

**Institut für Röntgendiagnostik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität  
München**

**(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Rummeny)**

**HOCHAUFLÖSENDE MRT DES TRABEKULÄREN KNOCHENS IN DER  
OSTEOPOROSEDIAGNOSTIK**

**Christian Johannes Roß**

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

**Doktors der Medizin**

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

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

Die Dissertation wurde am 21.7.2005 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.12.2005 angenommen.

## **In vitro Sequenzvergleich und Korrelation mit Mikro-CT-Bildgebung an humanen Präparaten**

### **Zusammenfassung:**

**In dieser Studie sollten 1,5 T Magnetresonanztomographie (MRT) Spinecho (SE)- und Gradientenecho (GE)-Sequenzen hinsichtlich der Analyse der trabekulären Knochenstruktur bei der Diagnostik der Osteoporose verglichen werden. Histomorphometrische Strukturparameter aus beiden MR-Sequenzen wurden mit korrespondierenden Parametern aus der Mikro-CT in vitro (Goldstandard) verglichen. Dazu wurde die Aussagekraft der individuellen Strukturparameter bezüglich der Differenzierung von Donoren mit und ohne osteoporotische Wirbelkörperfraktur geprüft. Alle aus den MRT-Bildern erhaltenen Parameter korrelierten signifikant mit den korrespondierenden Mikro-CT-Parametern. SE-Sequenzen eigneten sich in der Vorhersage der wahren trabekulären Knochenstruktur und zur Unterscheidung von Donoren mit oder ohne Fraktur geringfügig besser als GE-Sequenzen. Die Unterschiede waren aber nicht signifikant ( $p < 0.05$ ).**

### **Abstract:**

**The purpose of this study was to compare 1.5 T magnetic resonance imaging (MRI) spinecho (SE) and gradientecho (GE) sequences for analysing the trabecular bone structure in the assessment of osteoporosis. Structural histomorphometric parameters of both MRI sequences were compared with analogous parameters resulting from micro-computertomography (micro-CT) in vitro (goldstandard). The predictive value of individual structure parameters to differentiate donors with or without vertebral fractures was also determined. All trabecular structure parameters based on MRI correlated significantly with those derived from micro-CT. SE-sequence seemed to be non significantly better than GE-sequence in prediction of the true trabecular bone structure and to differentiate between donors with or without fracture ( $p < 0.05$ ).**

INSTITUT FÜR RÖNTGENDIAGNOSTIK DES KLINIKUMS  
RECHTS DER ISAR  
DER TECHNISCHEN UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
(DIREKTOR: UNIV.-PROF. DR.MED. E.J. RUMMENY)

**HOCHAUFLÖSENDE MRT DES TRABEKULÄREN KNOCHENS  
IN DER  
OSTEOPOROSEDIAGNOSTIK**

In vitro Sequenzvergleich und Korrelation mit Mikro-CT-Bildgebung an  
humanen Präparaten

DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES DER  
MEDIZIN AN DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER  
TECHNISCHEN UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Christian Johannes Roß

2005

1.	Einleitung .....	6
2.	Allgemeiner Teil .....	8
2.1.	Definition der Osteoporose .....	8
2.2.	Pathophysiologie .....	10
2.3.	Diagnostik .....	11
2.4.	Therapie.....	13
3.	Techniken.....	15
3.1.	Konventionelle Röntgendiagnostik.....	15
3.2.	Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie (DXA).....	15
3.3.	Quantitative Computertomographie (QCT) .....	16
3.4.	Quantitativer Ultraschall (QUS).....	17
3.5.	Mikro-Computertomographie ( $\mu$ CT) .....	17
3.6.	Mehrschicht (Multislice)-Computertomographie (MCT).....	17
3.7.	Magnetresonanztomographie (MRT).....	18
3.8.	Texturanalyse .....	19
3.9.	Morphologische Parameter .....	20
4.	Material und Methoden .....	22
4.1.	Präparate.....	22
	Radius.....	22
	Kalkaneus .....	22
	Wirbelsäule.....	22
4.2.	Diagnostisches Verfahren .....	23
	Konventionelles Röntgen .....	23
	Magnetresonanztomographie (MRT).....	23
	Mikro-Computertomographie ( $\mu$ -CT).....	26
4.3.	Datenauswertung.....	26
	Analyse der konventionellen Röntgenaufnahmen.....	26
	Texturanalyse .....	27
	Morphologische Parameter .....	29
	Datenanalyse .....	29
5.	Ergebnisse .....	30

5.1.	Konventionelles Röntgen der Wirbelsäulenpräparate im Bereich BWK 4 bis LWK 5	30
5.2.	Mittelwerte und Standardabweichungen	30
5.3.	Korrelationen	32
	MRT SE/GE vs. $\mu$ CT distaler Radius	32
	MRT SE vs. GE	32
5.4.	ROC-Analyse	33
6.	Diskussion	36
7.	Zusammenfassung	43
8.	Anhang	44
8.1.	Literaturverzeichnis	44
8.2.	Abbildungsverzeichnis	51
8.3.	Tabellenverzeichnis	51
8.4.	Abkürzungen	52
8.5.	Danksagung	54

# 1. Einleitung

Die Osteoporose steht als Volkskrankheit im Zentrum des öffentlichen Interesses. Die Krankheit ist eine metabolische Stoffwechselstörung des Knochens. Sie ist charakterisiert durch eine Reduktion der Knochenmasse und der trabekulären Knochenstruktur, die zu einem erhöhten Frakturrisiko führt [6;30;88]. Man unterscheidet pathologische Osteoporoseformen, von der langsam verlaufenden physiologischen Altersosteoporose.

Die volkswirtschaftliche Bedeutung der Osteoporose wird im Laufe der nächsten Jahre bzw. Jahrzehnte an Bedeutung gewinnen, da sich die Altersstruktur der Bevölkerung in den Industrienationen zunehmend in die zweite Lebenshälfte verschiebt. Die Inzidenz wird in den nächsten Jahren bei steigender Lebenserwartung weiterhin zunehmen [20;22;42;50]. Ca. 10 % der Männer und ca. 30 % der Frauen nach dem 50. Lebensjahr leiden derzeit an Osteoporose. Die Kosten der Therapie und deren Folgen, wie Frakturversorgung, Rehabilitation und Pflege belaufen sich auf ca. 3 Milliarden Euro pro Jahr [78]. Die Erkrankung wird größtenteils erst nach einem jahrelang beschwerdefreien präklinischen Intervall im Stadium der manifesten Osteoporose diagnostiziert. Dann ist es meist schon zu einer Frakturierung eines Knochens durch ein inadäquates Trauma gekommen. Während der letzten dreißig Jahre hat sich die Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen bei Frauen um ca. 300 bis 400 %, bei Männern um mehr als 400 % gesteigert [73].

Daher ist eine frühzeitige radiologische Diagnostik sehr wichtig. In der heutigen klinischen Routinediagnostik hat sich die Messung der Knochendichte mit DEXA (Dual-energy-X-ray-absorptiometry) und QCT (quantitative Computertomographie) etabliert [26;48;50]. Ein Problem besteht darin, dass sich die gemessenen Knochendichten bei gesunden Patienten und solchen mit osteoporotischen Frakturen zum Teil überschneiden [7;12;38;80].

Eine Anzahl von Studien hat gezeigt, dass die Knochendichte (bone mineral density BMD) als alleiniger Parameter die Knochenstabilität nur ungenügend wiedergibt und dass die trabekuläre Knochenstruktur zusätzliche Informationen liefert. Sie ist ein wichtiger Faktor in der Vorhersage der Knochenstärke in vitro und in der Unterscheidung von Patienten mit und ohne osteoporotische Wirbel- oder proximalen Femurfrakturen [45;52;53;55-57;59;62;63;67;86].

Mittels MRT (Magnetresonanztomographie) lässt sich die trabekuläre Knochenstruktur analysieren. Einige Studien konnten zeigen, dass Strukturparameter aus der MRT signifikant mit

denjenigen aus optisch hochauflösenden und mikroskopischen Bildern korrelieren. Die MRT-Technik ist daher zur Voraussage der trabekulären Knochenstruktur geeignet [32;66].

Die Mikro-CT(Computertomographie)-Untersuchung dient aufgrund der mit ihr erzielten Auflösung als Goldstandard in der Darstellung von morphologischen trabekulären Strukturen [18;70;83]. Allerdings ist sie nur in vitro möglich.

Das Ziel dieser Studie war es, die trabekuläre Knochenstruktur von humanen distalen Radius- und Kalkaneuspräparaten mit Hilfe von zwei verschiedenen MRT-Sequenzen

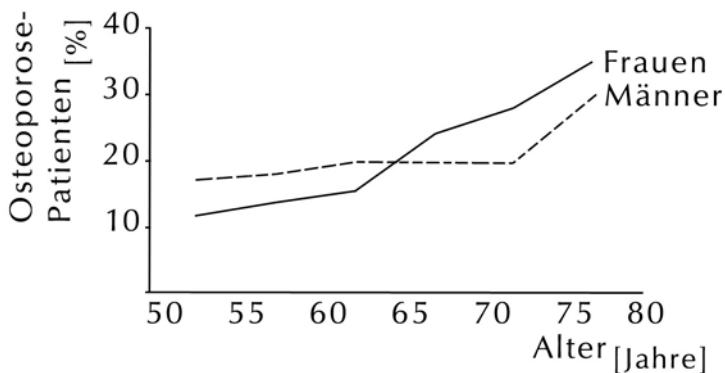
(Spinecho-/Gradientenecho) darzustellen, um zu analysieren, welche Sequenz besser geeignet ist:

1. die wahre trabekuläre Knochenstruktur darzustellen (Mikro-CT-Untersuchung als Referenzstandard) und
2. Donoren mit und ohne osteoporotische Wirbelkörperfrakturen zu differenzieren.

## 2. Allgemeiner Teil

### 2.1. Definition der Osteoporose

Osteoporose ist die häufigste Stoffwechselerkrankung des Knochens. In Deutschland sind ca. 5 Millionen Patienten betroffen und bei den meisten Patienten wurde die Erkrankung noch nicht diagnostiziert. Das Risiko einmal im Leben eine osteoporotische Fraktur zu erleiden ist für Frauen (30-40 %) doppelt so hoch wie für Männer (s. Abb. 1) [2].



**Abb. 1:**

Prävalenz der Osteoporose. Bei den Männern erfolgt der Anstieg später, aber steiler.

Charakteristisch sind eine erniedrigte Knochenmasse (BMD) und eine Störung der Mikroarchitektur des Knochengewebes. Daraus resultiert eine Minderung der Funktion, erhöhte Knochenbrüchigkeit und erhöhtes Frakturrisiko [1;2].

Da die Osteoporose eine sehr langsam verlaufende Krankheit ist, die trotz verringerter Knochenstruktur und -masse auch ohne symptomatische Frakturen vorkommen kann, wurde die o.g. Definition um folgende Stadieneinteilung ergänzt [31;84]:

1. altersentsprechender Knochenmasse-/Knochenstrukturverlust
2. präklinische Osteoporose
3. manifeste Osteoporose mit eingetretenen Frakturen

Bezüglich der Ursache lässt sich die Unterteilung in primäre und sekundäre Osteoporose vornehmen [76].



Unter primären Osteoporoseformen versteht man die juvenile, die idiopathische Osteoporose und die Involutionsosteoporose. Diese lässt sich wiederum in die postmenopausale und senile Osteoporose unterteilen.

Die sekundäre Osteoporose tritt als Folge von Erkrankungen mit Störungen des Stoffwechsels und des Hormonhaushaltes auf.

Wichtige Risikofaktoren für die sekundäre Osteoporose sind u.a.: s. Tab. 1

**Tab. 1:** Risikofaktoren für sekundäre Osteoporose

- Östrogenmangelsyndrom
- Hypogonadismus
- Niedriges Körpergewicht
- Systemische Kortikosteroid-, Antiepileptika-, Schilddrüsenhormontherapie
- Geringe Kalziumeinnahme
- Eingeschränkte Mobilität
- Krankheiten, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen (u.a. Hyperthyreose, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Hyperparathyreoidismus)
- exzessiver Alkohol-/Nikotinkonsum

In der Regel kommt es erst im dritten Stadium der Erkrankung mit Auftreten von Frakturen zu einer klinischen Symptomatik. Dies stellt diagnostisch und therapeutisch gesehen ein grundlegendes Problem dar. Durch diese lange Latenz bis zum Auftreten der Beschwerden wird die Erkrankung meist erst sehr spät diagnostiziert und die Effizienz von therapeutischen Maßnahmen eingeschränkt.

Die im Rahmen der Osteoporose auftretenden klinischen Beschwerden sind oft direkte oder indirekte Folge der Knochenfrakturen. Osteoporotische Frakturen sind am häufigsten an der Wirbelsäule, am distalen Radius ( v.a. Extensions-/Colles-Fraktur) und am proximalen Femur (v.a. Schenkelhals-, pertrochantäre Frakturen) lokalisiert. Sie entstehen oft durch inadäquate Krafteinwirkungen, wie Stürze oder sonstige Traumen, oder auch allein durch die Schwerkraft, die auf die Wirbelsäule und den Halteapparat des menschlichen Körpers wirkt.

## 2.2. Pathophysiologie

Mit dem 25. bis 30. Lebensjahr wird die maximale Knochenmasse erreicht. Der Knochen ist nicht statisch sondern dynamisch und wächst vor allem während der Kindheit bis ins junge Erwachsenenalter und erreicht dann seine maximale Größe. Ab dem 30. Lebensjahr beginnt der Knochenverlust.

Pathophysiologisches Korrelat der Osteoporose ist eine Osteoblasteninsuffizienz und eine vermehrte Osteoklastenaktivität. 80% der Knochenmasse bildet die Kortikalis, die Osteoporose manifestiert sich aber zunächst am spongiösen Knochen. Dieser wird durch ein Maschenwerk von plattenförmig und stabförmig angeordneten Trabekeln gebildet. Die durchschnittliche Breite der Trabekel beträgt ca. 120  $\mu\text{m}$ . Die Mikroarchitektur dieses feinen Strukturgefüges ist für die Stabilität des Knochens verantwortlich. In den Trabekeln treten physiologischerweise Resorptionslakunen mit einer Tiefe von 30-60  $\mu\text{m}$  auf. Durch zu tiefe Resorptionslakunen kann es zu einer Durchtrennung der Trabekel kommen. Man bezeichnet dies als Perforation [87].



**Abb. 2:**  
Mikroarchitektur und  
Trabekelanordnung des Knochens  
(Elektronenmikroskop)

Verantwortlich für die zu tiefen Resorptionslakunen sind „Killerosteoklasten“. Es handelt sich hierbei um abnorme Osteoklasten. Dies bedeutet zwar nur einen geringen Verlust an Knochenmasse, es kommt aber zu einer für die Osteoblasten irreversiblen Gefügestörung der Trabekelarchitektur. Das Ausmaß der Osteoporose korreliert mit der Perforationsfrequenz [14-16].

Vergleichende Messungen bei Patienten mit Osteoporose und skelettgesunden Patienten haben ergeben, dass die Knochenmasse der beiden Gruppen nicht wesentlich voneinander abweicht [7;12;38;80]. Neben der Masse bestimmt die Mikroarchitektur wesentlich die Tragfähigkeit des Knochens. Die Qualität dieser Architektur zeigt sich in der Anordnung und in der Verknüpfung

der Trabekel untereinander. Durch die Perforation wandeln sich die plattenartigen Strukturelemente in stabartige Trabekel um. Damit nimmt die Stabilität exponentiell ab. Bei minimalem Knochenmasseverlust kann dies zu einer drastischen Einbusse der Stabilität führen. Zur histologischen Diagnostik ist deshalb die intertrabekuläre Verknüpfung von entscheidender Bedeutung [14-16].

Des Weiteren sind die sogenannten Mikrokallusformationen ein weiterer Indikator für die Stabilität des Knochengerstes. Sie entstehen ohne Frakturereignis in Arealen mit Spannungsspitzen. Bei bestimmten Osteoporoseformen treten sie sehr häufig auf und bilden einen großen Anteil der Knochenmasse. In Knochendichtemessungen werden sie daher fälschlicherweise zu hoch bewertet. Mikrokallusformationen können aber auch eine überschüssige lokale Knochen- bzw. Trabekelbildung induzieren [29].

### 2.3. Diagnostik

Am Anfang der Diagnostik der Osteoporose sollten die Anamnese und die klinische Untersuchung stehen. Diese bestimmen Art und Umfang der weiteren Untersuchungen. Mit Hilfe der Anamnese sollen Risikofaktoren, aktuelle Beschwerden, allgemeiner Gesundheitszustand und Begleiterkrankungen erfasst werden. Die klinische Untersuchung dient der Erfassung von Haltungs- oder Funktionsanomalien des Bewegungsapparates und der Suche nach Hinweisen auf sekundäre Formen der Osteoporose.

Bei Verdachtsdiagnose einer Osteoporose, das heißt genauer bei Verdacht auf Frakturen, ist eine konventionelle Röntgenuntersuchung angezeigt. Sie zeigt aber meist nur die Komplikationen der Osteoporose.



**Abb. 3:**  
petrochantäre Femurfraktur (konventionelles Röntgen)

Eventuell müssen ergänzende Untersuchungen wie Computer-, Magnetresonanztomographie oder Knochenszintigraphie in Erwägung gezogen werden. Frühestens ab einem Knochensubstanzverlust von mehr als 30 % lässt sich eine Osteoporose im konventionellen Röntgenbild nachweisen [3;24].

Standard der Osteoporosediagnostik sind die Methoden der Knochendichtemessung. Hierbei wird die noch vorhandene Knochenmasse erfasst und das individuelle Frakturrisiko abgeschätzt. Derzeit am häufigsten verwendet werden die Doppel-Energie-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) und die Quantitative Computertomographie (pQCT) des axialen und peripheren Skeletts [13;25;71;77;82]. Als Methode der Wahl zur Beurteilung der Osteoporose und des Frakturrisikos hat sich in den letzten Jahre die DXA-Untersuchung der Wirbelsäule und des proximalen Femurs durchgesetzt. Vorteile dieses Verfahrens ist die geringe Strahlenexposition ( $< 10\mu\text{Sv}$ ), die Vielseitigkeit, die gute Verfügbarkeit und die fortgeschrittene Standardisierung. Nachteile sind unter anderem die fehlende Abgrenzbarkeit zwischen kortikalem und trabekulärem Knochen und die Beeinträchtigung der Interpretierbarkeit einer Messung durch degenerative Veränderungen, Gefäßverkalkungen, Frakturen oder Skoliosen. Der Mineralgehalt des Knochens wird bei der DXA-Untersuchung in der Regel einerseits im Bereich der Wirbelsäule (Lendenwirbelkörper LWK 1 bis 4) und andererseits im Bereich des proximalen Femurs gemessen [81]. Die gemessenen Mineralgehaltswerte werden in absoluten Werten (z.B.  $\text{g}/\text{cm}^2$ ) angegeben und auch mit einer prämenopausalen gesunden, jungen Referenzpopulation (T-Score) oder einer gesunden Population gleichen Alters (Z-Score) verglichen. Der Z-Score gibt das individuelle Patientenergebnis als Abweichung vom altersentsprechenden Mittelwert, dividiert durch die Standardabweichung des Mittelwertes wieder. Der T-Score dagegen bezieht sich dagegen auf die Knochenmineraldichte junger, gesunder Erwachsener. Das Alter des Patienten bleibt hier unberücksichtigt. Entsprechend der WHO wird die Osteoporose entsprechend der Knochenmineraldichte definiert [2]:

**Tab. 2:** Klassifikation der Osteoporose entsprechend der BMD (für postmenopausale weiße Frauen)

**Normal:**

Knochendichtewert (BMD) innerhalb 1 Standardabweichung (SD) vom Mittelwert junger Erwachsener

**Osteopenie (Niedrige Knochenmasse):**

Knochendichtewert mehr als 1 SD unter dem Mittelwert junger Erwachsener, aber weniger als 2,5 SD unterhalb dieses Wertes

**Osteoporose:**

Knochendichtewert 2,5 SD oder mehr unterhalb des Mittelwertes für junge Erwachsene

**Manifeste Osteoporose:**

Knochendichtewert 2,5 SD oder mehr unterhalb des Mittelwerts junger Erwachsener und Anwesenheit von einer oder mehreren osteoporosebedingten Frakturen

## 2.4. Therapie

Neben der Früherkennung ist auch eine rechtzeitige systematische Behandlung der Osteoporose wichtig, um das Risiko von Komplikationen wie Wirbel- oder Oberschenkelhalsfrakturen zu vermindern [44]. Zu den Behandlungskomponenten zählen physikalische Therapiemaßnahmen und medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten.

Bei der medikamentösen Therapie unterscheidet man verschiedene Gruppen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen [43;76]. Oft besteht die Therapie auch aus Kombinationen dieser Medikamente:

**Kalzium/Vitamin-D(-Metabolite)** - Die Kalziumsubstitution kann dem Knochendichteverlust vorbeugen, da eine zu niedrige Kalziumaufnahme mit der Nahrung ein bekannter Risikofaktor der Osteoporose ist. Vitamin D und seine Metabolite haben einen Einfluss auf die Kalziumversorgung des Körpers. Kalzium und Vitamin D haben damit positive Effekte auf die Verhinderung des Knochenmasseverlustes wie auch auf die Verringerung der Frakturrate.

**Östrogen-Gestagen-Substitution** - Durch Versiegen der Östrogenproduktion in der Menopause kommt es bei Frauen zu individuell unterschiedlichen vorübergehenden Beschleunigung des Knochenmassenverlustes. Durch gesteigerte Zytokinfreisetzung kommt es zur Stimulation von

Osteoklasten und als Folge zur Zunahme der Zahl und Ausdehnung der Resorptionslakunen. Diese können nur noch unvollständig durch Osteoblasten aufgefüllt werden. Der dadurch bedingte Verlust an Knochenmasse wird durch eine niedrig dosierte postmenopausale Östrogensubstitution aufgehoben. Diese therapeutische Maßnahme geht aber unter anderem mit verstärkten Mammakarzinom- oder Thromboembolierisiko einher [23;72].

**Bisphosphonate** - Bisphosphonate sind potente Hemmer der Osteoklastenrekrutierung, -differenzierung, -adhäsion und -funktion. Sie hemmen die Knochenresorption und führen zu einer mäßigen Zunahme an Knochenmasse und damit zu einer positiven Knochenbilanz. Bei der postmenopausalen Osteoporose kommen Etidronat und Alendronat zur Anwendung.

**Selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERM)** - SERM sind funktionelle Östrogenantagonisten. Sie konkurrieren mit dem Hormon am Rezeptor der Effektorzelle. Neben antiöstrogenen zeigen sie auch östrogene Effekte an Brustdrüsengewebe, Endometrium und im Fett- und Knochenstoffwechsel. Das heißt, sie besitzen auch knochenprotektive Effekte und senken den Serumcholesterinspiegel. Zum Teil findet sich ebenfalls eine moderate Zunahme der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule, Hüfte und Schenkelhals.

Wichtigste SERM sind Tamoxifen und Raloxifen.

**Kalzitonin** - Kalzitonin hemmt direkt die Osteoklasten. Folge ist ein Anstieg der Knochendichte. Vor allem Patienten mit erhöhtem Knochenumbau zeigen diesen Anstieg und damit eine Abnahme vertebraler Frakturen. Des weiteren besitzt Kalzitonin einen zentral wirksamen analgetischen Effekt. Speziell für die schmerzhafte akute Wirbelfraktur ist es daher gut geeignet.

**Parathormon (PTH)** – Das Parathormon ist der hormonelle Hauptregulator des Kalziumhaushalts. PTH stimuliert die Knochenbildung. Vor allem sind die Osteoblasten die Zielzellen des Hormons [68].

## **3. Techniken**

### **3.1. Konventionelle Röntgendiagnostik**

Als Teil der Osteoporosediagnostik können durch konventionelle Röntgenaufnahmen morphologische Veränderungen des Knochens dargestellt werden. Dazu gehören die Erhöhung der Strahlentransparenz, Kortikalisverdünnung, Rarefizierung der Trabekelstruktur, Bildung von Rahmenwirbeln der Wirbelsäule oder Identifikation von Sinterungsfrakturen.

Trotz hoher Ortsauflösung (bis 40  $\mu\text{m}$ ) kann aber nur ein Summationsbild der Trabekelstruktur des Knochens geliefert werden [48]. Ein weiterer Nachteil ist die fehlende Möglichkeit zur Beurteilung der Knochenfestigkeit sowie die Quantifizierung der Knochenmasse [21]. Erst ein Verlust der Knochenmasse- und damit der Knochensubstanz von circa 30-50 % kann mit dieser Methode sichtbar gemacht werden [36].

Obwohl das konventionelle Röntgen bezüglich Knochenmasse- bzw. Knochensubstanzverlust ein relativ unempfindliches Verfahren ist, besitzt es große Bedeutung in der Diagnostik der Osteoporose und deren Differentialdiagnose. Insbesondere bei der Frakturdiagnostik hat das konventionelle Röntgen eine herausragende Bedeutung [34].

### **3.2. Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie (DXA)**

Bei der DXA wird die Knochendichte mit Hilfe von sogenannten integralen absorptiometrischen Methoden bestimmt. Das zu untersuchende Objekt wurde früher mit der Pencil- oder single-beam-Technik punktförmig abgetastet. Heute ist die Untersuchung mit so genannten Fächerstrahlgeräten üblich. Dabei fährt eine Strahlenquelle in fest verbundener Anordnung mit einem Detektorsystem über das Objekt hinweg und misst dabei die Schwächung definierter Strahlung. Jede im Strahlengang gelegene verkalkte Struktur trägt zur Schwächung bei.

Im Unterschied zu den Schnittbildverfahren wird der Knochenmineralgehalt pro Fläche und nicht pro Volumen bestimmt.

Durch den Einsatz von zwei unterschiedlichen Energiespektren kann im Gegensatz zur Ein-Spektrum-Untersuchung (SXA: single x-ray absorptiometry) weitgehend selektiv die Schwächung der Strahlung durch den Knochen unabhängig vom umgebenden Weichteilgewebe berechnet werden. Die Absorption von Knochenapatit ist bei niedriger energetischer Strahlung im

Gegensatz zum Weichteilgewebe deutlich erhöht. Bei hohen Energiewerten gleichen sich die Schwächungswerte an und sind vor allem von der Dichte des Gewebes abhängig. Allgemein zeigt die Abschwächung im Weichteilgewebe eine geringe Abhängigkeit von der Energie auf. Somit kann aus der Differenz der Schwächungswerte bei unterschiedlichen Strahlungsenergien auf die Zusammensetzung des Materials rückgeschlossen werden [21].

Untersuchungsregionen sind bei der DXA die Lendenwirbelsäule mit LWK 1 bis 4, der proximale Femur, der Kalkaneus oder der distale Radius [79].

Fehlerquellen der DXA sind Überlagerungen der einzelnen Lendenwirbelkörper zum Beispiel durch starke Lordosierung der Lendenwirbelsäule. Extravertebrale Verkalkungen wie artherosklerotische Gefäßveränderungen der Aorta, degenerative Veränderungen an den Intervertebralgelenken, Frakturen, Skoliosen sowie metallische Fremdkörper wie Hosenkнопf oder Reißverschlüsse können das Messergebnis beeinflussen und verfälschen [35].

Die Bestimmung der Knochendichte ist weit verbreitet zur Erhebung des Knochenstatus. Zudem ist sie ein wichtiger Indikator des Frakturrisikos [28].

### **3.3. Quantitative Computertomographie (QCT)**

Die Quantitative Computertomographie ist die einzige Methode, die eine direkte Messung der Dichte (in mg Hydroxylapatit/cm<sup>3</sup>) des trabekulären Knochens ermöglicht und dabei dreidimensional die Knochendichte erfasst. Sie gilt als präzise und gut reproduzierbare Knochendichtemessung. Mit Hilfe von standardisierten Scanparametern und automatischer Definition der Schichtebene und der Region of interest (ROI) wird im Lumbalbereich der Wirbelsäule die Knochendichte gemessen. Bei der Messung wird ein Referenzkörper aus Hydroxylapatit oder Kaliumhydrogencarbonat mitgemessen, um quantitative Aussagen zum Mineralsalzgehalt zu erhalten. Zur diagnostischen Bewertung werden die Messergebnisse in bezug zu einem alters- und geschlechtskorrigierten Normalkollektiv gestellt [85].

In der Routineanwendung und zur Verlaufsuntersuchung wird die QCT als „Ein-Energie-Methode“ (SE-QCT) eingesetzt. Sie besitzt zwar gegenüber der „Zwei-Energie-Methode“ (DE-QCT) den Nachteil eines höheren Fettfehlers, doch ist sie wegen der besseren Reproduzierbarkeit (<5% bei DE-QCT versus <2% bei der SE-QCT) und der niedrigeren Strahlenbelastung zur Verlaufsuntersuchung der Knochendichte der DE-QCT vorzuziehen [48].



### **3.4. Quantitativer Ultraschall (QUS)**

Der quantitative Ultraschall zählt zu den neueren diagnostischen Verfahren. Studien haben gezeigt, dass sich die Stabilität des Knochens mit Ultraschalltechniken erfassen lässt. Neben dem trabekulären Knochen lassen sich auch die Spongiosa und damit auch strukturelle Parameter und möglicherweise biomechanische Entitäten des Knochens bestimmen. In der Regel werden die Messungen am Kalkaneus durchgeführt. Zum einen wird die Ultraschall-Knochen-Leitgeschwindigkeit (SOS bzw. Speed of Sound) und zum anderen die Breitband-Ultraschall-Abschwächung (BUA in dB/MHz) bestimmt. Die fehlende Strahlenexposition, die niedrigen Kosten und die gute Reproduzierbarkeit sind Vorteile, die Anwendbarkeit lediglich am peripheren Skelett ein Nachteil der Methode [48].

### **3.5. Mikro-Computertomographie ( $\mu$ CT)**

Die  $\mu$ CT-Untersuchung dient als Goldstandard zur Darstellung der trabekulären Struktur. Mit dieser Untersuchung kann die höchste Ortsauflösung mit einer Voxelgröße von  $20 \times 20 \times 20 \mu\text{m}^3$  und darunter erzielt werden. Mit dieser Ortsauflösung lassen sich die trabekulären Strukturen isotrop zur Darstellung bringen [18;70;83]. Die Mikro-CT lässt sich allerdings nur im experimentellen Bereich einsetzen: Der Probendurchmesser ist beschränkt (ca. 20 mm) und die Akquisitionszeit je Probe beträgt mehrere Stunden.

### **3.6. Mehrschicht (Multislice)-Computertomographie (MCT)**

Mit einer Ortsauflösung von ca.  $400 \mu\text{m}$  bei einer Schichtdicke von 1 mm liegen die klinisch verwendeten hochauflösenden „single-slice“ CT-Geräte deutlich über der für die Darstellung der Trabekel notwendigen Auflösung. Sie liegt bei etwa 50 bis  $200 \mu\text{m}$ .

„Multi-slice“CTs erreichen bis zu  $200 \mu\text{m}$  Auflösung bei einer Schichtdicke von  $500 \mu\text{m}$ . Daraus folgt, dass mit diesen Geräten eine bessere Ortsauflösung aber ein noch stark von Partialvolumen geprägtes Summationsbild geliefert werden kann [48;50]. Spezielle MS-CT-Geräte mit einer Ortsauflösung von 100 bis  $200 \mu\text{m}$  befinden sich in der Entwicklung bzw. werden momentan experimentell getestet. Ihr Einsatz ist aber auf das periphere Extremitätenskelett beschränkt [17;40;41;69].

Hochauflösende CT-Geräte wurden bzw. werden mehrfach in experimentellen und klinischen Studien eingesetzt [19]. Vor allem CT-Bilder des distalen Radius sind sinnvolle Hilfsmittel in der Osteoporosedagnostik [9;10].

### **3.7. Magnetresonanztomographie (MRT)**

Bei der hochauflösenden Magnetresonanztomographie mit klinischen Scannern wurden Ortsauflösungen von bis zu 100  $\mu\text{m}$  bei Schichtdicken bis zu 300  $\mu\text{m}$  erreicht, höher als bei der Computertomographie. In vivo und in vitro wurden diese Auflösungen für die Phalangen, den distalen Radius und den Kalkaneus erzielt [39;46;49;52;61;66;90]. Nachteile der hochauflösenden MR-Technik sind die auf das periphere Extremitätenskelett begrenzte Anwendung (Radius, Kalkaneus) und die lange Untersuchungszeit, die je nach Sequenz in einer Größenordnung von 10-20 Minuten liegt.

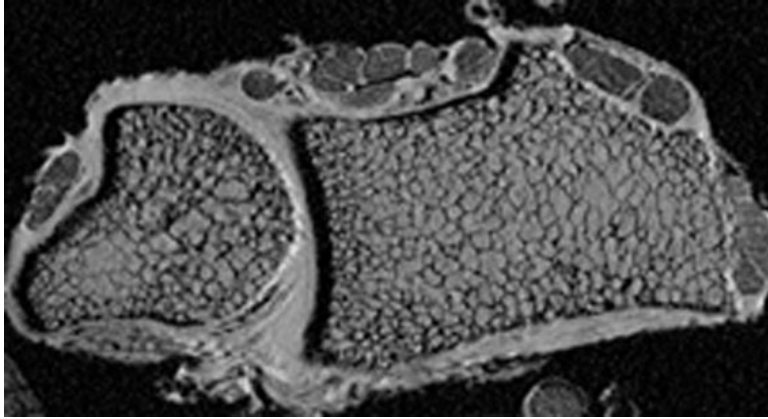
Zur Darstellung der trabekulären Knochenstruktur mit Hilfe der hochauflösenden Magnetresonanztomographie werden zwei verschiedene Bildgebungssequenzen verwendet: Spinecho(SE)- und Gradientenecho(GE)-Sequenz. Bei der SE-Sequenz werden 180°-Radiofrequenzimpulse verwendet, um ein Echosignal zu bekommen. Dieses wird dann zur Bilderzeugung verwendet. In der GE-Sequenz wird im Gegensatz zur SE-Sequenz kein 180°-Impuls geschaltet, sondern die Polarität der Gradienten umgekehrt. Diese Umkehr der Magnetfeldgradienten wird zur Echoerzeugung verwendet. Aus beiden Sequenzen resultieren Bilder mit gleicher Auflösung aber unterschiedlichen physikalischen Prinzipien bezüglich Bildkontrast und Darstellung. Bei der GE-Sequenz werden Effekte durch die unterschiedliche Magnetisierbarkeit, die sog. Suszeptibilität, verschiedener Gewebe nicht ausgeglichen. Das hat Auswirkungen auf die Darstellung des trabekulären Knochens [60;85].

Die GE-Sequenz ist darüber hinaus artefaktanfälliger und stellt im Vergleich zur SE-Sequenz die Trabekel breiter dar. Ein schlechteres Signal-zu-Rausch-Verhältnis und eine sehr lange Untersuchungszeit begrenzen dagegen die klinische Anwendbarkeit der SE-Sequenz [48].

Die Echozeit (TE) hat einen bedeutenden Einfluss auf die Darstellung der Trabekeldicke, des intertrabekulären Raumes und auf die Knochenfraktion; durch Zunahme der Echozeit werden die Trabekel breiter und der intertrabekuläre Raum kleiner. Majumdar et al. empfehlen daher eine möglichst kurze Echozeit ( $TE < 10\text{ms}$ ) [65].

Im Vergleich zur Computertomographie verändern bei der Magnetresonanztomographie eine Vielzahl von Parametern die Darstellung der trabekulären Struktur. Es gibt auch eine höhere

Anzahl an artefaktbedingten Einflüssen. Um eine möglichst vergleichbare Struktur zu erzielen ist eine weitestgehende Standardisierung der Untersuchungstechnik erforderlich [48].



**Abb. 4:**  
MRT - Axiale Darstellung des  
distalen Radius: GE-Sequenz

### 3.8. Texturanalyse

Neben der Wahl des geeigneten bildgebenden Verfahren ist die Auswahl geeigneter Texturanalyseverfahren von entscheidender Bedeutung.

Unter der „Textur“ eines Gewebes versteht man die räumliche Verteilung von Grauwerten. Diese Verteilung, wie sie z.B. in Röntgenaufnahmen vorliegt, erlaubt Rückschlüsse auf die Struktur des abgebildeten Gewebes [47].

Um aus dieser Information Strukturparameter berechnen zu können, müssen die unterschiedlichen Grauintensitäten einer der beiden Kategorien „Knochen“ bzw. „Kortikalis“ oder „Knochenmark“ zugeordnet werden. Zur Unterscheidung muss ein Schwellenwert, der sog. Threshold, definiert werden. Auf SE- bzw. GE-MRT-Aufnahmen stellt sich das Knochenmark heller dar als die trabekulären Strukturen. Sie besitzen eine niedrigere Signalintensität, da sie nur wenige Protonen enthalten. Die Kortikalis stellt sich sehr dunkel dar, das bedeutet sie ist sehr signal- bzw. protonenarm.

Nach Festlegung eines Threshold zwischen Kortikalis und trabekulären Strukturen werden folglich Bildelemente mit einer Signalintensität, die kleiner ist als der Schwellenwert, als Knochenkortikalis interpretiert. Alle anderen Bildelemente werden zum Knochenmark bzw. zu den trabekulären Strukturen gezählt. Entsprechend dieser Zuordnung der Bildelemente können Binärbilder erstellt werden, in denen der Kortikalis der Wert null und Knochenmark der Wert eins zugeordnet wird [39].

Bei der Magnetresonanztomographie werden Signalintensitäten bestimmt, bei der Computertomographie oder dem konventionellen Röntgen dagegen Dichtewerte. Daher stellt sich bei der MRT die Festlegung eines Schwellenwertes durch das Fehlen eines Kalibrierungsstandards als problematisch dar. Der Vergleich der Messwerte erfordert eine Standardisierung bei der Ermittlung des Schwellenwertes [47;61;65].

Die Intensitätswerte einer Zielregion (ROI = region of interest) werden in einem Histogramm dargestellt. Die statistische Häufigkeitsverteilung der auftretenden Intensitätswerte stellt sich als Kurve dar. Anhand der Kurve können Schwellenwertalgorithmen definiert werden.

Idealerweise sollten bei hoher Auflösung Knochen- und Knochenmark durch Pixel unterschiedlicher Graustufen klar unterschieden werden können. Das würde zu einer zweigipfligen Kurve im Histogramm mit einem Maximum von hellen und dunklen Pixeln, die jeweils Knochenmark und Knochen entsprechen, führen. Doch zeigt auch mit der MRT das Grauwert-Histogramm vom trabekulären Knochen nur einen Gipfel. Dies ist in erster Linie durch Partial-Volumeneffekte von Trabekeln und Knochenmark zu erklären. Die Partialvolumeneffekte erklären sich aus der Ortsauflösung der MRT. Ein Voxel (= dreidimensionaler Pixel) enthält neben einem Trabekel Knochenmark. Dies führt, je nach Volumenanteil von Trabekel und Knochenmark zu einer Variation der Signalintensität des Voxels. Resultierend ist das Ergebnis der Texturanalyse stark vom Schwellenwert abhängig [39].

### **3.9. Morphologische Parameter**

Die morphologischen Parameter orientieren sich an der Histomorphometrie des Knochens. Sie sind im binärisierten Bild leicht zu bestimmen. Folgende strukturelle Parameter werden unterschieden [74;75]:

1. das trabekuläre Knochenvolumen ( $BV/TV = \text{bone volume/tissue volume}$ ): Anteil des mineralisierten Knochens und Osteoids am gesamten Knochengewebsvolumen in %
2. die trabekuläre Anzahl ( $Tr.N = \text{trabecular number}$ ): Anzahl der Knochentrabekel pro Streckeneinheit in 1/mm
3. die trabekuläre Dicke ( $Tr.Th = \text{trabecular thickness}$ ): Durchmesser der Knochentrabekel in mm

4. die trabekuläre Separation (Tr.Sp = trabecular separation): intertrabekulärer Abstand in mm

Dieser strukturelle Index errechnet sich aus folgender Gleichung:

$$\text{Tr.Sp} = 1/\text{Tr.N} - \text{Tr.Th}$$

Diese histomorphometrischen Parameter wurden zur Analyse histologischer Dünnschnittschnitte des Knochens entwickelt. Sie dürfen daher keinesfalls synonym mit morphologischen Parametern, wie sie zum Beispiel zur Analyse von Projektionsradiogrammen verwendet werden, angesehen werden [48].

## **4. Material und Methoden**

### **4.1. Präparate**

#### **Radius**

Humane Radiuspräparate wurden von insgesamt 56 Donoren post mortem entnommen, die Abtrennung des Unterarmes erfolgte etwa in der Mitte des Oberarmknochens. Das Weichteilgewebe wurde zusammen mit dem Bandapparat und sonstigen anatomischen Strukturen am Präparat belassen. Alle Präparate waren in Formalin fixiert. Es handelte sich um 27 weibliche und 29 männliche Spender. Das Alter betrug 55 bis 98 Jahre, im Durchschnitt 81,1 +/- 5,3 Jahre. Ausschlusskriterien für die Studie waren maligne metastasierende Grundkrankheiten und Traumaanamnese. Alle Proben wurden aus pathologischer Sicht überprüft (histologische Aufarbeitung einer Knochenprobe des Beckenkamms) und geröntgt, um Frakturen und neoplastische Veränderungen auszuschließen.

#### **Kalkaneus**

Von oben genannten Spendern wurden die Kalkanei durch Trennung der Gelenk- und Bandverbindungen entnommen. Dabei wurden an dem Präparat des Fußes, der am oberen Sprunggelenk vom Bein getrennt worden war zuerst die Haut und das subkutane Gewebe entfernt. Dann wurde durch Abtrennung der Sehnenansätze der den Kalkaneus inserierenden Muskeln, durch Durchtrennung der Ligamenta talocalcaneare anterior et posterior, des Ligamentum calcaneonaviculare, des Ligamentum tibioalcanare und von sonstigen Bändern und Strukturen der Knochen freigelegt.

#### **Wirbelsäule**

Die Wirbelsäulenpräparate der gleichen Donoren wurden durch Abtrennung von der Schädelbasis, vom Brustkorb und vom Becken entnommen. Dabei wurden die Rippen an den lateralen Dornfortsätzen abgetrennt. Sämtliche Muskel- und Bandverbindungen zum Schädel, zum Brustkorb und zum Becken wurden durchtrennt, so dass das Wirbelsäulenpräparat bestehend aus Wirbelkörpern mit knöchernen Bestandteilen, die Zwischenwirbelscheiben und anteriore, laterale und posteriore intervertebrale Bandstrukturen übrig blieb. Dann wurden die dorsalen

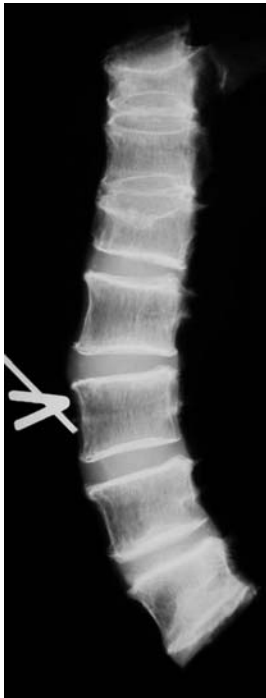
Wirbelbögen mitsamt dem hinteren Längsband und den dorsal gelegenen intervertebralen Bändern entfernt. Untersucht wurde schließlich das Präparat bestehend aus Wirbelkörper ohne dorsalem Wirbelbogen, intervertebralen Disci und lateralen und ventralen Bandverbindungen.

## 4.2. Diagnostisches Verfahren

### Konventionelles Röntgen

Nach Entnahme der Wirbelsäulenpräparate wurde von den Bereichen BWK 4 bis LWK 5 jedes Präparates Röntgenaufnahmen angefertigt. Verwendet wurde ein Polyphos 30 M Röntgengerät (Siemens, Erlangen, Deutschland). Der Abstand der Strahlenquelle zum Film betrug 100 cm bei einer Spannung von 42 bis 50 kV und einer Stromstärke von 16 bis 20 mA.

Als Film wurde ein 35x42 cm großer Konica Medical Film verwendet (Konica, Hohenbrunn, Deutschland). Für jeden Wirbel des o.g. Bereiches wurde je ein Film in anterior-posteriorer und ein Film in lateraler Projektion angefertigt.



**Abb. 5:**

konventionelles Röntgen (lateraler Strahlengang) BWK 11 – LWK 5

### Magnetresonanztomographie (MRT)

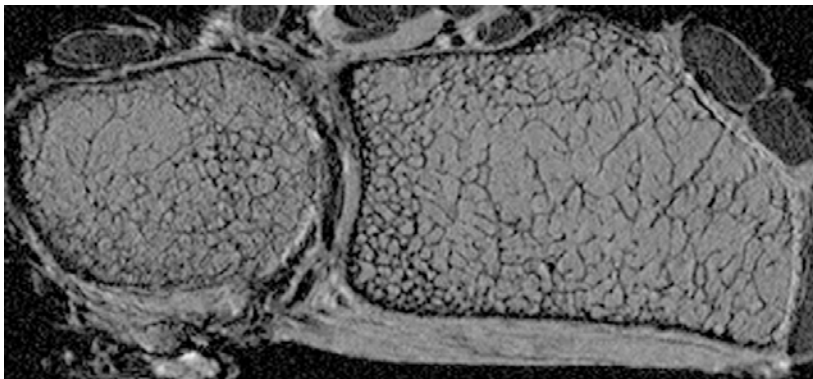
Alle Untersuchungen der 112 Radius- und Kalkaneuspräparate wurden an einem klinischen 1,5 T MR-Tomographen (Gyrosan NT mit Intera upgrade, Philips Medical Systems, DA Best, Niederlande) vorgenommen. Verwendet wurde dabei eine Handgelenksspule die für die

hochauflösende Bildgebung sehr gut geeignet war (Quadrature Wrist Coil, Medical Advances, Milwaukee, USA).



**Abb. 6:**  
Philips Gyroscan NT Intera mit  
Handgelenksspule und Präparat  
des distalen Radius

In der vorliegenden Studie wurden bei den Messungen des Radius nach Erstellung eines koronaren 2D Spinecho-Localizer hochauflösende 3D Gradientenechosequenzen mit einer Echozeit (TE) von 8,1 ms, einer Repetitionszeit (TR) von 40 ms und einem Flipwinkel von  $25^\circ$  eingesetzt. Die Bandbreite betrug 35 Hz/Pixel. Die Untersuchungszeit pro Sequenz lag bei 21:54 Minuten.

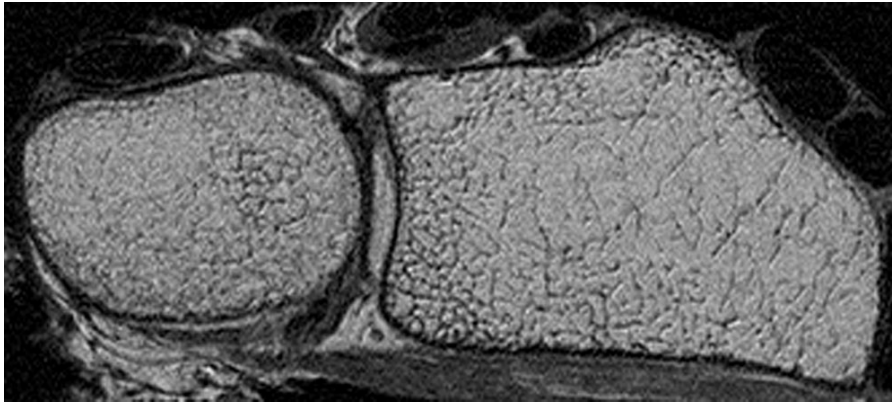


**Abb. 7:**  
MRT distaler Radius: GE  
Sequenz (axial)

Des weiteren wurden 3D Spinechosequenzen mit einem TE von 21ms, einem TR von 100 ms und einem Flipwinkel von  $140^\circ$  vorgenommen. Die Bandbreite betrug hier 65 Hz/Pixel. Die Messzeit lag bei 21:00 Minuten.

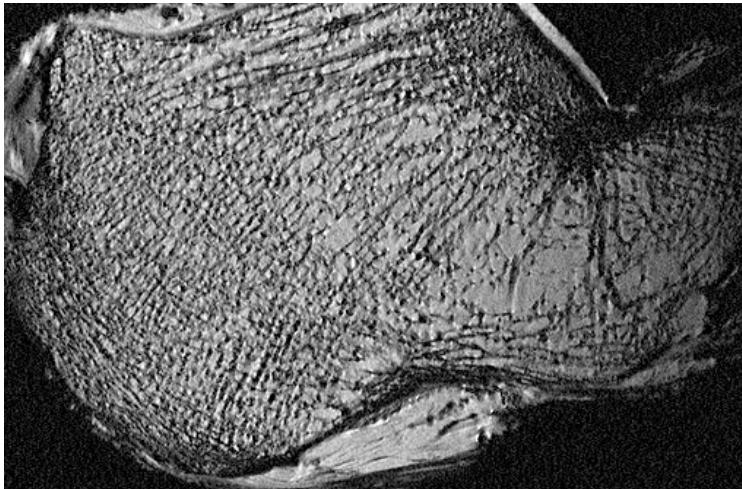
Ingesamt wurden durch das distale Radiusende jeweils 40 Schichten in axialer Schnitfführung gelegt. Das Zentrum der Spule wurde etwa 2-3 cm proximal des ulnaren Processus styloideus gelegt. Die Schichtdicke beider Sequenzen war 0,5 mm, die Matrixgröße 256 x 512 Pixel und das Field of view (FOV) 7 cm entsprechend einer Ortsauflösung von  $137 \times 137 \mu\text{m}^2$  (Pixelgröße).





**Abb. 8:**  
MRT distaler Radius: SE-  
Sequenz (axial)

Die Untersuchung des Kalkaneus erfolgte ebenfalls mit der oben genannten 3D Gradientenechosequenz und der 3D Spinechosequenz. Die Sequenzen entsprachen den oben genannten. Das Spulenzentrum wurde mittig in bezug auf das Präparat bestimmt. Nach Erstellung eines axialen 2D Spinecho-Localizer wurden 40 Schichten in sagittaler Schnitfführung gelegt.



**Abb. 9:**  
MRT Kalkaneus  
GE-Sequenz (sagittal)



**Abb. 10:**  
MRT Kalkaneus  
SE-Sequenz (sagittal)

## **Mikro-Computertomographie ( $\mu$ -CT)**

Die Untersuchungen wurden mit einem  $\mu$ -CT (Micro CT 20, Scanco Medical AG, Bassersdorf, Schweiz) durchgeführt.

Aus den Radiuspräparaten wurden Knochenwürfel entnommen. Dazu wurde die distale Radiusfläche mit zum Knochenschaft orthogonaler Schnittführung abgetrennt. Aus planparallel geschnittenen Scheiben von circa 14-15 mm Dicke wurden mittig Bohrproben von circa 8 mm Durchmesser gewonnen. Aus diesem Bohrkern erhielt man wieder mittig Probenzylinder von 6 mm Länge und 6 mm Durchmesser. Diese wurden dann untersucht. Die Messstelle befand sich also von der Mitte der Gelenkfläche aus gesehen circa 5 mm innerhalb des distalen Knochens und erstreckte sich von dort circa 6 mm nach proximal.

Die Probenzylinder wurden mit „medium“ Scan Mode und einer isotropischen Auflösung von  $26\mu\text{m}$  gemessen. Die „Integration Time“ betrug 100 ms. Daraus resultierte eine Gesamtmessdauer von 4:06 Stunden pro Präparat. Die Region of Interest (ROI) wurde auf  $6 \times 6$  mm festgelegt. Unter Verwendung folgender Parameter (Sigma 0.8, Support 1.0, Threshold 220) wurden folgende strukturelle Daten gemessen:

- 1.) bone volume fraction (BV/TV) in %
- 2.) trabecular number (Tr.N) in  $1/\text{mm}$
- 3.) trabecular thickness (Tr.Th) in mm
- 4.) trabecular separation (Tr.Sp) in mm
- 5.) structure model index (SMI), Maß der trabekulären Stab- bzw. Plättchenarchitektur
- 6.) connectivity density in  $1/\text{mm}^3$
- 7.) degree of anisotropy (TRI-DA)

### **4.3. Datenauswertung**

#### **Analyse der konventionellen Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule**

Die konventionellen Röntgenaufnahmen werden anhand des Spine Fracture Index beurteilt [24]. Anhand der Vorder- und Hinterkantenlänge des zu beurteilenden Wirbelkörpers bzw. deren Verhältnis zu den Maßen der angrenzenden Wirbelkörper unterscheidet man drei Stufen von Sinterungsfrakturen [24]:

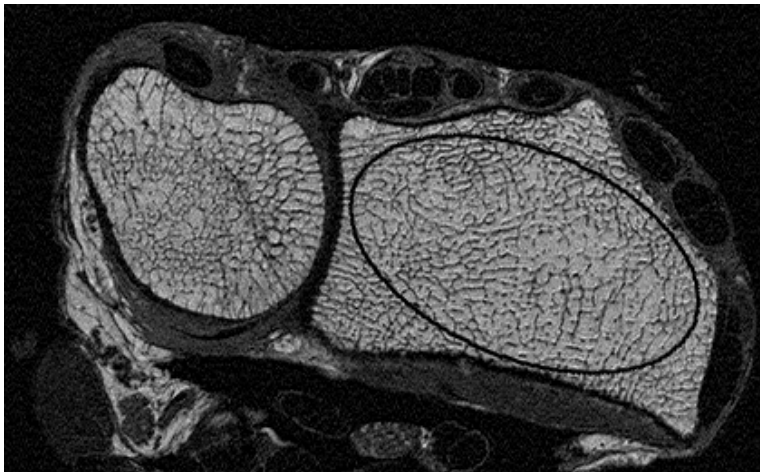
Grad I	Deformität	<	25 %
Grad II	Deformität		25 bis 40 %
Grad III	Deformität	>	40 %

## Texturanalyse

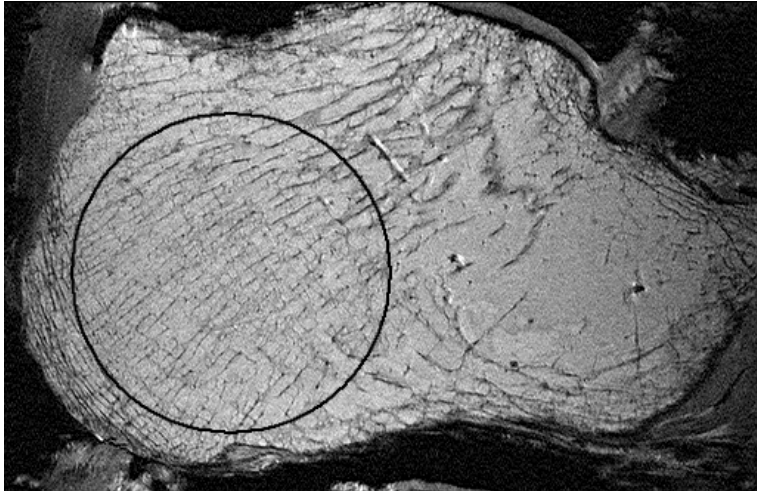
Die Analyse der MRT-Bilder wurde mit Hilfe einer SUN Sparc Workstation (Mountain View, CA, USA) durchgeführt. Verwendet wurde eine Software auf IDL- (Interactive display language, Research Systems, Inc., CO, USA) Interfaces-Basis.

In den jeweils 40 Schnitten jedes untersuchten Präparates wurden Strukturparameter bestimmt. Die Schichten des Radius wurden dabei in 20 proximale und 20 distale getrennt.

Die Größe der verwendeten ellipsoförmigen ROIs variiert in etwa um 80 x 45 Pixel bzw. 10,96 x 6,15 mm beim Radius und um die 70 Pixel, das heißt ca. 9 mm beim Kalkaneus, bei dem runde ROIs verwendet wurden. Alle ROIs wurden in Regionen des Knochenmarkes ohne Luft und ohne Schnittartefakte platziert.

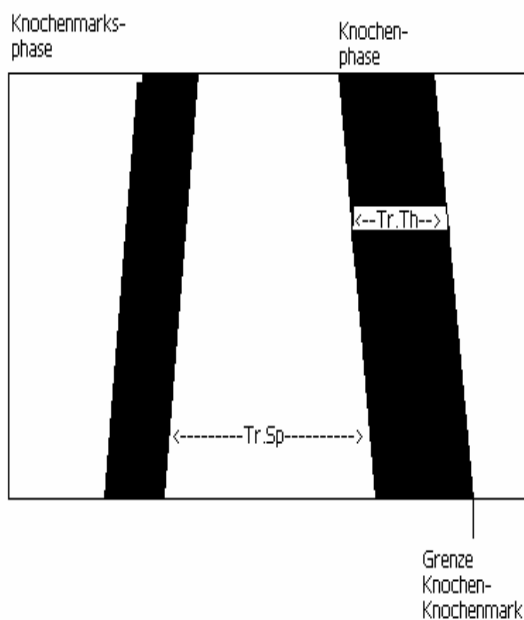


**Abb. 11:**  
ROI-Platzierung im  
distalen Radius (axial)



**Abb. 12:**  
ROI-Platzierung im  
Kalkaneus (sagittal)

Nach der Binärisierung der Bilder wurden in den ROIs die Messungen der Knochenstruktur durchgeführt. Um die binärisierten Bilder für eine Strukturanalyse benutzen zu können, wurde eine auf einem Histogramm basierende Schwellenwerttechnik verwendet [66]. Der Threshold basierte auf der Definition der Knochenphase, die durch fünf in der Kortikalis platzierte ROIs festgelegt wurde. Als Knochenmarksphase wurde der Wert der aufsteigenden Histogrammkurve definiert, der am halben Maximum der Histogrammkurve zuzüglich der Hälfte der Breite an dieser Stelle lag. Der Schwellenwert wurde in die Mitte zwischen der Knochen- und der Knochenmarksphase gelegt (s. Abb.).



**Abb. 13:**  
Schematische Darstellung der  
histomorphometrischen Parameter  $app. Tr.Sp$   
und  $app. Tr.Th$ .  $app. BV/TV$  ergibt sich aus  
Knochenvolumen (schwarz) dividiert durch das  
gesamte Volumen (schwarz und weiß).  $app. Tb.N$   
berechnet sich aus den Knochen-/  
Knochenmarksgrenzen dividiert durch zwei,  
dividiert durch das gesamte Volumen. Analog  
hierzu wurden die morphologischen  
Texturparameter in den radiologischen  
Aufnahmen definiert.

## **Morphologische Parameter**

In den festgelegten ROIs wurden die morphologischen Parameter trabekuläres Knochenvolumen (BV/TV), trabekuläre Anzahl (Tr.N), trabekuläre Dicke (Tr.Th), trabekuläre Separation (Tr.Sp) und die fraktale Dimension (Fr.Dm) bestimmt. Diese Parameter entsprechen den standardisierten Knochenhistomorphometrie-Parametern [74;75].

Die  $\mu$ CT ist mit einem Auflösungsvermögen von circa 20  $\mu$ m/Pixel in der Lage, diese Parameter direkt wiederzugeben und ist momentan als Goldstandard der trabekulären Strukturanalyse anerkannt [17;83]. Im Gegensatz dazu reicht die Auflösung der verwendeten MRT-Protokolle nicht aus, um trabekuläre Strukturen wahrheitsgemäß wiederzugeben, da die Bilder von Partialvolumeneffekten geprägt sind. Die MRT-Bilder des trabekulären Knochens geben allerdings eine Textur wieder, die mit der wahren Struktur eng korreliert.

## **Datenanalyse**

Alle statistischen Berechnungen wurden mit SPSS für Windows (Chicago, Illinois, U.S.A.) durchgeführt. Für die MRT- und  $\mu$ CT-Bilder wurden Mittelwerte und Standardabweichungen der Werte aus den Strukturmessungen berechnet. Die Korrelationen zwischen den MRT-Werten untereinander bzw. mit den  $\mu$ CT-Werten wurden mittels linearer Regressionsanalysen und zweiseitigem statistischen Test berechnet [4]. Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten für lineare Zusammenhänge erfolgte nach Spearman. Die Unterschiede zwischen zwei Korrelationskoeffizienten wurden mittels Fischer-Z-Transformation auf Signifikanz überprüft. Das Signifikanzniveau wurde für alle Berechnungen auf  $p < 0,05$  festgelegt.

Für alle Parameter wurde hinsichtlich der diagnostischen Aussagekraft eine receiver operator characteristics (ROC)-Analyse durchgeführt. Dabei wird für jeden Parameter die Spezifität gegen 1-Sensivität in einem Diagramm aufgetragen und die Fläche unter der Kurve ( $A_z$ ) berechnet. Unterscheidet der Parameter gar nicht zwischen den Gruppen mit und ohne Wirbelfrakturen, so ergibt sich für die Fläche der Wert 0,5. Kann der jeweilige Parameter sehr gut zwischen den Gruppen unterscheiden so ergibt die Fläche den Wert 1. Zur Überprüfung, ob sich Parameter zwischen Donoren mit und ohne osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen signifikant unterscheiden ( $p < 0,05$ ), wurde eine ANOVA-Analyse durchgeführt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Konventionelles Röntgen der Wirbelsäulenpräparate im Bereich BWK 4 bis LWK 5

Die anterior-posterior und lateralen Röntgenaufnahmen des Bereiches BWK 4 bis LWK 5 zeigten bei 29 Spendern Wirbelkörperfrakturen und bei 27 Spender keine osteoporotischen Wirbel-frakturen. Das Durchschnittsalter der Donoren mit Fraktur betrug 80,8 Jahre, das der Donoren ohne Fraktur 80,9 Jahre.

### 5.2. Mittelwerte und Standardabweichungen

Die Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (STABW) der morphologischen Parameter sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Mittelwerte unterschieden sich signifikant bei Patienten mit und ohne Fraktur ( $p < 0.05$ ). So waren app. BV/TV, app. Tr.N und app. Tr.Th bei den Spendern ohne vertebrale Fraktur höher als bei Donoren mit Fraktur. Folglich war der Parameter app. Tr.Sp bei letzteren kleiner. Das galt sowohl für die MRT-Sequenzen als auch für die  $\mu$ CT-Untersuchung.

Vergleicht man die Mittelwerte, so waren diejenigen der GE-Sequenz gegenüber der SE-Sequenz bezüglich app. BV/TV, app. Tr.N und app. Tr.Th höher. Dies galt sowohl für den proximalen bzw. distalen Radius, als auch für den Kalkaneus.

Betrachtet man die Mittelwerte von app. BV/TV und app. Tr.Th in der SE- und in der GE-Sequenz, so erkennt man, dass die Werte in der GE-Sequenz jeweils circa zwei Standardabweichungen größer waren als in der SE-Sequenz. Bei app. Tr.N und app. Tr.Th waren die Unterschiede nicht so deutlich.

Die absoluten Werte der mittels MRT und  $\mu$ CT errechneten Parameter unterschieden sich deutlich, wie Tabelle 3 zeigt. Dabei kamen die Werte der SE-Sequenz den  $\mu$ CT-Parametern näher, als die der GE-Sequenz. Im einzelnen unterschieden sich app. BV/TV gemessen mit der SE-Sequenz an nicht-osteoporotischen Donoren von den  $\mu$ CT-Messungen um den Faktor 1,7, während der gleiche Parameter gemessen mit der GE-Sequenz an Donoren mit osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen um den Faktor 3,5 größer als die  $\mu$ CT-Messungen war. App. Tr.N wich von den  $\mu$ CT-Messungen um den Faktor 1,4 für SE und 2,0 für GE ab, app. Tr.Sp um 1,6 bis 3,3 und app. Tr.Th um 1,2 bis 1,8.

**Tab. 3:** Mittelwerte und Standardabweichungen der berechneten Parameter (MRT, Mikro-CT)

			Individuen ohne		Individuen mit	
			Wirbelkörperfrakturen		Wirbelkörperfrakturen	
			prox.	distal	prox.	distal
Radius	SE	app. BV/TV	0,22 ± 0,05	0,26 ± 0,05	0,18 ± 0,05	0,22 ± 0,05
		app. Tr.N	1,43 ± 0,24	1,64 ± 0,23	1,19 ± 0,28	1,44 ± 0,21
		app. Tr.Sp	0,58 ± 0,15	0,47 ± 0,10	0,74 ± 0,21	0,56 ± 0,11
		app. Tr.Th	0,16 ± 0,01	0,16 ± 0,02	0,15 ± 0,01	0,15 ± 0,01
		Fract.Dim	1,67 ± 0,03	1,68 ± 0,03	1,66 ± 0,04	1,68 ± 0,04
	GE	app. BV/TV	0,34 ± 0,05	0,38 ± 0,07	0,30 ± 0,06	0,35 ± 0,06
		app. Tr.N	1,69 ± 0,19	1,82 ± 0,18	1,55 ± 0,20	1,72 ± 0,15
		app. Tr.Sp	0,40 ± 0,08	0,35 ± 0,07	0,47 ± 0,10	0,39 ± 0,07
		app. Tr.Th	0,20 ± 0,02	0,21 ± 0,03	0,19 ± 0,02	0,20 ± 0,02
		Fract.Dim	1,68 ± 0,02	1,68 ± 0,03	1,68 ± 0,03	1,69 ± 0,04
μCT	BV/TV		0,15 ± 0,04		0,10 ± 0,05	
	Tr.N		1,18 ± 0,23		0,85 ± 0,29	
	Tr.Sp		0,76 ± 0,21		1,27 ± 0,71	
	Tr.Th		0,13 ± 0,02		0,11 ± 0,02	
Kalkaneus	SE	app. BV/TV	0,21 ± 0,04		0,20 ± 0,04	
		app. Tr.N	1,44 ± 0,19		1,38 ± 0,15	
		app. Tr.Sp	0,53 ± 0,08		0,60 ± 0,09	
		app. Tr.Th	0,14 ± 0,02		0,14 ± 0,01	
		Fract.Dim	1,69 ± 0,18		1,72 ± 0,02	
	GE	app. BV/TV	0,39 ± 0,04		0,36 ± 0,05	
		app. Tr.N	1,90 ± 0,13		1,84 ± 0,14	
		app. Tr.Sp	0,33 ± 0,04		0,36 ± 0,05	
		app. Tr.Th	0,20 ± 0,02		0,19 ± 0,02	
		Fract.Dim	1,74 ± 0,02		1,74 ± 0,02	

### 5.3. Korrelationen

#### MRT SE/GE vs. $\mu$ CT distaler Radius

Tabelle 4 zeigt die Korrelation zwischen den mit der MRT und der  $\mu$ CT des distalen Radius gewonnenen Parametern. Auf einem Niveau von  $p < 0,05$  wurden signifikante Korrelationen gefunden. Die Spinecho(SE)-Sequenz zeigte höhere Korrelationen als die Gradientenecho(GE)-Sequenz, wobei app. Tr.Sp mit  $r^2 = 0,76$  (Spearman) am höchsten mit den  $\mu$ CT-Werten korrelierte. Auch bei der GE-Sequenz zeigte app. Tr.Sp die höchsten Korrelationen mit dem  $\mu$ CT ( $r^2 = 0,68$ ). App. BV/TV und app. Tr.N korrelierten bei beiden MRT-Sequenzen gut mit den  $\mu$ CT-Parametern (app. BV/TV:  $r^2 = 0,72$  bzw.  $0,65$ ; app. Tr.N:  $r^2 = 0,75$  bzw.  $0,65$ ). Am niedrigsten korrelierte jeweils app. Tr.Th mit den korrespondierenden  $\mu$ CT-Parametern ( $r^2 = 0,65$  bzw.  $0,62$ ). Allerdings waren Unterschiede der Korrelationen zwischen beiden Sequenzen der MRT nach der Fischer-Z-Transformation nicht signifikant.

**Tab. 4:** Korrelationen MRT SE/GE vs. Mikro-CT (distaler Radius)

	SE	GE
BV/TV	0,72	0,65
Tr.N	0,75	0,65
Tr.Sp	0,76	0,68
Tr.Th	0,65	0,62

#### MRT SE vs. GE

Zwischen den in der SE-Sequenz und den mittels GE-Sequenz ermittelten Strukturparametern wurden auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  ebenfalls Signifikanzen gefunden, wie Tabelle 5 zeigt.

Am distalen Radius korrelierte app. Tr.Th mit  $r^2 = 0,90$  am besten, am proximalen Radius app. BV/TV ( $r^2 = 0,92$ ) und am Kalkaneus app. Tr.Th ( $r^2 = 0,84$ ). Die Korrelationen aller Parameter am proximalen und distalen Radius waren sehr hoch ( $r^2 > 0,80$ ), mit Ausnahme der fraktalen Dimension (Fract.Dim). Die korrelierten Werte der SE- bzw. GE-Sequenzen des Kalkaneus korrelierten dagegen niedriger als am proximalen bzw. distalen Radius. Einzig app. Tr.Th zeigte



eine hohe Korrelation, app. BV/TV und app. Tr.Sp zeigten noch gute Korrelationen. App. Tr.N korrelierte mit  $r^2=0,54$  eher niedrig.

**Tab. 5:** Korrelationen MRT SE vs. GE (Radius, Kalkaneus)

	Radius		Kalkaneus
	Distal	proximal	
app. BV/TV	0,87	0,92	0,75
app. Tr.N	0,85	0,84	0,54
app. Tr.Sp	0,89	0,90	0,70
app. Tr.Th	0,90	0,81	0,84
Fract.Dim	0,74	0,44	0,44

Alle Werte signifikant bei  $p<0,05$

## 5.4. ROC-Analyse

Von allen an den Knochenpräparaten akquirierten Parametern wurde zusätzlich eine ROC-Analyse hinsichtlich des Frakturstatus durchgeführt. Die Ergebnisse für die Fläche unter der Kurve  $A_z$  sind für die morphologischen Parameter in Tabelle 6 dargestellt.

Zur Überprüfung, ob sich Parameter zwischen Donoren mit und ohne osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen signifikant unterscheiden ( $p<0,05$ ), wurde eine ANOVA-Analyse durchgeführt. Die signifikant unterschiedlichen Werte sind in Tabelle 6 mit \* markiert.

Bei den Messungen am proximalen Teil des distalen Radius der Spinecho(SE)-Sequenz war die größte Fläche unter der Kurve bei app. Tr.N. ( $A_z=0,75$ ), das heißt, dieser Parameter konnten am besten zwischen Donoren mit und ohne Wirbelkörperfrakturen unterscheiden. App. BV/TV und app. Tr.Sp folgten mit unwesentlich kleineren Kurvenflächen (keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Parametern,  $p>0,05$ ). Die Werte für app. Tr.Th und Fract.Dim unterscheiden nicht signifikant zwischen beiden Gruppen ( $p>0,05$  in der ANOVA-Analyse).

In der Gradientenecho(GE)-Sequenz waren mit Ausnahme von Fract.Dim alle Parameter des proximalen Radiusteils (app. BV/TV, app. Tr.N, app. Tr.Th und app. Tr.Sp) signifikant unterschiedlich hinsichtlich des Frakturstatus der Donoren. Den höchsten Wert unter der Kurve besaß app. BV/TV ( $A_z=0,73$ ). Er war also am aussagekräftigsten. Zwischen app. BV/TV, app.

Tr.N, app. Tr.Th und app. Tr.Sp bestanden aber keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich ihrer Fläche unter der Kurve  $A_z$ .

Die größte Flächen unter der Kurve besaßen am distalen Teil des distalen Radius in der SE-Sequenz app. Tr.N und app. Tr.Sp ( $A_z=0,74$ ). Diese Parameter waren damit am aussagekräftigsten. Kein signifikanter Unterschied bestand zu app. BV/TV ( $A_z=0,72$ ). Auch hier waren wie am proximalen Anteil app. Tr.Th und Fract.Dim hinsichtlich der Aussage über den Frakturstatus nicht signifikant unterschiedlich.

Die GE-Sequenz zeigte mit app. Tr.N den aussagekräftigsten Wert ( $A_z=0,67$ ). Nicht signifikant schlechter folgte app. Tr.Sp ( $A_z=0,66$ ). App. BV/TV war hier im Gegensatz zum proximalen Radius neben Fract.Dim und app. Tr.Th nicht signifikant bei  $p<0,05$ .

Die  $\mu$ CT-Parameter waren alle signifikant bezüglich der Aussagekraft über den Frakturstatus der verschiedenen Individuen. Die größte Fläche unter der Kurve besaßen Tr.N, BV/TV und Tr.Sp ( $A_z=0,81$ ), während Tr.Th etwas weniger Aussagekraft besaß ( $A_z=0,75$ ).

Vergleicht man die proximalen und distalen Radiusparameter der MRT-Untersuchung hinsichtlich ihrer Unterscheidungskraft zwischen Donoren mit und ohne osteoporotischen Wirbelsäulenfrakturen, so zeigte diese Studie keine signifikanten Unterschiede.

Mit Hilfe von Strukturparametern des Kalkaneus konnte deutlich schlechter zwischen Donoren mit und ohne Wirbelkörperfrakturen unterschieden werden, als mit den korrespondierenden Messungen am Radius. Lediglich app. Tr.Sp unterschied signifikant zwischen Donoren mit und ohne Wirbelkörperfrakturen in beiden MRT-Sequenzen (SE:  $A_z=0,69$ ; GE:  $A_z=0,67$ ). In der GE-Sequenz zeigte zusätzlich noch app. BV/TV Unterschiede ( $A_z=0,67$ ). Allerdings waren die ROC-Werte jeweils deutlich niedriger als bei den korrespondierenden Messungen am Radius.

**Tab. 6:** ROC-Analyse (Radius, Kalkaneus)

			Prox	distal
Radius	SE	app. BV/TV	0,74*	0,72*
		app. Tr.N	0,75*	0,74*
		app. Tr.Sp	0,73*	0,74*
		app. Tr.Th	0,65	0,63
		Fract.Dim	0,58	0,52
	GE	app. BV/TV	0,73*	0,63
		app. Tr.N	0,69*	0,67*
		app. Tr.Sp	0,71*	0,66*
		app. Tr.Th	0,69*	0,56
		Fract.Dim	0,51	0,52
	μCT	BV/TV		0,81*
		Tr.N		0,81*
		Tr.Sp		0,81*
		Tr.Th		0,75*
	Calcaneus	SE	app. BV/TV	0,63
app. Tr.N			0,64	
app. Tr.Sp			0,69*	
app. Tr.Th			0,57	
Fract.Dim			0,55	
GE		app. BV/TV	0,67*	
		app. Tr.N	0,65	
		app. Tr.Sp	0,67*	
		app. Tr.Th	0,65	
		Fract.Dim	0,50	

\*:  $p < 0,05$ ; bei ANOVA

## 6. Diskussion

Mit der vorliegenden Studie konnten wir zeigen, dass sich mit Hilfe von Spinecho(SE)- bzw. Gradientenecho(GE)-Sequenzen in der Magnetresonanztomographie die trabekuläre Struktur des Knochens am Radius und am Kalkaneus bis zu einem gewissen Grad darstellen lässt.

Dabei korrelierten die mit der SE-Sequenz ermittelten Parameter besser mit den korrespondierenden trabekulären Dimensionen, die mittels Mikro-CT ermittelt wurden, als die mit der GE-Sequenz ermittelten Parameter. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Auch lagen die absoluten Werte der SE-Sequenz näher an denen des Mikro-CTs als die der GE-Sequenz.

Das lag vor allem an stärkeren Suszeptibilitätseffekten der GE-Sequenz an Grenzflächen, die die trabekulären Strukturen dicker, das heißt voluminöser erscheinen ließen und zu einem Anstieg der trabekulären Dimensionen führte. Dies führte zu dem Paradoxon, dass die trabekuläre Struktur in den GE-Sequenzen optisch „schöner“ und klarer erschien, was allerdings an einer Verfremdung der wahren Struktur lag: bedingt durch Partialvolumeneffekte gingen dünne Trabekel verloren, dicke Trabekel wurden jedoch noch deutlicher dargestellt. Nach der Korrelation der hier gewonnenen Parameter mit denjenigen der  $\mu$ CT-Sequenz erhielt man niedrigere Korrelationen als bei den SE-Parametern.

Zu ähnlichen Ergebnissen führte schon eine vorherige Vergleichsstudie der beiden Sequenzen von Majumdar et al. [65]. Diese Studie verglich die jeweiligen berechneten morphologischen Parameter der SE- bzw. GE-Sequenz mit der in der DXA gemessenen BMD und die Sequenzen miteinander. Die Autoren berichteten über die größeren Dimensionen der trabekulären Strukturen und den vermehrten Artefakten in der GE-Sequenz und schränken damit die Vergleichbarkeit beider Sequenzen ein. Vor allem die Mittelwerte  $\text{app. BV/TV}$  und  $\text{app. Tr.Th}$ , in der Studie „area fraction“ bzw. „trabecular width“ genannt, zeigten in der GE-Sequenz höhere Werte als diejenigen in der SE-Sequenz.  $\text{App. Tr.Sp}$  war dagegen niedriger in der GE-Sequenz. Bei  $\text{app. Tr.N}$  und  $\text{Fract.Dim}$  waren die Unterschiede zwischen den MRT-Sequenzen nicht so ausgeprägt, die GE-Sequenz zeigte nur leicht höhere Werte wie die SE-Sequenz, zum Teil, das heißt in Abhängigkeit von der BMD waren sie auch kleiner. Die absoluten Werte mit ihren Standardabweichungen lassen sich nur bedingt mit unseren Ergebnissen vergleichen, da es sich bei den in dieser Studie untersuchten Proben um acht Tibia- und zwei Radiusproben handelte und die Sequenzen mit einer Ortsauflösung von  $128 \times 128 \times 128 \mu\text{m}^3$  bzw.  $156 \times 156 \times 156 \mu\text{m}^3$

gemessen wurden. Unterschiedlich waren außerdem die technischen Parameter wie die TE-Zeit oder die Ortsauflösung der jeweiligen Sequenz und die Feldstärken der MRT.

Das Ziel eines jeden trabekulären Parameters in der Osteoporosediagnostik ist neben der morphologischen Quantifizierung der Knochenstruktur vor allem die Vorhersage des Frakturrisikos des Patienten. Daher wurde die Fähigkeit der Parameter geprüft, zwischen nicht-osteoporotischen Spendern und Donoren, die bereits mindestens eine Wirbelkörperfraktur erlitten hatten, zu unterscheiden. Die Unterscheidungskraft eines Parameters wurde mittels ROC-Analyse beurteilt. Bei dem Vergleich der  $A_z$ -Werte, das heißt der Flächen unter Kurve, beider Sequenzen ergaben sich höhere Werte für die SE-Sequenz. Diese waren jedoch nicht signifikant höher.

Am Radius eignete sich die SE-Sequenz besser -aber nicht signifikant- zur Unterscheidung von Individuen mit oder ohne Fraktur eines oder mehrerer Wirbel als die GE-Sequenz. App. Tr.N erzielte in der SE-Sequenz am proximalen Anteil des distalen Radius die höchste Fläche unter der Kurve ( $A_z=0,75$ ), allerdings waren die  $A_z$ -Werte von app. BV/TV und app. Tr.Sp nicht signifikant schlechter. Am distalen Anteil zeigten app. Tr.N und app. Tr.Sp die höchsten Flächen unter der Kurve ( $A_z=0,73$ ), der  $A_z$ -Wert von app. BV/TV war nur gering aber nicht signifikant schlechter. Daraus lässt sich schließen, dass man nach unserer Studie am distalen Radius am besten anhand des trabekulären Parameters app. Tr.N zwischen Individuen mit und Individuen ohne Wirbelkörperfraktur unterscheiden konnte. Ebenfalls waren app. Tr.Sp und app. BV/TV sehr gut für diese Differenzierung geeignet.

Ähnliche Ergebnisse zeigten Link et al. in einer Studie. Auch hier erzielten app. Tr.Sp, app. Tr.N und app. BV/TV die größten Flächen unter der Kurve, davon app. Tr.Sp die größte ( $A_z=0,80$ ). App. Tr.Th ( $A_z=0,67$ ) erschien auch hier am ungeeignetsten der akquirierten Parameter zur Vorhersage des Frakturstatus [53].

In unserer Studie zeigte die GE-Sequenz am proximalen Teil des distalen Radius app. BV/TV die höchste Fläche unter der Kurve ( $A_z=0,72$ ), app. Tr.N, app. Tr.Sp und app. Tr.Th waren aber nicht signifikant schlechter. Am distalen Anteil des distalen Radius zeigten nur app. Tr.N ( $A_z=0,66$ ) und app. Tr.Sp ( $A_z=0,66$ ) signifikant große Flächen unter der Kurve. Daraus lässt sich schließen, dass am distalen Radius vor allem app. Tr.N und app. Tr.Sp in der GE-Sequenz zur Vorhersage des Frakturstatus geeignet sind.

Majumdar et al. [63] erzielten in ihrer GE-Sequenz am distalen Radius für app. Tr.N ( $A_z=0,69$ ) und app. Tr.Sp ( $A_z=0,67$ ) die größten Flächen unter der Kurve. Das entspricht unseren Ergebnissen.

Auch in anderen Studien zeugten vor allem app. BV/TV und app. Tr.Sp von besonderer Bedeutung hinsichtlich der Aussagekraft bezüglich des Frakturstatus [55;56;64].

Verglichen mit den Ergebnissen am Radius erzielten die Messungen am Kalkaneus schlechtere Werte. Hier unterschieden in der Spinecho-Sequenz lediglich app. Tr.Sp ( $A_z=0,68$ ), in der Gradientenecho-Sequenz app. BV/TV ( $A_z=0,66$ ) und app. Tr.Sp ( $A_z=0,66$ ) signifikant zwischen Spendern mit bzw. ohne osteoporotische Frakturen, wobei die Unterschiede der Flächen unter der Kurve geringer waren als die der Messungen am Radius.

In der Studie von Link et al. [53] zeigten am Kalkaneus alle Parameter hohe Flächen unter der Kurve, die größte app. BV/TV ( $A_z=0,85$ ). Die geringste Fläche hatte auch hier app. Tr.Th ( $A_z=0,76$ ). Im Gegensatz zu unserer Studie stellte sich der Kalkaneus hier geeigneter dar, den Frakturstatus des Individuums zu beurteilen.

Um zu quantifizieren, in wie weit die Parameter beider Sequenzen unterschiedliche Aussagen über die trabekuläre Struktur treffen, wurden die korrespondierenden Parameter miteinander korreliert. Hierbei unterschieden sich die Parameter beider Radiusbereiche kaum und erzielten relativ hohe Korrelationen ( $0,74 \leq r^2 \leq 0,92$ ). Eine Ausnahme stellte der komplexe Parameter fraktale Dimension (Fract.Dim) dar, mit nur moderaten Korrelationen von  $r^2 = 0,44$  für den proximalen Bereich des distalen Radius und für den Kalkaneus.

Am Kalkaneus zeigte neben der fraktalen Dimension noch die app. Tr.N eine niedrige Korrelation der beiden Sequenzen ( $r^2=0,54$ ).

In allen Bereichen zeigte sich der Parameter Fract.Dim in unserer Studie als nicht sehr aussagekräftig. Er kennzeichnet die komplexe Oberfläche von fraktalen Objekten wie dem trabekulären Netzwerk. Der Parameter war bei keiner Sequenz in der Lage, eine Aussage hinsichtlich des Frakturstatus zu treffen.

In vorangegangenen Studien, wie z.B. bei Link et al. [52] oder Cortet et al. [11] spielte die fraktale Dimension eine wesentlich wichtigere und aussagekräftigere Rolle. Es handelt sich hier allerdings um CT-Studien, bei denen der Parameter generell eine größere Rolle spielt.

Bezüglich der Mittelwerte der Parameter zeigten Individuen mit oder ohne Fraktur deutliche Unterschiede. Erwartungsgemäß waren in den MRT-Sequenzen die Parameter app. BV/TV, app. Tr.N und app. Tr.Th bei Donoren ohne Fraktur größer als bei Donoren mit Fraktur. Folglich war app. Tr.Sp geringer. Daher hatten die Präparate von Individuen ohne Fraktur eine scheinbar höhere Knochenkonsistenz (mehr und dickere Trabekel) und neigten daher auch nicht oder weniger zu Wirbelkörperfrakturen.

Link et al. [53] erzielten in ihrer MRT-Studie des proximalen bzw. distalen Anteils des distalen Radius und des Kalkaneus das gleiche Ergebnis hinsichtlich der Mittelwerte der Parameter. Sie benutzten zur Analyse der Knochenstruktur am MRT eine SE-Sequenz. Die Auflösung betrug  $195 \times 195 \mu\text{m}^2$  bei einer Schichtdicke von 1 mm. Verglichen mit unserer SE-Sequenz sind die Mittelwerte von app. BV/TV und app. Tr.Th am Kalkaneus, am proximalen sowie am distalen Anteil des distalen Radius in dieser Studie größer. Das heißt, dass bei niedrigerer Ortsauflösung der Studie von Link et al. app. BV/TV und app. Tr.Th größer erscheinen; bei app. Tr.N und bei app. Tr.Sp. ist kein deutlicher Trend zu erkennen.

Majumdar et al. analysierten in ihrer Studie in vivo mit Hilfe von zwei modifizierten GE-Sequenzen die trabekuläre Struktur am distalen Radius und am Kalkaneus, am Radius mit einer Auflösung von  $156 \times 156 \mu\text{m}^2$ , am Kalkaneus  $195 \times 195 \mu\text{m}^2$  [64]. Die Schichtdicke betrug 0,5 mm. Sie untersuchten mit ihrer Studie die Vorhersagbarkeit von proximalen Femurfrakturen. Die vergleichbaren erhaltenen Mittelwerte der unserer Studie entsprechenden Region am distalen Radius waren beim Patientenkollektiv ohne vorangegangene Femurfraktur bezüglich app. Tr.Sp und app. Tr.Th größer, app. BV/TV und app. Tr.N waren kleiner als in unserer Studie. Das Gleiche galt für die Patienten mit vorangegangener proximaler Femurfraktur.

In unserer Studie wurde einer Ortsauflösung von  $137 \times 137 \mu\text{m}^2$  und eine Schichtdicke von 0,5 mm verwendet.

Aus allen drei Studien lässt sich schließen, dass mit Zunahme der Ortsauflösung der MRT-Sequenz die absoluten Werte der Parameter wie app. BV/TV und app. Tr.Th abnahmen. Das heißt, je besser die Auflösung, umso kleiner die gemessenen morphologischen Parameter und umso mehr entsprechen die gemessenen Parameter den tatsächlich vorhandenen.

Kothari et al. prüften dies ebenfalls in ihrer Studie [37]. Hier zeigte sich, dass vor allem app. Tr.Th von der Höhe der Auflösung abhing. App. Tr.Sp und app. Tr.N waren hier eher konstante Parameter und zeigten weniger Abhängigkeit von der Auflösung.

Cortet et al. ermittelten Strukturparameter des Kalkaneus mittels hochauflösender Computertomographie [11]. Sie zeigten in ihrer Studie, dass an Osteoporose erkrankte Patienten im Gegensatz zu gesunden Individuen im CT ebenfalls geringere Trabekelanzahl (app. Tr.N), einen geringeren Quotienten app. BV/TV und höheren intertrabekulären Abstand (app. Tr.Sp) besaßen. Dies deutet auf eine Vergleichbarkeit der Aussagekraft hinsichtlich des Frakturstatus zwischen Parametern, ermittelt mit der CT und der MRT hin. Anhand der fraktalen Dimension

(Fract.Dim) konnte in der Studie am Besten zwischen der Gruppe mit Fraktur und der Gruppe ohne Fraktur unterschieden werden.

Die  $\mu$ CT-Untersuchung zeigte deutlich - wie die Parameter der MRT-Sequenzen-, bei Individuen mit Wirbelkörperfraktur einen niedrigeren Tr.Th, BV/TV und Tr.N sowie eine höhere Tr.Sp als bei denjenigen ohne Wirbelkörperfraktur. Daraus lässt sich schließen, dass bei diesen Knochen tatsächlich weniger und gleichzeitig dünnere Trabekel vorhanden waren, die dann eher zur osteoporotischen Fraktur neigen, da sie ja mit ihrer Auflösung von weniger als  $20 \times 20 \times 20 \mu\text{m}^3$  die wahren Strukturen darstellen kann [18;70;83].

### **Limitationen der Studie**

Limitationen der Studie stellten die mit dem klinischen HR-MRT-Scanner erzielte Ortsauflösung und die Messzeit dar. Die Auflösung der MRT-Sequenzen betrug in unserer Studie  $137 \times 137 \mu\text{m}^2$  bei einer Schichtdicke von 0,5 mm, die Akquisitionszeit lag bei 21:00 bzw. 21:54 min.

Hipp et al. [32] überprüften in ihrer Studie MRT- Strukturparametermessungen auf ihre Gültigkeit. Sie zeigten signifikante Korrelationen zwischen der wahren histomorphometrischen Struktur und der aus MRT-Bildern. Allerdings arbeiteten jene Autoren mit einem 8,6 T „small bore“ Scanner mit einer isotropischen Voxelgröße von  $92 \mu\text{m}$ . Die dargestellten Trabekel hatten einen durchschnittlichen Durchmesser von 100 bis  $200 \mu\text{m}$ .

Mit dem in unserer Studie verwendeten 1,5 HR-MRT Scanner war eine solche räumliche Auflösung in einer akzeptablen Akquisitionszeit nicht möglich. Die Darstellung der einzelnen Trabekel war hier Partialvolumeneffekten unterworfen [54]. Das erklärt die deutliche Abweichung der Absolutwerte zwischen  $\mu$ CT-Parametern und MRT-Parametern. Trotzdem bestanden hohe Korrelationen von bis zu  $r^2 = 0,76$  zwischen den Werten der  $\mu$ CT und denen der MRT, was darauf schließen lässt, dass trotzdem eine gute Charakterisierung der trabekulären Struktur mittels MRT möglich ist.

Des Weiteren wurden die Parameter des MRT anhand der Schnittbilder berechnet. Hierzu musste ein Plattenmodell des trabekulären Knochens zugrunde gelegt werden. Diese indirekte Methode zur Bestimmung von app. BV/TV, app. Tr.N, app. Tr.Th und app. Tr.Sp hat ihre Limitationen, da beim osteoporotischen Knochen ein Umbau von plattenförmigen zu stabförmigen Strukturen stattfindet. Allerdings wurde dieses Modell schon in etlichen Studien erfolgreich eingesetzt und die so bestimmten Parameter korrelierten eng mit den direkt aus den  $\mu$ CT-Datensätzen errechneten Strukturparametern [5;8;27;33;49;51]. Mit der Mikro-CT ist es möglich, die Morphometrie des trabekulären Knochens exakt zu beschreiben, ohne die trabekuläre Struktur bei



der Messung zu zerstören [5;18]. Aktuell ist die Mikro-CT als Goldstandard zur nicht-invasiven Erfassung der histomorphometrischen Trabekelstruktur akzeptiert [5].

Weitere Limitationen sind die Präparation und die Lagerung der Knochenpräparate. Der Radiusknochen bereitete weniger Probleme, da er im gesamten Unterarmpräparat belassen wurde und dieser nur von Haut, subkutanem Fettgewebe und oberflächlichen muskulären Faszien getrennt wurde. Die Band-, Muskel- und Knochenstrukturen wurden belassen. Der Kalkaneus dagegen wurde aus dem Fuß herauspräpariert. Dies war aufgrund der komplexen Muskel- und Bandstrukturen relativ aufwendig. Dabei wurde allerdings darauf geachtet, alle kortikalen und trabekulären Strukturen integer zu halten.

Außerdem wurden alle Proben in Formalin fixiert. Lochmüller et al. untersuchten den Effekt der Formalinfixierung auf den Knochen, und konnten mittels DXA-Messungen vor und nach Formalinfixierung zeigen, dass sich keine entscheidenden Veränderungen durch die Fixierung ergaben [58]. Die Knochendichte fiel zwar etwas ab, es ergaben sich allerdings hohe Korrelationen ( $r^2 = 0,97$ ) zwischen den Messungen vor und nach Fixierung. Dies legt nahe, dass sich keine prinzipiellen Änderungen durch die Fixierung ergeben, und die Daten dieser Studie unabhängig von der Fixierung interpretiert werden können.

Als weitere Limitation kann die Präzision der Schichtplanung bei den Untersuchungen angesehen werden. Wir orientierten uns zwar wie beschrieben an festen anatomischen Punkten, doch können anatomische Variationen bei den unterschiedlichen Individuen eine exakte Übereinstimmung der untersuchten Regionen nicht garantieren.

Im Hinblick auf in vivo Studien sind die erforderlichen Untersuchungszeiten der MRT-Sequenzen zu lange. In Zukunft wird durch Entwicklung zusätzlicher „Untersuchungshardware“, Sequenzen, Untersuchungsspulen und noch höherer Auflösungen eine kürzere Untersuchungszeit möglich. Ansätze bieten Wehrli et al. in ihrer Studie, die eine hochauflösende Spinechosequenz entwickelt haben, mit einer Voxelgröße von  $137 \times 137 \times 350 \mu\text{m}^3$  und einer Akquisitionszeit von 11 Minuten [89]. Desweiteren könnte die klinische Erprobung mit Hilfe von 3T MRT-Scannern oder höher neue Erkenntnisse und Fortschritte bieten.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass es mittels klinisch verfügbarer 1.5 T MRT-Scannern mit Einschränkungen möglich ist, die morphologischen Parameter der trabekulären Knochenstruktur exakt darzustellen, sowohl mit der Spinecho- als auch mit der Gradientenechosequenz. Die mit der MRT-Untersuchung bestimmten, apparenten Strukturparameter zeigten relativ hohe Korrelationen mit den Parametern aus der  $\mu\text{CT}$ . Dies war

bei der Spinechosequenz besser als bei der Gradientenechosequenz, allerdings war der Unterschied nicht signifikant. Beide Sequenzen unterschieden sich kaum, das heißt nicht signifikant hinsichtlich ihrer Aussagekraft bezüglich der Bestimmung des Frakturstatus der Wirbelsäule älterer Donoren. Doch war dies am distalen Radius besser möglich, als am Kalkaneus.

## 7. Zusammenfassung

**Ziel:** In dieser Studie sollten Spinecho- und Gradientenecho-Sequenzen hinsichtlich der Analyse der trabekulären Knochenstruktur bei der Diagnostik der Osteoporose verglichen werden. Strukturparameter aus beiden MR Sequenzen wurden mit korrespondierenden Parametern aus der Mikro-CT ( $\mu$ CT) in vitro verglichen. Desweiteren wurde die Aussagekraft der individuellen Strukturparameter bezüglich der Differenzierung von Donoren mit und ohne osteoporotische Wirbelkörperfraktur geprüft.

**Material und Methoden:** 56 humane Präparate des distalen Radius wurden post-mortem mit einem 1,5T Magnetresonanztomographen untersucht. Verwendet wurden eine dafür dedizierte Oberflächenspule und optimierte Spinecho- bzw. Gradientenechosequenzen. Die kontralateralen Radiuspräparate wurden mit der  $\mu$ CT untersucht. Die Strukturparameter wurden analog der gängigen Knochenhistomorphometrie berechnet. Der Wirbelkörperfrakturstatus wurde im konventionellen Röntgen festgelegt. Zur Unterscheidung zwischen Donoren mit oder ohne Fraktur wurde eine receiver-operator-characteristics (ROC) Analyse verwendet.

**Ergebnisse:** Alle aus den MRT-Bildern erhaltenen Parameter korrelierten signifikant mit den korrespondierenden  $\mu$ CT-Parametern. Der höchste Korrelationskoeffizient wurde mit der Spinechosequenz für den intertrabekulären Abstand (Tr.Sp) gefunden (bis zu  $r^2=0,76$ ). Für die Spinechosequenz wurden im Vergleich mit der Gradientenechosequenz geringfügig bessere ROC-Werte gefunden (bis zu  $A_z=0,75$  vs.  $A_z=0,73$ ). Diese waren niedriger als die entsprechenden Werte des  $\mu$ CT, die Unterschiede waren aber nicht signifikant.

**Schlussfolgerung:** Spinechosequenzen eignen sich in der Vorhersage der wahren trabekulären Knochenstruktur und zur Unterscheidung von Donoren mit oder ohne Fraktur geringfügig besser als Gradientenechosequenzen. Die Unterschiede sind aber nicht signifikant.

## 8. Anhang

### 8.1. Literaturverzeichnis

- (1) A development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94:646-650.
- (2) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; 843:1-129.
- (3) Adami S, Gatti D, Rossini M, Adamoli A, James G, Girardello S, Zamberlan N. The radiological assessment of vertebral osteoporosis. *Bone Miner* 1992; 18(3):267-72.
- (4) Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Medical Research*. Oxford, London, Edinburgh, Boston: Blackwell, 1994.
- (5) Bauer JS, Issever AS, Fischbeck M, Burghardt A, Eckstein F, Rummeny EJ, Majumdar S, Link TM. [Multislice-CT for structure - analysis of trabecular bone - a comparison with micro-CT and biomechanical strength] Mehrschicht-CT zur Strukturanalyse des trabekulären Knochens - Vergleich mit Mikro-CT und biomechanischer Festigkeit. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2004; 176(5):709-718.
- (6) Braunwald E IKPRWJMJFA. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 2 ed. New York: Mc Graw Hill, 1987.
- (7) Cann C, Genant H, Kolb F, Ettinger B. Quantitative computed tomography for the prediction of vertebral body fracture risk. *Bone* 1985; 6:1-7.
- (8) Cendre E, Mitton D, Roux JP, Arlot ME, Duboeuf F, Burt-Pichat B, Rumelhart C, Peix G, Meunier PJ. High-resolution computed tomography for architectural characterization of human lumbar cancellous bone: relationships with histomorphometry and biomechanics. *Osteoporos Int* 1999; 10(5):353-360.
- (9) Cortet B, Bourel P, Dubois P, Boutry N, Cotten A, Marchandise X. CT scan texture analysis of the distal radius: influence of age and menopausal status. *Rev Rhum Engl Ed* 1998; 65(2):109-118.
- (10) Cortet B, Dubois P, Boutry N, Bourel P, Cotten A, Marchandise X. Image analysis of the distal radius trabecular network using computed tomography. *Osteoporos Int* 1999; 9(5):410-419.
- (11) Cortet B, Dubois P, Boutry N, Palos G, Cotten A, Marchandise X. Computed tomography image analysis of the calcaneus in male osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002; 13(1):33-41.

- (12) Cummings S, Nevitt N, Browner W. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332:767-773.
- (13) Dambacher MA, Neff M, Kissling R, Qin L. Highly precise peripheral quantitative computed tomography for the evaluation of bone density, loss of bone density and structures. Consequences for prophylaxis and treatment. *Drugs Aging* 1998; 12 Suppl 1:15-24.
- (14) Delling G. Neuere Vorstellungen zu Bau und Struktur der menschlichen Spongiosa-Ergebnisse einer zwei- und dreidimensionalen Analyse. *Z gesamt inn Med* 1989; 44:536-540.
- (15) Delling G, Hahn M, Vogel M. Pathophysiologie der Osteoporose. *Radiologe* 1993; 33:433-438.
- (16) Delling G, Vogel M. Pathomorphologie der Osteoporose. In: Schild H, Heller M, editors. *Osteoporose*. Stuttgart: Thieme, 1992: 7-26.
- (17) Engelke K, Graeff W, Meiss L, Hahn M, Delling G. High spatial resolution imaging of bone using computed microtomography: Comparison with microradiography and undecalcified histologic sections. *Invest Radiol* 1993; 28:341-349.
- (18) Engelke K, Karolczak M, Lutz A, Seibert U, Schaller S, Kalender W. Mikro-CT Technologie und Applikationen zur Erfassung von Knochenarchitektur. *Radiologe* 1999; 39(3):203-212.
- (19) Engelke K, Suss C, Kalender WA. Stereolithographic models simulating trabecular bone and their characterization by thin-slice- and micro-CT. *Eur Radiol* 2001; 11(10):2026-2040.
- (20) Felsenberg D. Überlegungen zur Epidemiologie der Osteoporose. *Der Internist* 2001; 9:4-5.
- (21) Felsenberg D, Gowin W. Knochendichtemessung mit Zwei-Spektren-Methoden. *Radiologe* 1999; 39:186-193.
- (22) Fujita T. Global assessment of risk factors for osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2001; 19(3):131-132.
- (23) Fylstra DL. Postmenopausal hormone therapy: have HERS2 and WHI given us any new information? *J S C Med Assoc* 2002; 98(8):299-304.
- (24) Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8(9):1137-1148.
- (25) Genant H, Cann C, Ettinger B, Gordan G. Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa: A sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. *Ann Int Med* 1982; 97:699-704.

- (26) Gluer CC. The use of bone densitometry in clinical practice. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000; 14(2):195-211.
- (27) Gordon CL, Lang TF, Augat P, Genant HK. Image-based assessment of spinal trabecular bone structure from high-resolution CT images. *Osteoporos Int* 1998; 8(4):317-325.
- (28) Grampp S, Henk CB, Imhof H. [Clinical application of densitometry]. *Radiologe* 1999; 39(3):222-227.
- (29) Hahn M, Vogel M, Amling M, Grote HJ, Posl M, Werner M, Delling G. Mikrokallusformation der Spongiosa. Ein bisher unterschätzter reparativer Mechanismus des Skelettsystem. *Pathologe* 1994; 15(5):297-302.
- (30) Herold. *Innere Medizin*. Köln: im Eigenverlag, 2004.
- (31) Hesch RD, Minne H, Ringe JD, et al. Nomenklatur der Osteoporose. *Endokrinol Inform* 1988; 12:69.
- (32) Hipp J, Jansujwicz A, Simmons C, Snyder B. Trabecular Bone Morphology from Micro-Magnetic Resonance Imaging. *J Bone Miner Res* 1996; 11:286-292.
- (33) Issever AS, Vieth V, Lotter A, Meier N, Laib A, Newitt D, Majumdar S, Link TM. Local differences in the trabecular bone structure of the proximal femur depicted with high-spatial-resolution MR imaging and multisection CT. *Acad Radiol* 2002; 9(12):1395-1406.
- (34) Jergas M, Schmid G. [Conventional radiology of osteoporosis and radiographic absorptiometry]. *Radiologe* 1999; 39(3):174-185.
- (35) Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000; 11(3):192-202.
- (36) Kanis J. *Bestimmung der Knochenmasse und Diagnose der Osteoporose*. Berlin, Wien: Blackwell Wissenschaftsverlag, 1995.
- (37) Kothari M, Keaveny T, Lin J, Newitt D, Genant H, Majumdar S. Impact of spatial resolution on the prediction of trabecular architecture parameters. *Bone* 1998; 22:437-443.
- (38) Krolner B, Nielsen SP. Bone mineral content of lumbar spine in normal and osteoporotic women: cross-sectional and longitudinal studies. *Clin Sci* 1989; 62:329-336.
- (39) Kuehn B, Stampa B, Heller M, Glüer C. Hochauflösende Darstellung und Quantifizierung der trabekulären Knochenstruktur der Fingerphalangen mit der Magnetresonanztomographie. *Zeitschrift für Medizinische Physik* 1997; 7:162-168.

- (40) Laib A, Ruegsegger P. Calibration of trabecular bone structure measurements of in vivo three-dimensional peripheral quantitative computed tomography with 28-micron-resolution microcomputed tomography. *Bone* 1999; 24:35-39.
- (41) Laib A, Ruegsegger P. Comparison of structure extraction methods for in vivo trabecular bone measurements. *Comput Med Imaging Graph* 1999; 23:69-74.
- (42) Lau EM, Cooper C. Risk factors for osteoporosis in Europe. *J Bone Miner Metab* 2001; 19(3):142-145.
- (43) Lehmann R, Allolio B. [Osteoporosis therapy. A pluralistic approach]. *Internist (Berl)* 1998; 39(12):1253-1263.
- (44) Leidig-Bruckner G, Minne HW, Schlaich C, Wagner G, Scheidt-Nave C, Bruckner T, Gebest HJ, Ziegler R. Clinical grading of spinal osteoporosis: quality of life components and spinal deformity in women with chronic low back pain and women with vertebral osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997; 12(4):663-675.
- (45) Lespessailles E, Jullien A, Eynard E, Harba R, Jacquet G, Ildefonse J, Ohley W, Benhamou C. Biomechanical properties of human os calcanei: relationships with bone density and fractal evaluation of bone microarchitecture. *Journal of Biomechanics* 1998; 31:817-824.
- (46) Lin JC, Amling M, Newitt DC, Selby K, Srivastav SK, Delling G, Genant HK, Majumdar S. Heterogeneity of trabecular bone structure in the calcaneus using magnetic resonance imaging. *Osteoporos Int* 1998; 8(1):16-24.
- (47) Link TM. Evaluation der Texturanalyseverfahren in der Osteoporosediagnostik. 1997.
- (48) Link TM, Lin JC, Newitt D, Meier N, Waldt S, Majumdar S. Computergestützte Strukturanalyse des trabekulären Knochens in der Osteoporosediagnostik. *Radiologe* 1998; 38(10):853-859.
- (49) Link TM, Majumdar S, Augat P, Lin JC, Newitt D, Lu Y, Lane NE, Genant HK. In vivo high resolution MRI of the calcaneus: differences in trabecular structure in osteoporosis patients. *J Bone Miner Res* 1998; 13(7):1175-1182.
- (50) Link TM, Majumdar S, Grampp S, Guglielmi G, van Kuijk C, Imhof H, Glueer C, Adams JE. Imaging of trabecular bone structure in osteoporosis. *Eur Radiol* 1999; 9(9):1781-1788.
- (51) Link TM, Majumdar S, Lin JC, Augat P, Gould RG, Newitt D, Ouyang X, Lang TF, Mathur A, Genant HK. Assessment of trabecular structure using high resolution CT images and texture analysis. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22(1):15-24.
- (52) Link TM, Majumdar S, Lin JC, Newitt D, Augat P, Ouyang X, Mathur A, Genant HK. A comparative study of trabecular bone properties in the spine and femur using high resolution MRI and CT. *J Bone Miner Res* 1998; 13(1):122-132.

- (53) Link TM, Vieth V, Matheis J, Newitt D, Lu Y, Rummeny EJ, Majumdar S. Bone structure of the distal radius and the calcaneus vs BMD of the spine and proximal femur in the prediction of osteoporotic spine fractures. *Eur Radiol* 2002; 12(2):401-408.
- (54) Link TM, Vieth V, Stehling C, Lotter A, Beer A, Newitt D, Majumdar S. High-resolution MRI vs multislice spiral CT: which technique depicts the trabecular bone structure best? *Eur Radiol* 2003; 13(4):663-671.
- (55) Link T, Lotter A, Beyer F, Christiansen S, Newitt D, Lu Y, Schmid C, Majumdar S. Post-Cardiac Transplantation Changes in Calcaneal Trabecular Bone Structure: A Magnetic Resonance Imaging Study. *Radiology* 2000; 217:855-862.
- (56) Link T, Majumdar S, Augat P, Lin J, Newitt D, Lu Y, Lane N, Genant H. In Vivo High Resolution MRI of the Calcaneus: Differences in Trabecular Structure in Osteoporosis Patients. *J Bone Miner Res* 1998; 13:1175-1182.
- (57) Link T, Majumdar S, Lin J, Newitt D, Konermann W, Meier N, Genant H. Texture analysis of magnification radiographs in correlation with compressive strength of human vertebrae and bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1996; 11, S1:S475.
- (58) Lochmuller EM, Krefting N, Burklein D, Eckstein F. Effect of fixation, soft-tissues, and scan projection on bone mineral measurements with dual energy X-ray absorptiometry (DXA). *Calcif Tissue Int* 2001; 68(3):140-145.
- (59) Majumdar S. A review of MR imaging of trabecular bone micro-architecture: contribution to the prediction of biomechanical properties and fracture prevalence. *Technol Health Care* 1998; 6:321-327.
- (60) Majumdar S, Genant HK. High resolution magnetic resonance imaging of trabecular structure. *Eur Radiol* 1997; 7(10):51-55.
- (61) Majumdar S, Genant HK, Grampp S, Newitt DC, Truong VH, Lin JC, Mathur A. Correlation of trabecular bone structure with age, bone mineral density, and osteoporotic status: in vivo studies in the distal radius using high resolution magnetic resonance imaging. *J Bone Miner Res* 1997; 12(1):111-118.
- (62) Majumdar S, Lin J, Link T, Millard J, Augat P, Ouyang X, Newitt D, Gould R, Kothari M, Genant H. Fractal analysis of radiographs: assessment of trabecular bone structure and prediction of elastic modulus and strength. *Med Phys* 1999; 26(7):1330-1340.
- (63) Majumdar S, Link TM, Augat P, Lin JC, Newitt D, Lane NE, Genant HK. Trabecular bone architecture in the distal radius using magnetic resonance imaging in subjects with fractures of the proximal femur. *Magnetic Resonance Science Center and Osteoporosis and Arthritis Research Group. Osteoporos Int* 1999; 10(3):231-239.
- (64) Majumdar S, Link T, Augat P, Lin J, Newitt D, Lane N, Genant H. Trabecular bone architecture in the distal radius using MR imaging in subjects with fractures of the proximal femur. *Osteoporos Int* 1999; 10:231-239.



- (65) Majumdar S, Newitt D, Jergas M, Gies A, Chiu E, Osman D, Keltner J, Keyak J, Genant H. Evaluation of technical factors affecting the quantification of trabecular bone structure using magnetic resonance imaging. *Bone* 1995; 17:417-430.
- (66) Majumdar S, Newitt D, Mathur A, Osman D, Gies A, Chiu E, Lotz J, Kinney J, Genant H. Magnetic resonance imaging of trabecular bone structure in the distal radius: relationship with X-ray tomographic microscopy and biomechanics. *Osteoporos Int* 1996; 6(5):376-385.
- (67) Millard J, Augat P, Link TM, Kothari M, Newitt DC, Genant HK, Majumdar S. Power spectral analysis of vertebral trabecular bone structure from radiographs: orientation dependence and correlation with bone mineral density and mechanical properties. *Calcif Tissue Int* 1998; 63(6):482-489.
- (68) Miyakoshi N. Effects of parathyroid hormone on cancellous bone mass and structure in osteoporosis. *Curr Pharm Des* 2004; 10(21):2615-2627.
- (69) Muller R, Hahn M, Vogel M, Delling G, Ruegsegger P. Morphometric analysis of noninvasively assessed bone biopsies: comparison of high-resolution computed tomography and histologic sections. *Bone* 1996; 18(3):215-220.
- (70) Muller R, Hildebrand T, Ruegsegger P. Non-invasive bone biopsy: a new method to analyse and display the three-dimensional structure of trabecular bone. *Phys Med Biol* 1994; 39(1):145-164.
- (71) Nelson D, Feingold M, Mascha E, Kleerekoper M. Comparison of single-photon and dual-energy x-ray absorptiometry of the radius. *Bone Miner* 1992; 18(1):77-83.
- (72) Nelson H, Humphrey L, Nygren P, Teutsch S, Allan J. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002; 288:872-881.
- (73) Obrant KJ, Bengner U, Johnell O, Nilsson BE, Sernbo I. Increasing age-adjusted risk of fragility fractures: a sign of increasing osteoporosis in successive generations? *Calcif Tissue Int* 1989; 44(3):157-167.
- (74) Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, Ott SM, Recker RR. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res* 1987; 2(6):595-610.
- (75) Parfitt M. Bone Histomorphometry: Standardization of nomenclature, symbols and units. Summary of a proposed system. *Bone and Mineral* 1988; 4:1-5.
- (76) Pietschmann P, Peterlik M. [Pathophysiology and therapy of osteoporosis]. *Radiologe* 1999; 39(3):228-234.
- (77) Pocock NA, Sambrook PN, Nguyen T, Kelly P, Freund J, Eisman JA. Assessment of spinal and femoral bone density by dual X-ray absorptiometry: comparison of lunar and hologic instruments. *J Bone Miner Res* 1992; 7(9):1081-1084.

- (78) Pollähne W MH. Epidemiologie, Diagnostik und klinisches Bild der Osteoporose. 2001. Bundesgesundheitsblatt.
- (79) Ravn P, Alexandersen P, Mollgaard A. Bone densitometry: a new, highly responsive region of interest in the distal forearm to monitor the effect of osteoporosis treatment. *Osteoporos Int* 1999; 9(4):277-283.
- (80) Riggs B, Hodgson W, O'Fallon M. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322:802-809.
- (81) Rizzoli R, Slosman D, Bonjour JP. The role of dual energy X-ray absorptiometry of lumbar spine and proximal femur in the diagnosis and follow-up of osteoporosis. *Am J Med* 1995; 98(2A):33S-36S.
- (82) Ruegsegger P. The Use of Peripheral Qct in the Evaluation of Bone Remodeling. *Endocrinologist* 1994; 4(3):167-176.
- (83) Ruegsegger P, Koller B, Muller R. A microtomographic system for the nondestructive evaluation of bone architecture. *Calcif Tissue Int* 1996; 58(1):24-29.
- (84) Schulz G, Manns M. Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Osteoporose. In Schild, H H , M Heller: Osteoporose Thieme, Stuttgart 1992;27-51.
- (85) Thurn P BELK-JTM. Einführung in die radiologische Diagnostik. 10 ed. Stuttgart: 1998.
- (86) Vesterby A, Mosekilde L, Gundersen HJ, Melsen F, Mosekilde L, Holme K, Sorensen S. Biologically meaningful determinants of the in vitro strength of lumbar vertebrae. *Bone* 1991; 12(3):219-224.
- (87) Vogel M, Dellling G, Hahn M. Durchtrennte Trabekel führen zum Knochenmassenverlust. *Pathologische Anatomie der Osteoporose. Forsch Praxis* 1990; 9:4-5.
- (88) Warming L, Hassager C, Christiansen C. Changes in bone mineral density with age in men and women: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 2002; 13(2):105-112.
- (89) Wehrli F, Gomberg B, Saha P, Song H, Hwang S, Snyder P. Digital topological analysis of in vivo magnetic resonance microimages of trabecular bone reveals structural implications of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001; 16:1520-1531.
- (90) Wehrli F, Hwang S, Ma J, Song H, Ford J, Haddad J. Cancellous bone volume and structure in the forearm: Noninvasive assessment with MR microimaging and image processing. *Radiology* 1998; 206:347-357.

## 8.2. Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b> Prävalenz der Osteoporose. Bei den Männern erfolgt der Anstieg später, aber steiler. ....	8
<b>Abb. 2:</b> Mikroarchitektur und Trabekelanordnung des Knochens (Elektronenmikroskop).....	10
<b>Abb. 3:</b> pertrochantäre Femurfraktur (konventionelles Röntgen) .....	11
<b>Abb. 4:</b> MRT - Axiale Darstellung des distalen Radius: GE-Sequenz.....	19
<b>Abb. 5:</b> konventionelles Röntgen (lateraler Strahlengang) BWK 11 – LWK 5 .....	23
<b>Abb. 6:</b> Philips Gyroscan NT Intera mit Handgelenksspule und Präparat des distalen Radius ....	24
<b>Abb. 7:</b> MRT distaler Radius: GE Sequenz (axial) .....	24
<b>Abb. 8:</b> MRT distaler Radius: SE-Sequenz (axial).....	25
<b>Abb. 9:</b> MRT Kalkaneus GE-Sequenz (sagittal) .....	25
<b>Abb. 10:</b> MRT Kalkaneus SE-Sequenz (sagittal).....	25
<b>Abb. 11:</b> ROI-Platzierung im distalen Radius (axial).....	27
<b>Abb. 12:</b> ROI-Platzierung im Kalkaneus (sagittal).....	28
<b>Abb. 13:</b> Schematische Darstellung der histomorphometrischen Parameter app. Tr.Sp und app. Tr.Th. App. BV/TV ergibt sich aus Knochenvolumen (schwarz) dividiert durch das gesamte Volumen (schwarz und weiß). App. Tb.N berechnet sich aus den Knochen-/Knochenmarksgrenzen dividiert durch zwei, dividiert durch das gesamte Volumen. Analog hierzu wurden die morphologischen Texturparameter in den radiologischen Aufnahmen definiert. ....	28

## 8.3. Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1:</b> Risikofaktoren für sekundäre Osteoporose	9
<b>Tab. 2:</b> Klassifikation der Osteoporose entsprechend der BMD (für postmenopausale weiße Frauen)	13
<b>Tab. 3:</b> Mittelwerte und Standardabweichungen der berechneten Parameter (MRT, Mikro-CT)	31
<b>Tab. 4:</b> Korrelationen MRT SE/GE vs. Mikro-CT (distaler Radius)	32
<b>Tab. 5:</b> Korrelationen MRT SE vs. GE (Radius, Calcaneus)	33
<b>Tab. 6:</b> ROC-Analyse (Radius, Calcaneus)	35

## 8.4. Abkürzungen

2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
$\mu$ CT	Mikro-Computertomographie
$\mu$ Sv	Mikro-Sievert, Einheit Röntgenstrahlung
Abb.	Abbildung
app.	apparent, scheinbar, Parameter, die mit Methoden gemessen wurden, mit denen der reale Wert nicht exakt wiedergegeben werden kann
$A_z$ -Wert	Fläche unter der Kurve in der ROC-Analyse
BMD	bone mineral density, Knochenmineraldichte
BUA	Breitband Ultraschall Abschwächung in dB/MHZ
BV/TV	bone volume / tissue volume, bone fraction, Knochenvolumenfraktion
CT	Computertomographie
dist.	distal
DXA/DEXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
ES-CT	Einschicht-Spiral-Computertomographie
FOV	Field of view
HR-CT	hochauflösende Computertomographie
HR-MRT	hochauflösende Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MS-CT	Mehrschicht-Spiral-Computertomographie
prox.	proximal
Px	Pixel

QCT	quantitative Computertomographie
QUS	quantitativer Ultraschall
ROC-Analyse	receiver-operating-characteristics-analysis
ROI	Region of Interest
SFI	Spinal Fracture Index nach Genant
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis
SOS	Speed of Sound
Tab.	Tabelle
Threshold	Grenzwert
Tr.N	trabecular number, trabekuläre Anzahl
Tr.Sp	trabecular separation, trabekulärer Abstand
Tr.Th	trabecular thickness, trabekuläre Dicke
vs.	versus, gegen
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## **8.5. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt vor allem Herrn Prof. Dr. med. Thomas M. Link, der als Betreuer dieser Dissertation jederzeit mit fachlichem Rat, Ideen und Anregungen zur Stelle war. Nicht nur in fachlicher, sondern auch in menschlicher Hinsicht schuf er eine angenehme Atmosphäre, die seinesgleichen sucht. Besonderer Dank gilt auch seinen Mühen, mir den Aufenthalt und die Vervollständigung der Arbeit in San Francisco/USA zu ermöglichen.

Desweiteren möchte ich Herrn Dr. med. Jan S. Bauer danken. Sowohl bezüglich technischer als auch fachlicher Fragen empfing er mich jederzeit mit Rat und Tat und half mir bei komplizierten Situationen und Fragestellungen.

Weiterhin gilt mein Dank dem Institut für Diagnostische Radiologie der Technischen Universität München. Allen voran Herrn Prof. Dr. med. E. J. Rummeny, der es mir ermöglichte, sämtliche Einrichtungen des Instituts zu meinen Forschungszwecken zu nutzen. Dazu gebührt auch sämtlichen Mitarbeitern des Instituts, wie den medizinisch technischen Assistentinnen des MRT im Kirchenhof und Herrn Markus Settles, mein Dank.

Danke auch dem anatomischen Institut der Ludwigs-Maximilians-Universität München, vor allem PD Dr. med. Felix Eckstein mit seiner Forschungsgruppe, für die Bereitstellung der Radius- und Kalkaneuspräparate.

Zu guter Letzt nicht zu vergessen ein „Dankeschön“ an meine Familie, das heißt meinen Eltern, Dr. Albrecht und Ilse-Dore Roß, an meine Freundin Petra mit meinem Sohn Maurits und an Julia Dörken.