für die verschiedene Muskelgruppen nahe.

Durch die Eingrenzung des physiologischen Spektrums der TF-Verteilung bei gesunden Probanden repräsentiert die vorliegende Studie ein erster Schritt zur quantitativen Visualisierung der altersbedingten pathophysiologischen Prozesse im Muskelgewebe. Wie die präsentierten Ergebnisse zeigen, bietet die TA detaillierte Einblicke in die paravertebrale Muskelkomposition, welche über die bloße Quantifizierung des Ausmaßes der Fettinfiltration hinausgehen. Die vorliegenden Ergebnisse bringen uns somit dem Verständnis der intra- und interindividuellen

Variationen und der Unterscheidung zwischen beginnenden Krankheitsmanifestationen und normalen physiologischen Zuständen näher.

Nach aktuellem Kenntnisstand ist dies die erste Studie, die geschlechtsspezifische Unterschiede in der paravertebralen Muskelkomposition unter Verwendung von TFs in einer so großen Kohorte von gesunden Probanden analysiert.

Die Ergebnisse der vorliegenden Analyse könnten z.B. bei onkologischen Patienten mit einem erhöhten Risiko für Sarkopenie oder Kachexie eingesetzt werden, um das Krankheitsmonitoring zu verbessern und Interventionsbedarf darzulegen (Filippin et al. 2015; Robin L. Marcus et al. 2012; Peng et al. 2021b). Eine Veränderung der TFs könnte auf strukturelle Veränderungen hindeuten, die sich bildgebend zeigen, bevor volumetrische Veränderungen oder funktionelle Beeinträchtigungen der Muskulatur klinisch offensichtlich werden. In Anbetracht der extrem kurzen Scanzeit (knapp zwei Minuten für die Lendenwirbelsäule) könnte die Methode zu Teil der Routine-Krankheitsmonitorings bei onkologischen Patienten werden und die Daten aus der vorliegenden Studie als Referenzstandard für die Pathologieerkennung dienen.

Die vorliegende Studie weist jedoch gewisse methodische und konzeptionelle Einschränkungen auf. Erstens birgt die manuelle Segmentierung der anatomischen Strukturen immer ein gewisses Risiko der Ungenauigkeit. Zweitens, obwohl eine große Bandbreite an verschiedenen Altersgruppen rekrutiert wurde, zeigte sich in der Studie ein Frauen-zu-Männer-Verhältnis von 2:1, das berücksichtigt werden muss. Drittens wurde keine Nachuntersuchungen, im Rahmen einer Längsschnittanalyse, durchgeführt. Weitere Längsschnitt- und Interventionsstudien könnten, zum Beispiel, eine Veränderung der Muskelkomposition aufgrund von Training oder Kalorieneinschränkung offenbaren. Schließlich sind im Studiendesign keine Informationen über potenzielle Störfaktoren - wie z.B. die körperliche Aktivität- der Probanden enthalten. Zukünftige Analysen sollten auf jeden Fall solche potentiellen Störfaktoren einbeziehen.

7. Schlussfolgerungen

7.1 Texturanalyse mit CT und CSE-MRI kann die Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne osteoporotische Wirbelfrakturen verbessern

Dieses Teilprojekt der Dissertation verwendete die TA von CSE-MRT-Daten der Brust- und Lendenwirbelsäule, um die vBMD abzuschätzen und die Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne osteoporotischen VFs zu erleichtern. Ein Regressionsmodell mit T2* in Kombination mit drei PDFF-basierten TFs erklärte 40% der Varianz der integralen vBMD. Ein Regressionsmodell bestehend aus integraler vBMD und mehreren TFs aus CT- und CSE-MRT-Daten konnte 81 % der Varianz bezüglich des osteoporotischen VF-Status vorhersagen - verglichen mit nur 47 %, wenn das statistische Modell lediglich auf integraler vBMD und PDFF basierte. Auf der Grundlage dieser Beobachtungen kann die TA, welche für die erweiterte Verarbeitung von Routine-CT- und CSE-MRT-Daten verwendet wird, die Differenzierung von Patienten nach Frakturstatus im Vergleich zu vBMD und isolierte PDFF deutlich verbessern und damit in der Zukunft möglicherweise die Einschätzung des individuellen Frakturrisikos bei Osteoporose verbessern.

7.2 Assoziation der zervikalen und lumbalen paraspinalen Muskelkomposition mittels Texturanalyse von MR-basierten Protonendichte-Fettanteil

Die Ergebnisse dieses Teilprojets der Dissertation weisen auf unterschiedliche, geschlechtsspezifische und anatomisch-korrelierte Mechanismen der Fettinfiltration der paraspinalen Muskulatur in einer Kohorte gesunder Probanden hin. Die fehlenden intermuskulären Korrelationen deuten darauf hin, dass ein steigender BMI sowie das Alter treibende Kräfte für Muskelgewebeveränderungen sein könnten.

8. Zusammenfassung / Abstract

8.1 Texturanalyse mit CT und CSE-MRI kann die Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne osteoporotische Wirbelfrakturen verbessern

8.1.1 Deutsch

Hintergrund:

Osteoporose ist eine weit verbreitete Skeletterkrankung, die zu Wirbelkörperfrakturen (VFs) führt, welche mit langfristiger Behinderung und vorzeitiger Sterblichkeit verbunden sind. Die aus der Dual-Energy-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) abgeleitete flächenhafte Knochenmineraldichte (aBMD) ist seit Jahrzehnten der diagnostische Referenzstandard, obwohl sie bekannte Einschränkungen in Bezug auf die zuverlässige Einschätzung des individuellen Frakturrisikos aufweist. Die auf Computertomographie- (CT) oder Magnetresonanztomographie-(MRT) basierte Texturanalyse (TA) kann als Surrogat-Marker der Gewebemikrostruktur der Wirbelsäule dienen. Dies könnte die Frakturrisikoschätzung im Vergleich zu der DXA-abgeleiteten aBMD verbessern. Es ist jedoch weitgehend unbekannt, ob eine MRT-abgeleitete TA die volumetrische BMD (vBMD) vorhersagen kann und ob ein auf CT und MRT basiertes TA-Modell in der Lage sein könnte, Patienten mit und ohne osteoporotischem VF zu unterscheiden.

Material und Methoden:

26 Patienten (15 Frauen und 11 Männer mit mindestens einem osteoporotischen VF, Durchschnittsalter: 73 Jahre) bei denen sowohl eine CT als auch eine 3-Tesla-Chemical-Shift-Coding-based-Water-Fat-MRT (CSE-MRT) durchgeführt wurden, wurden in die vorliegende Studie eingeschlossen. Insgesamt erhielten 171 Wirbelkörper der thorakolumbalen Wirbelsäule eine automatische Convolutional-Neural-Network-Framework basierte Segmentierung, mit sukzessiver Extraktion der integralen und trabekulären vBMD. Bei den CSE-MRT-Bildern wurde eine manuelle Segmentierung der Wirbelkörper und eine konsekutive Extraktion der PDFF- und T2*-Mittelwertedurchgeführt. Texturmerkmale (TFs) erster, zweiter, und höherer Ordnung wurden in den CT- und CSE-MRT-Daten abgeleitet. Es wurden schrittweise multivariate lineare Regressionsmodelle berechnet, unter Verwendung der integralen vBMD und des VF-Status als abhängige Variablen.

Ergebnisse:

Patienten mit osteoporotischen VFs zeigten, im Vergleich zu Patienten ohne Frakturen, eine signifikant niedrigere integrale und trabekuläre vBMD ($p < 0,001$). In einem Modell, in dem die integrale vBMD als abhängige Variable betrachtet wurde, erklärte die T2* in Kombination mit drei PDFF-basierten TFs 40% der Varianz (adjustiertes R^2 [R^2_a]=0,40; $p < 0,001$). Ein anderes Modell, das TFs aus CT- und CSE-MRT-Daten berücksichtigte, verbesserte die Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne osteoporotische VF-Status erheblich im Vergleich zu einem Modell, welches nur die integrale vBMD und die PDFF in Betracht zog ($R^2_a=0,47$ vs. $R^2_a=0,81$; Folgende Variabel wurden in das endgültige Modell eingeschlossen: integrales vBMD, CT_SRE, CT_Varianceglobal und PDFF_Variance.

Schlussfolgerung:

Die Verwendung der TA für Wirbelsäulen-CT und -CSE-MRT kann die Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne osteoporotische VF-Status deutlich erleichtern im Vergleich zu Modellen, die nur auf vBMD und PDFF basieren.

8.1.2 Englisch

Texture analysis using CT and chemical shift encoding-based water-fat MRI can improve differentiation between patients with and without osteoporotic vertebral fractures

Purpose:

Osteoporosis is a common skeletal disease, which is often associated with vertebral body fractures (VFs), long-term disability and premature mortality. The areal bone mineral density (aBMD) derived from dual energy X-ray absorptiometry (DXA) has always been considered the diagnostic gold-standard, although it has well known limitations with regard to the reliable assessment of the individual fracture risk. Texture analysis (TA) based on computed tomography (CT) or magnetic resonance tomography (MRT) can serve as a surrogate marker of the tissue microstructure of the spine. It is still unknown whether a CT- and MRI-derived TA-model can predict volumetric BMD (vBMD) or be able to differentiate between patients with and without osteoporotic vertebral fractures. Thus, the present study investigated whether this approach could significantly improve the fracture risk estimation.

Materials and Methods:

26 patients (15 women and 11 men with at least one osteoporotic VF, mean age: 73 years) who had both CT and 3-Tesla Chemical Shift Coding based Water Fat MRI (CSE MRT) performed were included in the present study. A total of 171 vertebral bodies of the thoracolumbar spine received an automatic segmentation, with successive extraction of the integral and trabecular vBMD. Manual segmentation of the vertebral bodies and consecutive extraction of the PDFF and T2 * mean values were performed for the CSE-MRT images. First-, second-, and higher-order texture features (TFs) were extracted and analyzed from the CT and CSE-MRI data. Using the integral vBMD and VF status as dependent variables stepwise multivariate linear regression models were calculated.

Results:

The present study showed that patients with osteoporotic VFs had significantly lower integral and trabecular vBMD in comparison to patients without fractures ($p < 0.001$). The combination of T2 * with three different PDFF-based TFs explained 40% of the variance (adjusted R^2 [R^2a] = 0.40; $p < 0.001$) in a model, where the integral vBMD was used as dependent variable. Another model that considered TFs from CT and CSE-MRI data significantly improved the differentiation between patients with and without osteoporotic VF compared to a model that only considered the integral vBMD and the PDFF ($R^2a = 0.47$ vs. $R^2a = 0.81$). The following variables were included in the final model: integral vBMD, CT_SRE, CT_Varianceglobal and PDFF_Variance.

Conclusion:

The use of the texture analysis for spinal CT and CSE-MRI can improve the differentiation between patients with and without an osteoporotic vertebral fracture compared to models based only on mean vBMD and PDFF.

8.2 Assoziation der zervikalen und lumbalen paraspinalen Muskelkomposition mittels Texturanalyse von MR-basierten PDFF-Karten

8.2.1 Deutsch

Hintergrund:

Die strukturelle Komposition der paraspinalen Muskulatur stellt, im Hinblick auf katabole Erkrankungen wie Sarkopenie und Kachexie, ein Thema von zunehmendem wissenschaftlichem Interesse dar. Die Protonendichte-Fettfraktion (PDFF), welche aus den CSE-MRT-Daten extrahiert ist, repräsentiert ein etablierter bildgebender Biomarker. In diesem Teilprojekt der Dissertation wurden mögliche Zusammenhänge im Bereich der zervikalen und lumbalen paraspinalen Muskulatur mithilfe der Texturanalyse (TA) von PDFF-Karten untersucht, um geschlechts- und anatomisch spezifische Strukturmuster zu identifizieren.

Methoden:

An der vorliegenden Studie nahmen 79 Freiwillige (25 Männer und 54 Frauen) teil (Männer: Alter: $43,7 \pm 24,6$ Jahre; Frauen: $37,1 \pm 14,0$ Jahre).

Eine 6-Echo-3D-Spoiled-Gradient-Echo-Sequenz wurde für die CSE-MRT an der Hals- und Lendenwirbelsäule auf Höhe von C5 und L4 verwendet. Auf der Grundlage der erhobenen PDFF-Karten wurden eine TA durchgeführt und Texturmerkmale (TF) extrahiert.

Ergebnisse:

Unterschiede im PDFF-Mittelwert zwischen Männern und Frauen wurden im M. erector spinae ($p < 0,0001$) beobachtet; der PDFF-Mittelwert zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen der zervikalen Muskulatur (Muskeln multifidus, semispinalis und spinalis cervicis) und dem M. psoas (zervikal: $p = 0,149$.) (Psoas: $p = 0,611$). Unter anderem zeigten die TFs Varianz(global) und Kurtosis(global) signifikant höhere Werte bei Männer als bei Frauen in allen eingeschlossenen Muskelgruppen ($p < 0,001$). Nicht nur PDFF-Mittelwerte ($p < 0,001$), sondern auch Varianz (global) ($p < 0,001$), Energie ($p < 0,001$), Entropie ($p = 0,01$), Homogenität (p

< 0,001) und Korrelation ($p = 0,037$) unterschieden sich signifikant zwischen den drei analysierten Muskelkompartimenten.

Schlussfolgerungen:

Die Komposition der zervikalen und lumbalen paraspinalen Muskulatur scheint geschlechtsspezifisch zu sein, und weist anatomisch- spezifische Strukturmuster auf. Diese Ergebnisse sollten bei der Zustandsbeurteilung der paraspinalen Muskelkomposition berücksichtigt werden.

8.2.2 Englisch

Association of cervical and lumbar paraspinal muscle composition using texture analysis of MR-based proton density fat fraction maps

Background:

The structural composition of the paraspinal muscles is a topic of increasing scientific interest with special regard to catabolic diseases such as sarcopenia and cachexia. The proton density fat fraction (PDFF), which is extracted from the CSE-MRT data, represents an established imaging biomarker. The present study used the texture analysis of PDFF-maps of the cervical and lumbar paraspinal muscles in order to identify possible associations as well as gender- and anatomically specific structural patterns.

Methods:

79 volunteers (25 men and 54 women) took part in the present study (men: age: 43.7 ± 24.6 years; women: 37.1 ± 14.0 years). CSE-MRI of the cervical and lumbar spine at the level of C5 and L4 was performed with a 6-echo 3D spoiled gradient echo sequence. After the computation of PDFF maps, Texture Features (TF) extraction was performed.

Results:

The results of the present study can be summarized as follows: significant differences in the mean PDFF were observed in the erector spinae muscle between men and women ($p < 0.0001$). However, the mean PDFF showed no significant

difference between the cervical muscles (muscles multifidus, semispinalis and spinalis cervicis) and the psoas muscle (cervical: $p = 0.149$, psoas: $p = 0.611$). The TFs Variance(global) and Kurtosis(global) showed significantly higher values in men than in women in all observed muscle groups ($p < 0.001$). Lastly, mean PDFFF ($p < 0.001$), Variance(global) ($p < 0.001$), Energy ($p < 0.001$), Entropy ($p = 0.01$), Homogeneity ($p < 0.001$) and Correlation ($p = 0.037$) differed significantly between the three analyzed muscle compartments.

Conclusions:

Factors like gender and anatomical location seem to play a major role in determining the composition of the paraspinal muscles. These findings should be considered when assessing the composition status of the paraspinal muscle.

9. Literaturverzeichnis

- American College of Radiology, Reston. Available via <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/QCT.pdf?la=en>. Accessed 7. Nov 2018. 2018. *American College of Radiology (2018) ACR–SPR–SSR Practiceparameter for the Performance of Musculoskeletal Quantitative Com-puted Tomography (QCT)*.
- Amini, Behrang, Sean P. Boyle, Robert D. Boutin, and Leon Lenchik. 2019. "Approaches to Assessment of Muscle Mass and Myosteatosis on Computed Tomography: A Systematic Review." *The Journals of Gerontology: Series A* 74(10). doi: 10.1093/gerona/glz034.
- Ammann, P., and R. Rizzoli. 2003a. "Bone Strength and Its Determinants." *Osteoporosis International* 14(S3). doi: 10.1007/s00198-002-1345-4.
- Ammann, P., and R. Rizzoli. 2003b. "Bone Strength and Its Determinants." *Osteoporosis International* 14(S3). doi: 10.1007/s00198-002-1345-4.
- Arabi, Asma, Rafic Baddoura, Hassane Awada, Nabil Khoury, Souha Haddad, Ghazi Ayoub, and Ghada El-Hajj Fuleihan. 2007a. "Discriminative Ability of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Site Selection in Identifying Patients with Osteoporotic Fractures." *Bone* 40(4). doi: 10.1016/j.bone.2006.11.017.
- Arabi, Asma, Rafic Baddoura, Hassane Awada, Nabil Khoury, Souha Haddad, Ghazi Ayoub, and Ghada El-Hajj Fuleihan. 2007b. "Discriminative Ability of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Site Selection in Identifying Patients with Osteoporotic Fractures." *Bone* 40(4). doi: 10.1016/j.bone.2006.11.017.
- Azzabou, Noura, Jean-Yves Hogrel, and Pierre G. Carlier. 2015. "NMR Based Biomarkers to Study Age-Related Changes in the Human Quadriceps." *Experimental Gerontology* 70. doi: 10.1016/j.exger.2015.06.015.
- Bachettini, Nathalia Perleberg, Renata Moraes Bielemann, Thiago Gonzalez Barbosa-Silva, Ana Maria Baptista Menezes, Elaine Tomasi, and Maria Cristina Gonzalez. 2020. "Sarcopenia as a Mortality Predictor in Community-Dwelling Older Adults: A Comparison of the Diagnostic Criteria of the European Working Group on Sarcopenia in Older People." *European Journal of Clinical Nutrition* 74(4). doi: 10.1038/s41430-019-0508-8.
- Bauer, Juergen, John E. Morley, Annemie M. W. J. Schols, Luigi Ferrucci, Alfonso J. Cruz-Jentoft, Elsa Dent, Vickie E. Baracos, Jeffrey A. Crawford, Wolfram Doehner, Steven B. Heymsfield, Aminah Jatoi, Kamyar Kalantar-Zadeh, Mitja Lainscak, Francesco Landi, Alessandro Laviano, Michelangelo Mancuso, Maurizio Muscaritoli, Carla M. Prado, Florian Strasser, Stephan Haehling, Andrew J. S. Coats, and Stefan D. Anker. 2019. "Sarcopenia: A Time for Action. An SCWD Position Paper." *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 10(5). doi: 10.1002/jcsm.12483.

- Baum, Thomas, Christian Cordes, Michael Dieckmeyer, Stefan Ruschke, Daniela Franz, Hans Hauner, Jan S. Kirschke, and Dimitrios C. Karampinos. 2016. "MR-Based Assessment of Body Fat Distribution and Characteristics." *European Journal of Radiology* 85(8). doi: 10.1016/j.ejrad.2016.02.013.
- Bazzocchi, Alberto, Federico Ponti, Ugo Albisinni, Giuseppe Battista, and Giuseppe Guglielmi. 2016. "DXA: Technical Aspects and Application." *European Journal of Radiology* 85(8). doi: 10.1016/j.ejrad.2016.04.004.
- Bleibler, F., A. Konnopka, P. Benzinger, K. Rapp, and H. H. König. 2013. "The Health Burden and Costs of Incident Fractures Attributable to Osteoporosis from 2010 to 2050 in Germany—a Demographic Simulation Model." *Osteoporosis International* 24(3). doi: 10.1007/s00198-012-2020-z.
- Boehm, Christof, Maximilian N. Diefenbach, Marcus R. Makowski, and Dimitrios C. Karampinos. 2021. "Improved Body Quantitative Susceptibility Mapping by Using a Variable-layer Single-min-cut Graph-cut for Field-mapping." *Magnetic Resonance in Medicine* 85(3). doi: 10.1002/mrm.28515.
- Burian, E., K. Subburaj, M. R. K. Mookiah, A. Rohrmeier, D. M. Hedderich, M. Dieckmeyer, M. N. Diefenbach, S. Ruschke, E. J. Rummeny, C. Zimmer, J. S. Kirschke, D. C. Karampinos, and T. Baum. 2019a. "Texture Analysis of Vertebral Bone Marrow Using Chemical Shift Encoding–Based Water-Fat MRI: A Feasibility Study." *Osteoporosis International* 30(6). doi: 10.1007/s00198-019-04924-9.
- Burian, E., K. Subburaj, M. R. K. Mookiah, A. Rohrmeier, D. M. Hedderich, M. Dieckmeyer, M. N. Diefenbach, S. Ruschke, E. J. Rummeny, C. Zimmer, J. S. Kirschke, D. C. Karampinos, and T. Baum. 2019b. "Texture Analysis of Vertebral Bone Marrow Using Chemical Shift Encoding–Based Water-Fat MRI: A Feasibility Study." *Osteoporosis International* 30(6). doi: 10.1007/s00198-019-04924-9.
- Burian, E., K. Subburaj, M. R. K. Mookiah, A. Rohrmeier, D. M. Hedderich, M. Dieckmeyer, M. N. Diefenbach, S. Ruschke, E. J. Rummeny, C. Zimmer, J. S. Kirschke, D. C. Karampinos, and T. Baum. 2019c. "Texture Analysis of Vertebral Bone Marrow Using Chemical Shift Encoding–Based Water-Fat MRI: A Feasibility Study." *Osteoporosis International* 30(6). doi: 10.1007/s00198-019-04924-9.
- Burian, E., K. Subburaj, M. R. K. Mookiah, A. Rohrmeier, D. M. Hedderich, M. Dieckmeyer, M. N. Diefenbach, S. Ruschke, E. J. Rummeny, C. Zimmer, J. S. Kirschke, D. C. Karampinos, and T. Baum. 2019d. "Texture Analysis of Vertebral Bone Marrow Using Chemical Shift Encoding–Based Water-Fat MRI: A Feasibility Study." *Osteoporosis International* 30(6). doi: 10.1007/s00198-019-04924-9.
- Burian, Egon, Daniela Franz, Tobias Greve, Michael Dieckmeyer, Christina Holzappel, Theresa Drabsch, Nico Sollmann, Monika Probst, Jan S. Kirschke, Ernst J. Rummeny, Claus Zimmer, Hans Hauner, Dimitrios C. Karampinos, and Thomas Baum. 2020. "Age- and Gender-Related Variations of Cervical Muscle

- Composition Using Chemical Shift Encoding-Based Water-Fat MRI." *European Journal of Radiology* 125. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.108904.
- Burian, Egon, Jan Syväri, Michael Dieckmeyer, Christina Holzapfel, Theresa Drabsch, Nico Sollmann, Jan S. Kirschke, Ernst J. Rummeny, Claus Zimmer, Hans Hauner, Dimitrios C. Karampinos, Thomas Baum, and Daniela Junker. 2020. "Age- and BMI-Related Variations of Fat Distribution in Sacral and Lumbar Bone Marrow and Their Association with Local Muscle Fat Content." *Scientific Reports* 10(1). doi: 10.1038/s41598-020-66649-8.
- Burian, Egon, Jan Syväri, Christina Holzapfel, Theresa Drabsch, Jan Kirschke, Ernst Rummeny, Claus Zimmer, Hans Hauner, Dimitrios Karampinos, Thomas Baum, and Daniela Franz. 2018. "Gender- and Age-Related Changes in Trunk Muscle Composition Using Chemical Shift Encoding-Based Water–Fat MRI." *Nutrients* 10(12). doi: 10.3390/nu10121972.
- Carlier, Pierre G., Noura Azzabou, Paulo Loureiro de Sousa, Arnaud Hicks, Jean-Marc Boisserie, Alexis Amadon, Robert-Yves Carlier, Claire Wary, David Orlikowski, and Pascal Laforêt. 2015. "Skeletal Muscle Quantitative Nuclear Magnetic Resonance Imaging Follow-up of Adult Pompe Patients." *Journal of Inherited Metabolic Disease* 38(3). doi: 10.1007/s10545-015-9825-9.
- Castellano, G., L. Bonilha, L. M. Li, and F. Cendes. 2004. "Texture Analysis of Medical Images." *Clinical Radiology* 59(12). doi: 10.1016/j.crad.2004.07.008.
- Chappard, Daniel, Pascal Guggenbuhl, Erick Legrand, Michel Felix Basl, and Maurice Audran. 2005. "Texture Analysis of X-Ray Radiographs Is Correlated with Bone Histomorphometry." *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 23(1). doi: 10.1007/s00774-004-0536-9.
- Crawford, R. J., L. Filli, J. M. Elliott, D. Nanz, M. A. Fischer, M. Marcon, and E. J. Ulbrich. 2016. "Age- and Level-Dependence of Fatty Infiltration in Lumbar Paravertebral Muscles of Healthy Volunteers." *American Journal of Neuroradiology* 37(4). doi: 10.3174/ajnr.A4596.
- DAHLQVIST, JULIA R., CHRISTOFFER R. VISSING, GITTE HEDERMANN, CARSTEN THOMSEN, and JOHN VISSING. 2017. "Fat Replacement of Paraspinal Muscles with Aging in Healthy Adults." *Medicine & Science in Sports & Exercise* 49(3). doi: 10.1249/MSS.0000000000001119.
- Dieckmeyer, Michael, Stephanie Inhuber, Sarah Schlaeger, Dominik Weidlich, Muthu Rama Krishnan Mookiah, Karupppasamy Subburaj, Egon Burian, Nico Sollmann, Jan S. Kirschke, Dimitrios C. Karampinos, and Thomas Baum. 2021. "Texture Features of Proton Density Fat Fraction Maps from Chemical Shift Encoding-Based MRI Predict Paraspinal Muscle Strength." *Diagnostics* 11(2). doi: 10.3390/diagnostics11020239.
- Dieckmeyer, Michael, Stephanie Inhuber, Sarah Schläger, Dominik Weidlich, Muthu R. K. Mookiah, Karupppasamy Subburaj, Egon Burian, Nico Sollmann, Jan S. Kirschke, Dimitrios C. Karampinos, and Thomas Baum. 2021. "Association of Thigh Muscle Strength with Texture Features Based on Proton Density Fat

- Fraction Maps Derived from Chemical Shift Encoding-Based Water–Fat MRI.” *Diagnostics* 11(2). doi: 10.3390/diagnostics11020302.
- Dieckmeyer, Michael, Daniela Junker, Stefan Ruschke, Muthu Rama Krishnan Mookiah, Karupppasamy Subburaj, Egon Burian, Nico Sollmann, Jan S. Kirschke, Dimitrios C. Karampinos, and Thomas Baum. 2020. “Vertebral Bone Marrow Heterogeneity Using Texture Analysis of Chemical Shift Encoding-Based MRI: Variations in Age, Sex, and Anatomical Location.” *Frontiers in Endocrinology* 11. doi: 10.3389/fendo.2020.555931.
- Dieckmeyer, Michael, Florian Zoffl, Lioba Grundl, Stephanie Inhuber, Sarah Schlaeger, Egon Burian, Claus Zimmer, Jan S. Kirschke, Dimitrios C. Karampinos, Thomas Baum, and Nico Sollmann. 2020. “Association of Quadriceps Muscle, Gluteal Muscle, and Femoral Bone Marrow Composition Using Chemical Shift Encoding-Based Water-Fat MRI: A Preliminary Study in Healthy Young Volunteers.” *European Radiology Experimental* 4(1). doi: 10.1186/s41747-020-00162-5.
- Ecklund, Kirsten, Sridhar Vajapeyam, Robert v. Mulkern, Henry A. Feldman, Jennifer M. O’Donnell, Amy D. DiVasta, and Catherine M. Gordon. 2017. “Bone Marrow Fat Content in 70 Adolescent Girls with Anorexia Nervosa: Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Spectroscopy Assessment.” *Pediatric Radiology* 47(8). doi: 10.1007/s00247-017-3856-3.
- Engelke, Klaus. 2017. “Quantitative Computed Tomography—Current Status and New Developments.” *Journal of Clinical Densitometry* 20(3). doi: 10.1016/j.jocd.2017.06.017.
- Evans, William J., John E. Morley, Josep Argilés, Connie Bales, Vickie Baracos, Denis Guttridge, Aminah Jatoi, Kamyar Kalantar-Zadeh, Herbert Lochs, Giovanni Mantovani, Daniel Marks, William E. Mitch, Maurizio Muscaritoli, Armine Najand, Piotr Ponikowski, Filippo Rossi Fanelli, Morrie Schambelan, Annemie Schols, Michael Schuster, David Thomas, Robert Wolfe, and Stefan D. Anker. 2008. “Cachexia: A New Definition.” *Clinical Nutrition* 27(6). doi: 10.1016/j.clnu.2008.06.013.
- Filippin, Lidiane Isabel, Vivian Nunes de Oliveira Teixeira, Magali Pilz Monteiro da Silva, Fernanda Miraglia, and Fabiano Silva da Silva. 2015. “Sarcopenia: A Predictor of Mortality and the Need for Early Diagnosis and Intervention.” *Aging Clinical and Experimental Research* 27(3). doi: 10.1007/s40520-014-0281-4.
- Franz, D., D. Weidlich, F. Freitag, C. Holzapfel, T. Drabsch, T. Baum, H. Eggers, A. Witte, E. J. Rummeny, H. Hauner, and D. C. Karampinos. 2018. “Association of Proton Density Fat Fraction in Adipose Tissue with Imaging-Based and Anthropometric Obesity Markers in Adults.” *International Journal of Obesity* 42(2). doi: 10.1038/ijo.2017.194.
- Freedman, David, and Persi Diaconis. 1981. “On the Histogram as a Density Estimator: L² Theory.” *Zeitschrift Für Wahrscheinlichkeitstheorie Und Verwandte Gebiete* 57(4). doi: 10.1007/BF01025868.

- Frontera, Walter R., and Julien Ochala. 2015. "Skeletal Muscle: A Brief Review of Structure and Function." *Calcified Tissue International* 96(3). doi: 10.1007/s00223-014-9915-y.
- Glaser, David L., and Frederick S. Kaplan. 1997. "Osteoporosis." *Spine* 22(Supplement). doi: 10.1097/00007632-199712151-00003.
- Goodpaster, Bret H., Catherine L. Carlson, Marjolein Visser, David E. Kelley, Ann Scherzinger, Tamara B. Harris, Elizabeth Stamm, and Anne B. Newman. 2001. "Attenuation of Skeletal Muscle and Strength in the Elderly: The Health ABC Study." *Journal of Applied Physiology* 90(6). doi: 10.1152/jappl.2001.90.6.2157.
- Grampp, Stephan, Harry K. Genant, Ashwini Mathur, Philipp Lang, Michael Jergas, Masahiko Takada, Claus-C. Glüer, Ying Lu, and Monica Chavez. 1997. "Comparisons of Noninvasive Bone Mineral Measurements in Assessing Age-Related Loss, Fracture Discrimination, and Diagnostic Classification." *Journal of Bone and Mineral Research* 12(5). doi: 10.1359/jbmr.1997.12.5.697.
- Gruber R, Pietschmann P, Peterlik M. 2008. *Introduction to Bone Development, Remodelling and Repair*.
- Guglielmi, G., S. K. Grimston, K. C. Fischer, and R. Pacifici. 1994. "Osteoporosis: Diagnosis with Lateral and Posteroanterior Dual x-Ray Absorptiometry Compared with Quantitative CT." *Radiology* 192(3). doi: 10.1148/radiology.192.3.8058958.
- Haczynski, J., and A. Jakimiuk. n.d. "Vertebral Fractures: A Hidden Problem of Osteoporosis." *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* 7(5).
- Haralick, Robert M., K. Shanmugam, and Its'Hak Dinstein. 1973. "Textural Features for Image Classification." *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics* SMC-3(6). doi: 10.1109/TSMC.1973.4309314.
- Hillier, Teresa A., Jane A. Cauley, Joanne H. Rizzo, Kathryn L. Pedula, Kristine E. Ensrud, Douglas C. Bauer, Li-Yung Lui, Kimberly K. Vesco, Dennis M. Black, Meghan G. Donaldson, Erin S. LeBlanc, and Steven R. Cummings. 2011. "WHO Absolute Fracture Risk Models (FRAX): Do Clinical Risk Factors Improve Fracture Prediction in Older Women without Osteoporosis?" *Journal of Bone and Mineral Research* 26(8). doi: 10.1002/jbmr.372.
- Hu, H. H., and H. E. Kan. 2013. "Quantitative Proton MR Techniques for Measuring Fat." *NMR in Biomedicine* 26(12). doi: 10.1002/nbm.3025.
- Karampinos, Dimitrios C., Stefan Ruschke, Michael Dieckmeyer, Maximilian Diefenbach, Daniela Franz, Alexandra S. Gersing, Roland Krug, and Thomas Baum. 2018. "Quantitative MRI and Spectroscopy of Bone Marrow." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 47(2). doi: 10.1002/jmri.25769.
- Karampinos, Dimitrios C., Huanzhou Yu, Ann Shimakawa, Thomas M. Link, and Sharmila Majumdar. 2011. "T1-Corrected Fat Quantification Using Chemical

- Shift-Based Water/Fat Separation: Application to Skeletal Muscle." *Magnetic Resonance in Medicine* 66(5). doi: 10.1002/mrm.22925.
- Kim, Jong Yun, Soo Uk Chae, Gang Deuk Kim, and Myoung Soo Cha. 2013. "Changes of Paraspinal Muscles in Postmenopausal Osteoporotic Spinal Compression Fractures: Magnetic Resonance Imaging Study." *Journal of Bone Metabolism* 20(2). doi: 10.11005/jbm.2013.20.2.75.
- Kimmel, Donald B., Robert R. Recker, J. C. Gallagher, Ashok S. Vaswani, and John F. Aloia. 1990. "A Comparison of Iliac Bone Histomorphometric Data in Post-Menopausal Osteoporotic and Normal Subjects." *Bone and Mineral* 11(2). doi: 10.1016/0169-6009(90)90061-J.
- Kühn, Jens-Peter, Diego Hernando, Peter J. Meffert, Scott Reeder, Norbert Hosten, Rene Laqua, Antje Steveling, Stephan Ender, Henry Schröder, and Dirk-Thomas Pillich. 2013. "Proton-Density Fat Fraction and Simultaneous R2* Estimation as an MRI Tool for Assessment of Osteoporosis." *European Radiology* 23(12). doi: 10.1007/s00330-013-2950-7.
- Lane, Nancy E. 2006. "Epidemiology, Etiology, and Diagnosis of Osteoporosis." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 194(2 Suppl). doi: 10.1016/j.ajog.2005.08.047.
- Lenchik, Leon, Kristin M. Lenoir, Josh Tan, Robert D. Boutin, Kathryn E. Callahan, Stephen B. Kritchevsky, and Brian J. Wells. 2019. "Opportunistic Measurement of Skeletal Muscle Size and Muscle Attenuation on Computed Tomography Predicts 1-Year Mortality in Medicare Patients." *The Journals of Gerontology: Series A* 74(7). doi: 10.1093/gerona/gly183.
- Li, Guanwu, Zheng Xu, Hao Gu, Xuefeng Li, Wei Yuan, Shixin Chang, Jingzheng Fan, Horea Calimente, and Jiani Hu. 2017. "Comparison of Chemical Shift-Encoded Water-Fat MRI and MR Spectroscopy in Quantification of Marrow Fat in Postmenopausal Females." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 45(1). doi: 10.1002/jmri.25351.
- Link, Thomas M. 2016. "Radiology of Osteoporosis." *Canadian Association of Radiologists Journal* 67(1):28–40. doi: 10.1016/J.CARJ.2015.02.002.
- Locquet, Médéa, Charlotte Beaudart, Manon Hajaoui, Jean Petermans, Jean-Yves Reginster, and Olivier Bruyère. 2019. "Three-Year Adverse Health Consequences of Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults According to 5 Diagnosis Definitions." *Journal of the American Medical Directors Association* 20(1). doi: 10.1016/j.jamda.2018.06.004.
- Löffler, M. T., N. Sollmann, K. Mei, A. Valentinitzsch, P. B. Noël, J. S. Kirschke, and T. Baum. 2020a. "X-Ray-Based Quantitative Osteoporosis Imaging at the Spine." *Osteoporosis International* 31(2). doi: 10.1007/s00198-019-05212-2.
- Löffler, M. T., N. Sollmann, K. Mei, A. Valentinitzsch, P. B. Noël, J. S. Kirschke, and T. Baum. 2020b. "X-Ray-Based Quantitative Osteoporosis Imaging at the Spine." *Osteoporosis International* 31(2). doi: 10.1007/s00198-019-05212-2.

- Löffler, Maximilian T., Alina Jacob, Andreas Scharr, Nico Sollmann, Egon Burian, Malek el Hussein, Anjany Sekuboyina, Giles Tetteh, Claus Zimmer, Jens Gempt, Thomas Baum, and Jan S. Kirschke. 2021. "Automatic Opportunistic Osteoporosis Screening in Routine CT: Improved Prediction of Patients with Prevalent Vertebral Fractures Compared to DXA." *European Radiology* 31(8). doi: 10.1007/s00330-020-07655-2.
- Majumdar, S., D. Thomasson, A. Shimakawa, and H. K. Genant. 1991. "Quantitation of the Susceptibility Difference between Trabecular Bone and Bone Marrow: Experimental Studies." *Magnetic Resonance in Medicine* 22(1). doi: 10.1002/mrm.1910220112.
- Marcus, Robin L., Odessa Addison, Leland E. Dibble, K. Bo Foreman, Glen Morrell, and Paul Lastayo. 2012. "Intramuscular Adipose Tissue, Sarcopenia, and Mobility Function in Older Individuals." *Journal of Aging Research* 2012. doi: 10.1155/2012/629637.
- Marcus, Robin L., Odessa Addison, Leland E. Dibble, K. Bo Foreman, Glen Morrell, and Paul LaStayo. 2012. "Intramuscular Adipose Tissue, Sarcopenia, and Mobility Function in Older Individuals." *Journal of Aging Research* 2012. doi: 10.1155/2012/629637.
- Maricic, Michael. 2014. "Use of DXA-Based Technology for Detection and Assessment of Risk of Vertebral Fracture in Rheumatology Practice." *Current Rheumatology Reports* 16(8). doi: 10.1007/s11926-014-0436-5.
- McCarthy, Jason, and Amy Davis. 2016. "Diagnosis and Management of Vertebral Compression Fractures." *American Family Physician* 94(1).
- Melton, L. J., E. J. Atkinson, C. Cooper, W. M. O'Fallon, and B. L. Riggs. 1999. "Vertebral Fractures Predict Subsequent Fractures." *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 10(3). doi: 10.1007/s001980050218.
- Messina, Carmelo, Luca Sconfienza, Michele Bandirali, Giuseppe Guglielmi, and Fabio Ulivieri. 2016. "Adult Dual-Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice: How I Report It." *Seminars in Musculoskeletal Radiology* 20(03). doi: 10.1055/s-0036-1592370.
- Mookiah, M. R. K., A. Rohrmeier, M. Dieckmeyer, K. Mei, F. K. Kopp, P. B. Noel, J. S. Kirschke, T. Baum, and K. Subburaj. 2018a. "Feasibility of Opportunistic Osteoporosis Screening in Routine Contrast-Enhanced Multi Detector Computed Tomography (MDCT) Using Texture Analysis." *Osteoporosis International* 29(4). doi: 10.1007/s00198-017-4342-3.
- Mookiah, M. R. K., A. Rohrmeier, M. Dieckmeyer, K. Mei, F. K. Kopp, P. B. Noel, J. S. Kirschke, T. Baum, and K. Subburaj. 2018b. "Feasibility of Opportunistic Osteoporosis Screening in Routine Contrast-Enhanced Multi Detector Computed Tomography (MDCT) Using Texture Analysis." *Osteoporosis International* 29(4). doi: 10.1007/s00198-017-4342-3.

- Mpotsaris, Anastasios, Razmin Abdolvahabi, Bastian Hoffleith, Janpeter Nickel, Ali Harati, Christian Loehr, Chun Hee Gerdes, Svenja Hennigs, and Werner Weber. 2011. "Percutaneous Vertebroplasty in Vertebral Compression Fractures of Benign or Malignant Origin." *Deutsches Arzteblatt Online*. doi: 10.3238/arztebl.2011.0331.
- Muehlematter, Urs J., Manoj Mannil, Anton S. Becker, Kerstin N. Vokinger, Tim Finkenstaedt, Georg Osterhoff, Michael A. Fischer, and Roman Guggenberger. 2019. "Vertebral Body Insufficiency Fractures: Detection of Vertebrae at Risk on Standard CT Images Using Texture Analysis and Machine Learning." *European Radiology* 29(5). doi: 10.1007/s00330-018-5846-8.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. 2001a. "Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 285(6). doi: 10.1001/jama.285.6.785.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. 2001b. "Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy." *JAMA* 285(6). doi: 10.1001/jama.285.6.785.
- Peng, Yan-Chih, Chien-Hui Wu, Yu-Wen Tien, Tzu-Pin Lu, Yu-Hsin Wang, and Bang-Bin Chen. 2021a. "Preoperative Sarcopenia Is Associated with Poor Overall Survival in Pancreatic Cancer Patients Following Pancreaticoduodenectomy." *European Radiology* 31(4). doi: 10.1007/s00330-020-07294-7.
- Peng, Yan-Chih, Chien-Hui Wu, Yu-Wen Tien, Tzu-Pin Lu, Yu-Hsin Wang, and Bang-Bin Chen. 2021b. "Preoperative Sarcopenia Is Associated with Poor Overall Survival in Pancreatic Cancer Patients Following Pancreaticoduodenectomy." *European Radiology* 31(4). doi: 10.1007/s00330-020-07294-7.
- Puth, Marie-Therese, Manuela Klaschik, Matthias Schmid, Klaus Weckbecker, and Eva Münster. 2018. "Prevalence and Comorbidity of Osteoporosis— a Cross-Sectional Analysis on 10,660 Adults Aged 50 Years and Older in Germany." *BMC Musculoskeletal Disorders* 19(1). doi: 10.1186/s12891-018-2060-4.
- Ren, Jimin, Ivan Dimitrov, A. Dean Sherry, and Craig R. Malloy. 2008. "Composition of Adipose Tissue and Marrow Fat in Humans by ¹H NMR at 7 Tesla." *Journal of Lipid Research* 49(9). doi: 10.1194/jlr.D800010-JLR200.
- Rosen, Clifford J., and Mary L. Bouxsein. 2006. "Mechanisms of Disease: Is Osteoporosis the Obesity of Bone?" *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2(1). doi: 10.1038/ncprheum0070.
- Ruschke, Stefan, Holger Eggers, Hendrik Kooijman, Maximilian N. Diefenbach, Thomas Baum, Axel Haase, Ernst J. Rummeny, Houchun H. Hu, and Dimitrios C. Karampinos. 2017. "Correction of Phase Errors in Quantitative Water-Fat Imaging Using a Monopolar Time-Interleaved Multi-Echo Gradient Echo Sequence." *Magnetic Resonance in Medicine* 78(3). doi: 10.1002/mrm.26485.
- Schlaeger, Sarah, Stephanie Inhuber, Alexander Rohrmeier, Michael Dieckmeyer, Friedemann Freitag, Elisabeth Klupp, Dominik Weidlich, Georg Feuerriegel,

- Florian Kreuzpointner, Ansgar Schwirtz, Ernst J. Rummeny, Claus Zimmer, Jan S. Kirschke, Dimitrios C. Karampinos, and Thomas Baum. 2019. "Association of Paraspinal Muscle Water–Fat MRI-Based Measurements with Isometric Strength Measurements." *European Radiology* 29(2). doi: 10.1007/s00330-018-5631-8.
- Schreiber, Joseph J., Paul A. Anderson, Humberto G. Rosas, Avery L. Buchholz, and Anthony G. Au. 2011. "Hounsfield Units for Assessing Bone Mineral Density and Strength: A Tool for Osteoporosis Management." *Journal of Bone and Joint Surgery* 93(11). doi: 10.2106/JBJS.J.00160.
- Sekuboyina, Anjany, Malek E. Husseini, Amirhossein Bayat, Maximilian Löffler, Hans Liebl, Hongwei Li, Giles Tetteh, Jan Kukačka, Christian Payer, Darko Štern, Martin Urschler, Maodong Chen, Dalong Cheng, Nikolas Lessmann, Yujin Hu, Tianfu Wang, Dong Yang, Daguang Xu, Felix Ambellan, Tamaz Amiranashvili, Moritz Ehlke, Hans Lamecker, Sebastian Lehnert, Marilia Lirio, Nicolás Pérez de Olaguer, Heiko Ramm, Manish Sahu, Alexander Tack, Stefan Zachow, Tao Jiang, Xinjun Ma, Christoph Angerman, Xin Wang, Kevin Brown, Alexandre Kirszenberg, Élodie Puybureau, Di Chen, Yiwei Bai, Brandon H. Rapazzo, Timyoas Yeah, Amber Zhang, Shangliang Xu, Feng Hou, Zhiqiang He, Chan Zeng, Zheng Xiangshang, Xu Liming, Tucker J. Netherton, Raymond P. Mumme, Laurence E. Court, Zixun Huang, Chenhang He, Li-Wen Wang, Sai Ho Ling, Lê Duy Huynh, Nicolas Boutry, Roman Jakubicek, Jiri Chmelik, Supriti Mulay, Mohanasankar Sivaprakasam, Johannes C. Paetzold, Suprosanna Shit, Ivan Ezhov, Benedikt Wiestler, Ben Glocker, Alexander Valentinitsch, Markus Rempfler, Björn H. Menze, and Jan S. Kirschke. 2021. "VerSe: A Vertebrae Labelling and Segmentation Benchmark for Multi-Detector CT Images." *Medical Image Analysis* 73. doi: 10.1016/j.media.2021.102166.
- Siris, Ethel S., Ya-Ting Chen, Thomas A. Abbott, Elizabeth Barrett-Connor, Paul D. Miller, Lois E. Wehren, and Marc L. Berger. 2004. "Bone Mineral Density Thresholds for Pharmacological Intervention to Prevent Fractures." *Archives of Internal Medicine* 164(10). doi: 10.1001/archinte.164.10.1108.
- Sollmann, Nico, Maximilian T. Löffler, Sophia Kronthaler, Christof Böhm, Michael Dieckmeyer, Stefan Ruschke, Jan S. Kirschke, Julio Carballido-Gamio, Dimitrios C. Karampinos, Roland Krug, and Thomas Baum. 2021a. "<scp>MRI</Scp> - Based Quantitative Osteoporosis Imaging at the Spine and Femur." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 54(1). doi: 10.1002/jmri.27260.
- Sollmann, Nico, Maximilian T. Löffler, Sophia Kronthaler, Christof Böhm, Michael Dieckmeyer, Stefan Ruschke, Jan S. Kirschke, Julio Carballido-Gamio, Dimitrios C. Karampinos, Roland Krug, and Thomas Baum. 2021b. "<scp>MRI</Scp> - Based Quantitative Osteoporosis Imaging at the Spine and Femur." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 54(1). doi: 10.1002/jmri.27260.
- Sollmann, Nico, Maximilian T. Löffler, Sophia Kronthaler, Christof Böhm, Michael Dieckmeyer, Stefan Ruschke, Jan S. Kirschke, Julio Carballido-Gamio, Dimitrios C. Karampinos, Roland Krug, and Thomas Baum. 2021c. "<scp>MRI</Scp> - Based Quantitative Osteoporosis Imaging at the Spine and Femur." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 54(1). doi: 10.1002/jmri.27260.

- Thomas M Link. 2012. "Osteoporosis Imaging: State of the Art and Advanced Imaging." *Radiology* 263(1). doi: 10.1148/radiol.2631201201.
- Tosato, Matteo, Emanuele Marzetti, Matteo Cesari, Giulia Saveria, Ram R. Miller, Roberto Bernabei, Francesco Landi, and Riccardo Calvani. 2017. "Measurement of Muscle Mass in Sarcopenia: From Imaging to Biochemical Markers." *Aging Clinical and Experimental Research* 29(1). doi: 10.1007/s40520-016-0717-0.
- Valentinitsch, A., S. Trebeschi, J. Kaesmacher, C. Lorenz, M. T. Löffler, C. Zimmer, T. Baum, and J. S. Kirschke. 2019. "Opportunistic Osteoporosis Screening in Multi-Detector CT Images via Local Classification of Textures." *Osteoporosis International* 30(6). doi: 10.1007/s00198-019-04910-1.
- Varghese, Bino A., Steven Y. Cen, Darryl H. Hwang, and Vinay A. Duddalwar. 2019. "Texture Analysis of Imaging: What Radiologists Need to Know." *American Journal of Roentgenology* 212(3). doi: 10.2214/AJR.18.20624.
- Wehrli, F. W., J. C. Ford, M. Attie, H. Y. Kressel, and F. S. Kaplan. 1991. "Trabecular Structure: Preliminary Application of MR Interferometry." *Radiology* 179(3). doi: 10.1148/radiology.179.3.2027962.
- Wehrli, Felix W., Hee Kwon Song, Punam K. Saha, and Alexander C. Wright. 2006. "Quantitative MRI for the Assessment of Bone Structure and Function." *NMR in Biomedicine* 19(7). doi: 10.1002/nbm.1066.
- Zhao, Yinxia, Mingqian Huang, Jie Ding, Xintao Zhang, Karl Spuhler, Shaoyong Hu, Mianwen Li, Wei Fan, Lin Chen, Xiaodong Zhang, Shaolin Li, Quan Zhou, and Chuan Huang. 2019. "Prediction of Abnormal Bone Density and Osteoporosis From Lumbar Spine MR Using Modified Dixon Quant in 257 Subjects With Quantitative Computed Tomography as Reference." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 49(2). doi: 10.1002/jmri.26233.
- Zhou, Jiamin, Pablo F. Damasceno, Ravi Chachad, Justin R. Cheung, Alexander Ballatori, Jeffrey C. Lotz, Ann A. Lazar, Thomas M. Link, Aaron J. Fields, and Roland Krug. 2020. "Automatic Vertebral Body Segmentation Based on Deep Learning of Dixon Images for Bone Marrow Fat Fraction Quantification." *Frontiers in Endocrinology* 11. doi: 10.3389/fendo.2020.00612.

10. Anhang

10.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.....21

Beispiel einer vollautomatischen Segmentierung von CT-Bildern mit dem CNN-basiertes Framework Anduin: CT-Scan der thorakolumbalen Wirbelsäule (T1-L5), visualisiert als virtuelle röntgenbildähnliche Bilder in lateraler Projektion (A, F) und als planare Rekonstruktionen in lateraler und koronaler Ansicht (B, C, D, E).

Abbildung 2.....22

Beispiel eines CSE-MRT-Scans: Protonendichte Fettfraktion (PDFF) Karte [%] mit manuell vorgeschriebene Segmentierungsmasken (A) und T2*-Karte [ms] (B), welche den unteren Brust- und Lendenbereich abdecken (T10-L5). Segmentierungsmasken wurden verwendet, um PDFF-, T2*- und Texturmerkmale (TFs) nach Texturanalyse (TA) zu extrahieren.

Abbildung 3.....23

Überblick über die Datenverarbeitungspipeline. Texturanalyse (TA) zur Extraktion verschiedener Texturmerkmale (TFs) wurde basierend auf CSE-MRT- und CT-Daten durchgeführt. CSE-MRT-abgeleitete Daten wurden manuell segmentiert (Extraktion von stufenweise PDFF und T2*), CT-Daten wurden mit einem Convolutional Neural Network (CNN)-basierten Framework segmentiert (<https://anduin.bonescreen.de>; Anduin).

Abbildung 4.....31

Segmentierungsbeispiel. (A,B) Das segmentierte CE (linker und rechter Multifidus, Semispinalis und Spinalis cervicis-Muskeln (1)) auf der Höhe von C5. (C,D) Die PS (2), ES und der multifidus Muskeln (3) auf der Höhe von L4.

Abbildung 5.....37

Repräsentative farbcodierte PDFF-Karten. Links: 68-jährige Frau (PDFFCE = 22,9%, PDFFES = 40,0 %, PDFFPS = 12,7 %, BMI = 39,1 kg/m²). Rechts: 47-jähriger Mann (PDFFCE = 23,4%, PDFFES.) = 14,8%, PDFFPS = 8,2%, BMI = 30,4 kg/m²). In der weiblichen Probandin strukturelle Heterogenität der ES (links unten) ist beispielhaft dargestellt.

Abbildung 6.....38

Korrelationen r der mittleren PDFF-Messungen und TFs nach Adjustierung für Alter und BMI. Gezeigt sind die TFs mit dem höchsten r für jede Muskelgruppe. (A): Korrelation zwischen PDFF-CE und der TF-Korrelation ($r = 0,786$; $p < 0,001$). (B): Korrelation zwischen PDFF-ES und der TF-Varianz ($r = 0,863$; $p < 0,001$). (C): Korrelation zwischen PDFF-PS und der TF-Homogenität ($r = 0,334$; $p = 0,03$).

10.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.....24

CSE-MRI- und CT-abgeleitete Texturemerkmale (TFs)

Tabelle 2.....28

Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne osteoporotische Wirbelfrakturen (VFs) inkl. Texturanalyse (TA). Diese Tabelle zeigt die Variablen, die im endgültigen linearen Regressionsmodell enthalten sind (angepasster R^2 (R^2a) = 0,81 ($F(6,19)=19.2$, $p < 0.001$) nach einem schrittweisen Ansatz unter Verwendung des binären Frakturstatus (mindestens eine osteoporotisches VF vorhanden / kein osteoporotisches VF vorhanden) als abhängige Variable

Tabelle 3.....35

Subjektmerkmale (Alter und BMI), PDFF-Werte und TFs bei Männern ($n = 25$) und Frauen ($n = 54$)

10.3 Publikationen

Im Rahmen dieser Doktorarbeit war ich an der Erstellung folgender wissenschaftlicher Publikationen beteiligt:

- 1) „Association of Cervical and Lumbar Paraspinal Muscle Composition Using Texture Analysis of MR-Based Proton Density Fat Fraction Maps“

Diagnostics, 2021 Oct 18;11(10):1929, doi: 10.3390/diagnostics11101929.

Egon Burian, Edoardo A. Becherucci, Daniela Junker, Nico Sollmann, Tobias Greve, Hans Hauner, Claus Zimmer, Jan S. Kirschke, Dimitrios C. Karampinos, Karupppasamy Subbur, Thomas Baum and Michael Dieckmeyer

- 2) „Quantitative Muscle MRI in Patients with Neuromuscular Diseases- Association of Muscle Proton Density Fat Fraction with Semi-Quantitative Grading of Fatty Infiltration and Muscle Strength at the Thigh Region“

Diagnosics, 2021 Jun 8;11(6):1056. doi: 10.3390/diagnostics11061056.

Sarah Schlaeger, Nico Sollmann , Agnes Zoffl, Edoardo Aitala Becherucci, Dominik Weidlich, Elisabeth Kottmaier, Isabelle Riederer, Tobias Greve, Federica Montagnese, Marcus Deschauer, Benedikt Schoser, Claus Zimmer, Dimitrios C Karampinos, Jan S Kirschke, Thomas Baum

- 3) „Texture analysis using CT and chemical shift encoding-based water-fat MRI can improve differentiation between patients with and without osteoporotic vertebral fractures“

Frontiers in Endocrinology, 2022 Jan 4;12:778537. doi: 10.3389/fendo.2021.778537.

Nico Sollmann, Edoardo A. Becherucci, Christof Boehm, Malek El Hussein, Stefan Ruschke, Egon Burian, Jan S. Kirschke, Thomas M. Link, Karupppasamy Subburaj, Dimitrios C. Karampinos, Roland Krug, Thomas Baum, Michael Dieckmeyer

Diese Doktorarbeit lehnt sich an diese publizierten Originalarbeiten an.