

Technische Universität München
Fakultät für Medizin

Vergleich von DXA und opportunistischer spinaler QCT im Hinblick auf die Vorhersage inzidenteller Wirbelkörperfrakturen

Alina Jacob

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

Vorsitz: Prof. Kathrin Schumann, Ph.D.

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Jan St. Kirschke
2. Priv.-Doz. Dr. Markus Loibl

Die Dissertation wurde am 17.03.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.07.2023 angenommen.

Inhalt

1	Einleitung.....	4
2	Zielsetzung.....	6
3	Material und Methoden	7
3.1	Auswahl des Dataset	7
3.2	Dual energy X-ray Absorptiometry.....	9
3.3	Schnittbildgebung.....	10
3.3.1	Computertomographen	10
3.3.2	Aufnahmeparameter	10
3.3.3	Kalibrationsphantome.....	10
3.4	Bildanalyse	10
3.4.1	Frakturklassifikation.....	11
3.4.2	Opportunistische QCT Messung	11
3.5	Kalibrierung.....	12
3.6	Statistische Analyse	14
4	Ergebnisse	16
5	Diskussion.....	19
5.1	Limitationen	20
6	Zusammenfassung und Ausblick.....	22
7	Literaturverzeichnis.....	23

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACR	American College of Radiology
AI	Artifizielle Intelligenz
BMD	Bone Mineral Density
BMD _{DXA}	Knochendichte erhoben durch Messung mittels Dual-X-Ray-Absorptiometrie
BMD _{QCT}	Knochendichte erhoben durch Messung mittels opportunistischer, quantitativer Computertomographie
DMP	Disease-Management-Programm
DXA	Dual-X-Ray-Absorptiometrie
HR	Hazard ratio
KD	Knochendichte
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel

kVp	Kilovolt Peak
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
p-Wert	Wahrscheinlichkeit der Signifikanz
PACS	Picture Archiving and Communication System
QCT	Quantitative Computertomographie
ROI	Region of Interest
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
Tab.	Tabelle
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

Osteoporose ist eine chronische Erkrankung des passiven Bewegungsapparates gekennzeichnet durch die Abnahme der Knochendichte bei pathologischer Mikroarchitektur (Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis 1993; Bartl und Bartl 2010). Resultierende Frakturanfälligkeit erhöht Morbidität und Mortalität im Alter wesentlich mit erheblichen Auswirkungen für Patient und Gesellschaft (Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group 1994; Häussler et al. 2007). Bei einem Lebenszeitrisiko von 15% und einer Inzidenz von über 3 Mio. osteoporotischer Frakturen werden die Krankheitskosten in Deutschland auf etwa fünf Milliarden Euro geschätzt (Hernlund et al. 2013); (Götte und Dittmar 2001).

Im Jahr 2020 erfolgte die Verabschiedung eines Disease-Management-Programmes (DMP) auch für Osteoporose. Ziel ist die Etablierung eines evidenzbasierten, strukturierten Behandlungsprogrammes (Deutscher Ärzteverlag GmbH und Ärzteblatt 2020). Um entsprechende DMP Aufnahmekriterien zu definieren, präventive Maßnahmen zu ermöglichen und Frakturen zu verhindern, ist eine adäquate Erfassung des Krankheitsbildes mit zuverlässiger Knochendichtemessung erforderlich.

Als Screeningverfahren für Osteoporose gilt die area Dual X-ray-Absorptiometry (aDXA) der Knochenflächendichte von Hüfte und LWS als Goldstandard (Watts 2004). Weitere mögliche Messorte sind Radius und Calcaneus (Yates et al. 1995). Mit der Einheit g/cm^2 wird die Masse kalziumhaltiger Kristalle pro Fläche bestimmt. Die WHO definiert Osteoporose als T-Score $\leq -2,5$ SD und Osteopenie als T-Score $-2,5 \leq -1$ (Dobbs MB, Buckwalter J, Saltzman C. Iowa Orthop J. 1999).

Limitationen dieser zweidimensionalen Form der Diagnostik sind belegt. Bekanntes Defizit ist insbesondere eine hohe Anzahl an falsch-negativen Ergebnissen. Pickardt et al zeigten, dass von 119 Patienten mit osteoporotischer WK-Fraktur über die Hälfte der Patienten (52,1%) nicht-osteoporotische T-Scores entsprechend DXA-Messung aufwiesen (Pickhardt et al. 2013). Mit diesen Ergebnissen bestätigten sie die von Schuit

et al. in der Rotterdam Studie aufgezeigten Schwächen der DXA Messung (Schuit et al. 2004).

Alternativ steht die Quantitative Computertomographie (QCT) als dreidimensionales Messverfahren zur Verfügung. Sie ermöglicht die Bestimmung der volumetrischen, physikalischen Dichte (vBMD) in der Einheit (g/cm^3). Die computertomographisch erhobenen Schwächungswerte werden nach erfolgter Kalibration mit Hilfe eines Festkörperreferenzsystems in echte Dichtewerte umgerechnet (Reiser et al. 1985); (Link 2012).

Großer Benefit dieser Methode ist, dass bereits vorhandene, „normale“ CT-Daten opportunistisch ausgewertet werden können. Zusätzliche apparative Diagnostik ist für eine opportunistische QCT nicht notwendig. Falls der Scan ohne Phantom erfolgt ist, kann sekundär eine asynchrone Kalibration oder eine phantomlose Kalibration erfolgen. So können Kosten und Aufwand einer ergänzenden DXA Messung eingespart und zusätzliche Strahlenexposition des Patienten vermieden werden.

Evidenz zur Vergleichbarkeit und überwiegend höheren Präzision BMD_{QCT} gegenüber BMD_{DXA} liegt vor (Gruber et al. 2013); Alacreu et al. 2017). Bezüglich des reinen Osteoporose Screenings wird die Überlegenheit der QCT fortlaufend beobachtet (Lim et al. 2019) .

Auch die bessere Fähigkeit zur Frakturvorhersage basierend auf BMD_{QCT} erhoben am Femur verglichen mit BMD_{DXA} wurde von Lim et al bestätigt (Lim et al. 2019). Zur Vorhersagefähigkeit osteoporotischer Frakturen BMD_{QCT} erhoben im Bereich der Wirbelsäule ist noch keine Evidenz vorhanden.

2 Zielsetzung

Motivation ist die Etablierung der opportunistischen QCT zu bestärken, sodass bei vorliegendem CT auf redundante Diagnostik mittels DXA verzichtet und Kosten, Aufwand und Strahlenexposition reduziert werden können.

Wir möchten bereits vorhandene Evidenz zur Gleichwertigkeit und Überlegenheit der spinalen (opportunistischen) QCT um die Vorhersagefähigkeit hinsichtlich osteoporotischer Frakturen ergänzen.

Zielsetzung dieser Arbeit ist der Vergleich von opportunistischer, spinaler QCT mit dem Goldstandard DXA im Hinblick auf die Vorhersage inzidenteller Frakturen.

3 Material und Methoden

3.1 Auswahl des Datenset

Eingeschlossen wurden Patienten mit vorhandener DXA Messung und CT Scan innerhalb von 12 Monaten bei vorhandenem Follow-Up nach mindestens 12 Monaten oder einer inzidentellen Fraktur innerhalb des Follow-Up Zeitraumes. Nur Patienten mit DXA Messungen der LWS wurden eingeschlossen.

Alle verwendeten CT Scans wurden aufgrund anderweitiger klinischer Fragestellung angeordnet. Analysiert wurden Ganzkörper, thorakale und abdominale CT Scans ohne und mit Kontrastmittelgabe in portalvenöser oder arterieller Phase.

Voraussetzung zur QCT Eignung ist vollständige Abbildung von mindestens einem messbaren lumbalen Wirbelkörper der LWK 1, 2, 3 oder 4. Zur QCT ungeeignet erachtet wurden Wirbelkörper mit einliegendem oder angrenzendem Artefakt verursachendem Implantationsmaterial. Dazu zählen Zement, jegliches Osteosynthesematerial einschließlich angrenzender Interponate. CT Scans anderer Röhrenspannung, von niedriger Qualität und fehlender Möglichkeit zur Kalibrierung wurden exkludiert.

Nach Festlegen eines Mindestalters von 50 Jahren zum Zeitpunkt der DXA Messung wurde das Kollektiv von 323 auf 288 reduziert.

Als zusätzliche Ausschlusskriterien wurden nicht osteoporotische pathologische Knochenveränderung und Normabweichungen im Bereich der Wirbelsäule definiert. Bei Vorliegen von Neoplasie und Osteolyse bei ossärer Metastasierung oder hämatologischen Erkrankungen wurde auf eine Messung verzichtet (Abb. 2).

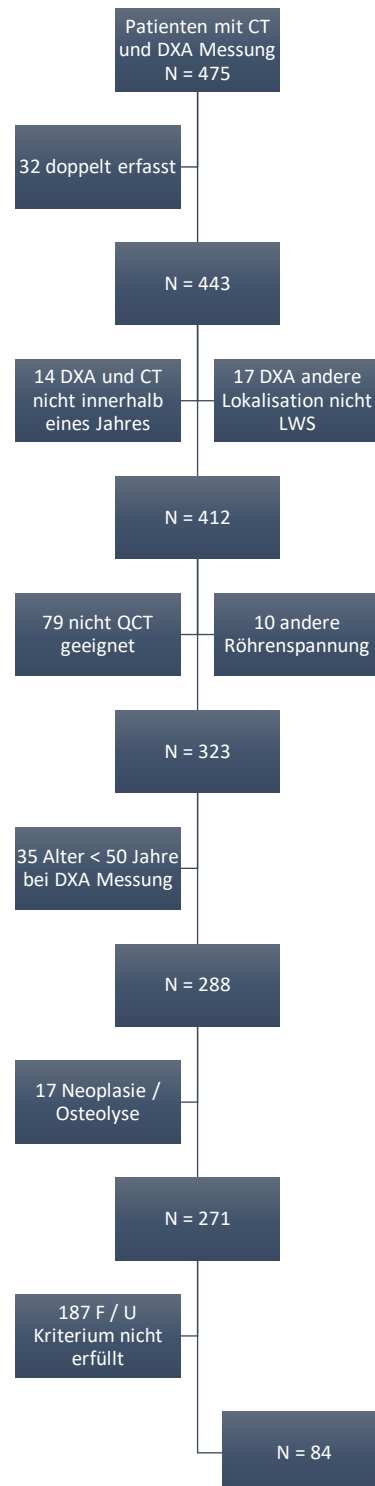


Abbildung 1: Patientenkollektiv

F/U Kriterium war ein vorhandenes CT nach mindestens 12 Monaten oder früher, im Falle einer inzidentellen Fraktur. Bei 187 Patienten war kein entsprechendes Follow Up CT verfügbar. Nach Anwendung der F/U Kriterien resultiert ein Kollektiv von 84 Patienten (Abb. 1).

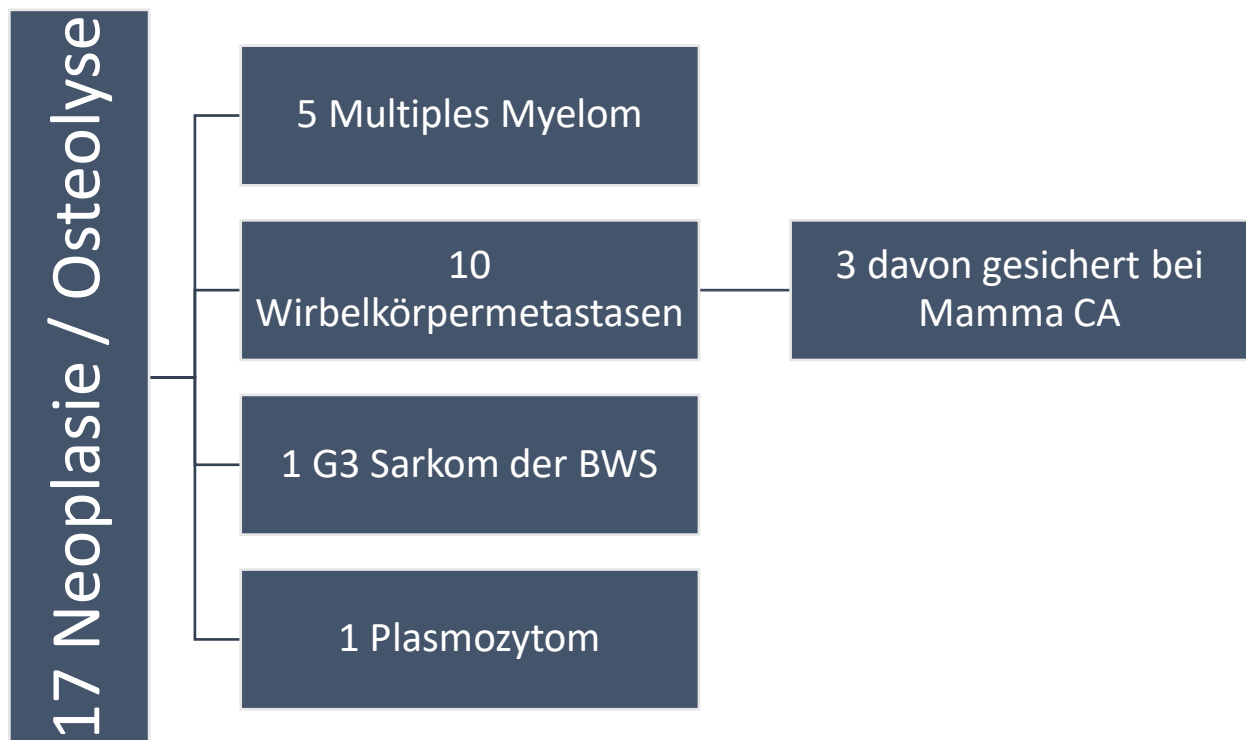


Abbildung 2: Patientenkollektiv

3.2 Dual energy X-ray Absorptiometry

Die Knochenflächendichte in g/cm^2 wurde an Femur und lumbaler Wirbelsäule LWK 1-4 vermessen. Verwendet wurde das Gerät GE Lunar Prodigy von GE HealthCare (GE Lunar Corporation, Madison, WI). Als DXA Gerät der dritten Generation basiert es auf engwinkliger Fan-Beam-Technologie (Prodigy). Der verbaute LYSO-Kristalldetektor sichert hohe Bildauflösung bei kurzen Untersuchungszeiten (Bazzocchi et al. 2016).

Gemäß der WHO Definition gelten die Limite für Osteoporose $T \leq -2.5$ SD und Osteopenie $-2.5 \leq T \leq -1$ SD.

3.3 Schnittbildgebung

3.3.1 Computertomographen

Alle eingeschlossenen Scans entstanden im Rahmen der klinischen Routine aufgrund anderer Indikationen in Computertomographen der Universitätsklinik München Rechts der Isar. Es handelt sich um die Modelle Philips Brilliance 64, Philips Brilliance iCT 256, Philips Medical Care, Siemens SOMATOM Definition AS+, Siemens SOMATOM Definition AS und Siemens Sensation Cardiac 64, Siemens Healthineers.

Teilweise erfolgte die intravenöse und/oder perorale Applikation von Kontrastmittel (KM). In diesem Fall erhielten die Patienten ca. 2h vor der Untersuchung 2 Liter orales KM Barilux Scan, Sanochemia Diagnostics sowie bei intravenöser KM Gabe 140ml Imeron 400, Bracco während der Untersuchung.

3.3.2 Aufnahmeparameter

Die computertomographischen Untersuchungen wurden bei 120 kVp und Schichtdicke 0,9 – 1mm durchgeführt. Sagittale Rekonstruktionen mit einer Schichtdicke von 2mm wurden angefertigt, um eine zuverlässige Frakturdiagnostik gemäß den Ergebnissen von Bauer et al zu sichern (Bauer et al. 2006).

3.3.3 Kalibrationsphantome

Als Festkörperreferenzen dienten die Kalibrationsphantome Mindways Osteoporosis Phantom (Mindways, San Francisco, California) und das biphasische Osteo Phantom (Siemens Healthineers, Forchheim, Germany).

3.4 Bildanalyse

Es erfolgte die Evaluation des Frakturstatus vollständig abgebildeter LWK 1 bis 4 in der Baseline und der Follow-Up CT sowie die manuelle BMD Messung als BMD_{QCT} mit Hilfe phantombasierter, asynchroner Kalibration.

3.4.1 Frakturklassifikation

Die Klassifikation der Frakturen erfolgte entsprechend der semi-quantitativen Methode nach Genant et al. in sagittaler Rekonstruktion (Genant et al. 1993).

Neu aufgetretene chirurgische Komplikationen und inzidentelle Wirbelkörperfrakturen in der Follow-Up Bildgebung wurden dokumentiert. Als inzidentelle Frakturen werden positiver Frakturstatus in der Follow-Up CT bei negativem Frakturstatus in der Baseline CT gewertet.

Bei positivem Frakturstatus in der Baseline CT wurde das Frakturalter und der Aktivitätsstatus evaluiert. Bei gesicherter Inaktivität vollständig konsolidierter, alter Frakturen im Baseline CT wird Frakturprogredienz um mehr als ein Grad gemäß der gewählten Methode nach Genant als inzidentelle Fraktur gewertet.

Bei positivem Frakturstatus in der Baseline CT mit frischer Komponente wurde Frakturprogredienz dokumentiert jedoch nicht als inzidentell gewertet. Somit wurden erwartete Nachsinterungen bereits im Baseline CT diagnostizierter osteoporotischer Frakturen nicht als inzidentelle Frakturen verwechselt (Löffler et al. 2019). Zur Differenzierung frischer und alter Frakturen ist das Vorhandensein und die Befundung eines MRTs notwendig. Ein vorhandenes Marködem, erkennbar in der STIR Sequenz, kennzeichnet frische Frakturen und Aktivität bei Sinterungen.

3.4.2 Opportunistische QCT Messung

Zur Messung der volumetrischen Knochendichte der Wirbelkörper wurden CT-Aufnahmen in sagittaler Rekonstruktion im Bildspeichersystem PACS verwendet.

Zirkuläre ROIs ("region(s) of interest") wurden manuell im spongiösem Wirbelkörperanteil gesetzt. Belegt ist, dass verschiedene Formen und Lokalisationen vergleichbare Ergebnisse liefern solange trabekulärer Knochen gemessen wird (Steiger et al. 1990).

Bei gezielter Platzierung der ROIs mittig zwischen Grund- und Deckplatte in vertikaler Ausrichtung wurde der Einschluss von Kortikalis vermieden. In sagittaler Ausrichtung erfolgte die Lokalisation im mittleren bis ventralen Drittel der geeigneten Wirbelkörper. Der ROI Durchmesser betrug 40 – 60 % der Wirbelkörperhöhe, sodass ein Mindestabstand von 2mm zur Kortikalis in allen Dimensionen eingehalten werden konnte.

Das Dichteäquivalent der gewählten Region of Interest wurde auf der Hounsfield-Skala in der Einheit HU (Hounsfield Units) dokumentiert. Der zur Berechnung der Gesamt BMD_{QCT} eines Patienten verwendete Schwächungswert ergab sich aus dem Mittelwert aller gemessenen HU Werte der ROIs der erfassten Wirbelkörper eines Patienten.

Die zur Kalibration notwendige Messung der Referenzphantome erfolgte in axialer Ansicht. ROIs wurden manuell entsprechend der Herstellerrichtlinie in den vorhergesehenen Referenzfeldern der Phantome gesetzt.

3.5 Kalibrierung

Zur Umrechnung der gemessenen Schwächungswerte mit der Einheit Hounsfield Units (HU) in absolute Dichtewerte (mg/ml) wurde das Rechenverfahren der linearen Regression angewendet, bei asynchroner Kalibrierung.

Kalibrierung ist phantomgestützt «Phantombased» oder ohne Phantom «Phantomless» möglich.

Zugrunde liegt das Abtasten einer Referenz mit bekannter Dichte durch die verwendeten CT Scanner. Ursprünglich wurde Wasser oder wässrige Lösung zur Normierung verwendet. Aufgrund hoher Störanfälligkeit bei Bildung von Gasblasen oder Verunreinigung haben sich zur Ermittlung der Knochendichte Festkörperphantome auf der Basis von Polyethylen als Referenz durchgesetzt (Reiser et al. 1985).

Bei der Kalibrierung ohne Phantom wird Muskel- oder Fettgewebe des Patienten genutzt. Es werden gut anwendbare Ergebnisse erzielt. Eine höhere Präzision gewährleistet die phantomgestützte Kalibrierung (Kaesmacher et al. 2017a); (Lee et al. 2017).

Phantomgestützte Kalibrierung ist synchron oder asynchron möglich. Beide Methoden liefern gute Ergebnisse. Synchroner Kalibrierung weist eine dezente Überlegenheit hinsichtlich Genauigkeit und Prädiktionsvermögen auf, wohingegen asynchrone Kalibrierung den Vorteil erleichterter, erweiterter Anwendbarkeit bietet (Kaesmacher et al. 2017b; Brown et al. 2017).

Synchrone Kalibrierung setzt das Vorhandensein eines, meist unter dem Patienten platzierten, Kalibrierungsphantom in dem zu untersuchenden CT voraus. Nach gleichzeitigem Abtasten der Festkörperreferenz mit bekannter Dichte und der Struktur unbekannter Dichte kann eine lineare Gleichung zur Umrechnung von HU in mg/ml für den entsprechenden CT Scan ermittelt werden.

Im Falle der asynchronen Kalibrierung ist der Scan des Patienten und der des Phantoms zu verschiedenen Zeitpunkten bei standardisierter Einstellung möglich. Die Ermittlung der Umrechnungsformel erfolgt über den gebildeten Mittelwert der Phantommessungen mehrerer Scans bei normierter Einstellung des zu kalibrierenden Gerätes. Diese kann für alle CT Scans, die bei entsprechender Einstellung erfolgt sind, angewandt werden. Asynchrone Kalibrierung ermöglicht hierdurch die phantombasierte, retrospektive Ermittlung der BMD_{QCT} in Scans ohne Phantom. Es resultiert eine erhebliche Erweiterung des Kollektivs, auf welches opportunistische QCT anwendbar ist. Diese Form der Kalibrierung wurde gewählt.

Zur Kalibration der Modelle Philips Brilliance 64, iCT 256 und Siemens Somatom Definition AS+ diente das Mindways Osteoporosis Phantom (Mindways, San Francisco, California).

Bei den Modellen Siemens Somatom Definition AS and Sensation Cardiac 64 erfolgte die Kalibration mittels biphasischer Festkörperreferenz Osteo Phantom (Siemens Healthineers, Forchheim, Germany). Eine Übersicht der verwendeten Regressionsgleichungen zeigt Abbildung 1.

Tabelle 1. Regressionsgleichungen

CT Gerät	Kalibrationsphantom	Umrechnungsformel BMD in mg/cm ³	Patientenanzahl (davon weiblich)
Philips Brilliance	QRM BDC/3	$BMD = 0.778 \times HU - 4.693$	18 (14)
Philips iCT 256	QRM Abdomen Phantom	$BMD = 0.855 \times HU + 1.172$	20 (13)
Siemens Somatom Definition AS +	QRM Abdomen Phantom	$BMD = 1.011 \times HU - 3.385$	4 (4)
Siemens Somatom Definition AS	Siemens Osteo	$BMD = 0.985 \times HU + 15.516$	28 (24)
Siemens Somatom Sensation Cardiac	Siemens Osteo	$BMD = 0.971 \times HU + 13.249$	14 (12)

Gemäß der Richtlinien des American College of Radiology wurde Osteoporose bei $BMD < 80 \text{ mg/cm}^3$ und Osteopenie bei $80 \leq BMD \leq 120 \text{ mg/cm}^3$ diagnostiziert (American College of Radiology 2018).

3.6 Statistische Analyse

Verwendet wurden die Programme Excel und SPSS Statistics 25 (IBM) bei α -Signifikanzlevel $p < 0.05$.

Verglichen wurden BMD_{DXA} und retrospektiv erhobene BMD_{QCT} hinsichtlich der Assoziation inzidenteller Frakturen bei Normalverteilung der Daten mittels T-Test.

Das Frakturrisiko HR und 95% KI abhängig von BMD_{QCT} und T-Wert erhoben durch DXA Messung wurde mittels Cox-Regressionen berechnet. Dies erfolgte mit und ohne Bonferroni-Korrektur für Alter, Geschlecht und vorbestehende Frakturen. Das HR wurde basierend auf dem Vergleich SD Abnahme der BMD_{QCT} mit SD Abnahme des T-Wertes

ermittelt. Die frakturfreie Zeit wurde nach Diagnosestellung von Osteoporose oder Osteopenie mittels BMD_{DXA} und BMD_{QCT} anhand von Kaplan Meier Kurven verglichen.

Das Prädiktionsvermögen der opportunistischen QCT im Vergleich zur DXA wird im Hinblick auf inzidentelle Frakturen sowie chirurgische Komplikationen mittels Receiver-Operator-Characteristics (ROC) Analyse herausgearbeitet (Löffler et al. 2019).

4 Ergebnisse

Das finale Studienkollektiv bestand aus 84 Patienten. Abbildung 3 gibt einen Überblick über die Indikationen des Ausgangs-CTs.

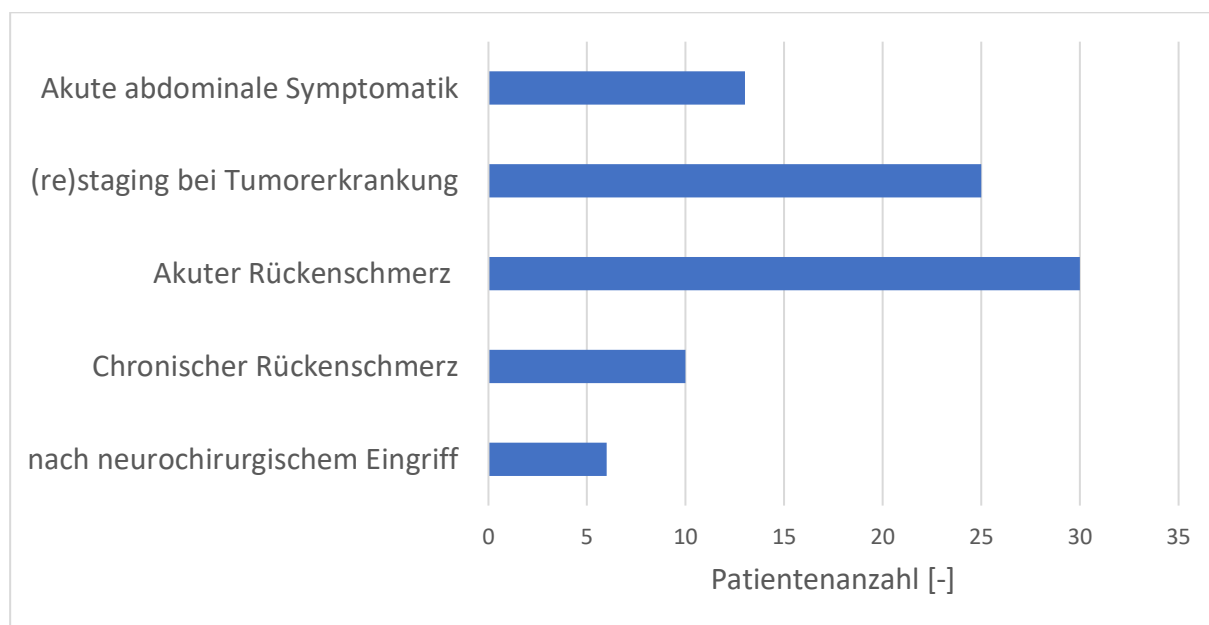


Abbildung 3: Patientenkollektiv aufgeteilt nach Indikationen des Ausgangs-CTs

Im Follow-Up erlitten 16 von 84 Patienten eine inzidentelle Wirbelkörperfraktur. Die Patienten mit inzidenteller Wirbelkörperfraktur zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede betreffend die Geschlechterverteilung, ersichtlich in Tabelle 2. Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede betreffend Alter und BMD_{QCT} . Bei Patienten mit inzidenteller Fraktur fielen ein höheres Durchschnittsalter von 73.9 ± 7.4 Jahren auf im Vergleich zu den Patienten ohne Fraktur 67.7 ± 8.6 Jahren ($p=0.01$). Bei Patienten mit Fraktur wurden niedrigere BMD_{QCT} Werte $56.7 \pm 31.6 \text{ mg/cm}^3$ verglichen mit Patienten ohne inzidentelle Fraktur mit $BMD_{QCT} 93.3 \pm 41.7 \text{ mg/cm}^3$ ($p=0.001$) manuell gemessen.

Tabelle 1. Basischarakteristika

		Keine inzidentelle Wirbelkörper- fraktur	Inzidentelle Wirbelkörper- fraktur	Keine vs. Inzidentelle Wirbelkörper- fraktur	Gesamt
Weibliches Geschlecht, n (%)		54 (79%)	13 (81%)	n.s.	67 (80)
Alter bei DXA, mean (SD)		67.7 (8.6)	73.9 (7.4)	P = 0.01	68.9 (8.7)
DXA T-score, mean (SD)		-1.6 (1.7)	-2.2 (1.8)	n.s.	-1.7 (1.7)
BMD _{QCT} , mean (SD)		93.3 (41.7)	56.7 (31.6)	p = 0.001	86.3 (42.4)
Knochendichte gemäss QCT, n (%)	Normal	15 (22%)	1 (6%)	n.s.	16 (19%)
	Osteopenie	25 (37%)	2 (13%)	n.s.	27 (32%)
	Osteoporose	28 (41%)	13 (81%)	p = 0.004	41 (49%)
Knochendichte gemäss DXA, n (%)	Normal	22 (32%)	2 (12%)	n.s.	24 (29%)
	Osteopenie	24 (35%)	7 (44%)	n.s.	31 (37%)
	Osteoporose	22 (33%)	7 (44%)	n.s.	29 (34%)

Im Modell mit DXA T-Werten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen. auf. Bei 7 der 16 Patienten mit inzidenteller Wirbelkörperfraktur wurde mittels DXA Messung, gemäß Definition der WHO, Osteoporose diagnostiziert. Das entspricht 44%.

Entsprechend der Definition der ACR wurde zur Differenzierung zwischen Osteoporose, Osteopenie und normalem BMD_{QCT} die Grenzwerte BMD_{QCT} < 80 mg/cm³ und BMD_{QCT} < 120 mg/cm³ verwendet. Bei 13 dieser 16 Patienten wurde anhand der BMD_{QCT} Osteoporose diagnostiziert. Das entspricht 81%. Bei 15 der 16 Patientin mit inzidenteller Wirbelkörperfraktur im Follow up wurde mittels QCT Messung Osteopenie diagnostiziert, entsprechend 94%. Mit dem Grenzwert 80mg/cm³, konnten in diesem Patientenkollektiv mit einer Spezifität von 81% und Sensitivität von 59% inzidentelle

Frakturen vorhergesagt werden. Die von Pickhardt et al 2013 genutzten Grenzwerte von $100 \leq \text{BMD}$ ergeben in diesem Datenset eine Sensitivität von 88% bei einer Spezifität von 38%. Bei einem Grenzwert von $\text{BMD}_{\text{QCT}} 86 \text{ mg/cm}^3$ ergibt sich eine Sensitivität von 88% bei einer Spezifität von 53%.

ROC Analyse zeigt, dass sich zur Vorhersage inzidenteller Frakturen BMD_{QCT} Werte ($\text{AUC}=0.76$; CI, 0.64–0.89) besser als BMD_{DXA} Werte eignen (Abb. 4).

Setzt man einen T-Wertes von $< -2,5$ (WHO-Definition der Osteoporose) als Grenzwert ergibt sich eine Sensitivität von 63% bei einer Spezifität von 49%.

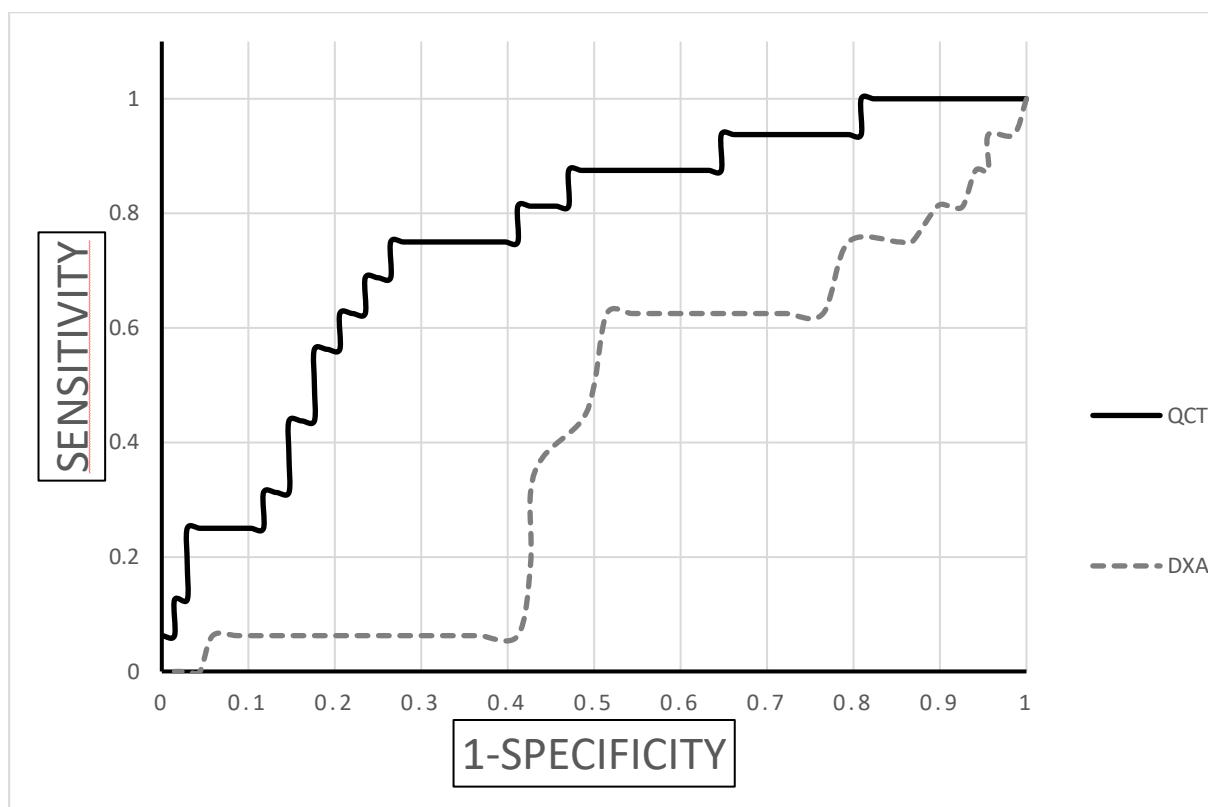


Abbildung 4: ROC-Kurve von QCT und DXA zur Vorhersage inzidenteller Frakturen

5 Diskussion

Die mittels opportunistischem QCT erhobenen BMD Werte unterscheiden sich zwischen Patienten mit und Patienten ohne inzidentelle Fraktur, sodass sie sich zur Frakturvorhersage eignen.

Die mittels DXA erhobenen T-Werte weisen eine schwache Assoziation mit dem Frakturrisiko auf. Die Frakturvorhersage basierend auf T-Werten ermittelt durch DXA Messung ist nicht empfehlenswert und der Osteodensitometrie mittels opportunistischer QCT unterlegen.

Evidenz zur Überlegenheit der QCT gegenüber DXA Messung bezüglich Präzision und Korrelation zu manifester Osteoporose liegt bereits vor (Gruber et al. 2013); Alacreu et al. 2017);(Lim et al. 2019), diese Arbeit bestätigt dies und weist eine gute Anwendbarkeit der QCT im Hinblick auf die Vorhersage inzidenteller Frakturen nach. Ein zusätzlicher DXA Scan könnte gemäß dieser Datenlage in vielen Fällen vermieden und somit Kosten und Aufwand eingespart werden.

Unsere Ergebnisse bestätigen dass Cut-off Werte zur Diagnostik von Osteoporose mittels QCT $BMD < 80 \text{ mg/cm}^3$ und Osteopenie bei $80 \leq BMD \leq 120 \text{ mg/cm}^3$ gemäß ACS Empfehlung geeignet sind (American College of Radiology 2018). In diesem Datenset zeigten sich ACS Grenzwerte als geeigneter als die von Pickhardt et al 2013 verwendeten Grenzwerte von $100 \leq BMD \leq 200 \text{ mg/cm}^3$. Darüber hinaus weisen unsere Ergebnisse daraufhin, dass eine Erhöhung des ACS Grenzwertes auf $BMD_{QCT} 86 \text{ mg/cm}^3$ empfehlenswert sein kann um die Sensitivität zu erhöhen bei geringer, vertretbarer Reduktion der Spezifität.

Ein nächster Schritt wäre die Umsetzung der Ergebnisse. Intelligente Automatisierung mittels Nutzung von AI ermöglicht die Anwendbarkeit der opportunistischen QCT in der klinischen Routine. Ziel ist die Entwicklung einer Segmentierungssoftware als digitale Assistenz zur Ergänzung und Unterstützung für Fachpersonal. Algorithmen, die lernen Wirbelkörper automatisch zu segmentieren, werden trainiert, verbessert und

reevaluiert. Dafür sind erhebliche Mengen an Bilddaten bei hohem Zeitaufwand für manuelle Korrektur und Prüfung notwendig. Enormes Verbesserungspotential bieten Wettbewerbe. In sog. Challenges lassen internationale Forschungsgruppen die von ihnen trainierten Algorithmen gegeneinander antreten. Erheblichen Beitrag lieferte die 2019 von der Forschungsgruppe Kirschke et al. der TU München als host durchgeführte VerSe Large Scale Vertebrae Segmentation Challenge mit dem zu diesem Zeitpunkt größten je veröffentlichten Spine Dataset (Sekuboyina et al. 2020).

Neben der reinen Segmentierung ist auch das automatisierte Erkennen von Frakturen, Angaben zu Prognosen hinsichtlich des Frakturrisikos und Hilfestellung zu OP-Planung durch KI Gegenstand aktueller Forschung (Anitha et al. 2019). Ein Algorithmus mit breiter Anwendbarkeit bei geringer Störanfälligkeit insbesondere im thorakolumbalen Bereich wurde von Valentinitich et al. trainiert und steht als webbasierte, marktfähige Software zur Verfügung (Valentinitich et al. 2019). Die Pipeline ermöglicht Osteoporosediagnostik und Prognosen zu Frakturrisiko und Hilfestellung zu OP-Planung.

Dagan et al. entwickelte einen CT-basierten predictor der sich auf drei Biomarker stützt (vertebral compression fractures (VCFs), simulated DXA T-scores and lumbar trabecular density) sowie Alter und Geschlecht. Dieser zeigte eine höhere Sensitivität und Spezifität im Vergleich mit FRAXnb(Dagan et al. 2020).

Die weitere Optimierung automatisierter Segmentierungstechniken ist notwendig, um eine breite Anwendbarkeit bei geringer Störanfälligkeit zu gewährleisten. Ziel ist nicht nur der Einsatz von Algorithmen basierend auf opportunistischer QCT zum Osteoporose Screening, sondern die Integration als fester Bestandteil in der klinischen Routine, um so das hohe KI-Potential im Bereich der medizinischen Bildanalyse voll auszuschöpfen.

5.1 Limitationen

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Datenerhebung ist eine Stichprobenverzerrung möglich. Das untersuchte Kollektiv besteht zu einem großen

Anteil an onkologischen und neurochirurgischen Patienten mit teils hohem Maß an Wirbelsäulendegeneration. Das kann die Validität der DXA Messung reduzieren. Problematisch kann beispielsweise, bei DXA Messungen der LWS, Aortensklerose sein, die überlagernd einen höheren Knochenflächendichtewert vortäuscht. Dies kann die Übertragbarkeit der Ergebnisse einschränken.

Weiterhin setzte die Auswahl der Patienten das Vorhandensein einer DXA Messung voraus. Auch aus diesem Grund ist eine Verzerrung durch Selektionsbias zu diskutieren. Die Anordnung einer DXA Messung lässt darauf schließen, dass der Verdacht auf eine Operation und folglich ausgeprägte degenerative Veränderungen der Wirbelsäule bestanden. Genau das wäre jedoch das Szenario, bei dem bislang ein DXA zusätzlich angefertigt wurde auf die angesichts der erhobenen Daten verzichtet werden kann.

Als möglicher Störfaktor ist Loss of Follow-Up zu nennen, wobei dieser sowohl nach DXA-Messung also auch bei erhobener opportunistischer QCT auftreten kann.

Die Spezifität ist nur eingeschränkt zu werten da das Follow Up zu kurz ist um klinisch vollständig relevant zu sein.

6 Zusammenfassung und Ausblick

BMD_{QCT} ermöglicht eine bessere Abschätzung des Frakturrisikos als mittels DXA Messung bestimmte T-Werte. Nur 56% der Patienten mit inzidenteller Wirbelkörperfraktur wurde mittels DXA Messung keine Osteoporose diagnostiziert .

Durch opportunistisches QCT, als sinnvolle Alternative zur DXA Messung, können Aufwand und Kosten weiterer Diagnostik eingespart und zusätzliche Strahlenexposition des Patienten vermieden werden.

Um eine bessere Generalisierbarkeit der Resultate zu gewährleisten bedarf sind weitere Studien mit breiterem Patientenkollektiv notwendig.

BMD_{QCT} Grenzwerte gemäß ACR (Osteoporose < 80 mg/dl Osteopenie ≤ 120 mg/dl) sind scannerunabhängig anwendbar. Durch asynchrone Kalibrierung können aufgrund anderer Indikationen durchgeführte CTs opportunistisch verwendet werden.

7 Literaturverzeichnis

- American College of Radiology (2018): American College of Radiology (2018) ACR–SPR–SSR practice parameter for the performance of musculoskeletal quantitative computed tomography (QCT). American College of Radiology. Online verfügbar unter <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/QCT.pdf?la=en>.
- Anitha, D.; Subburaj, Karupppasamy; Kopp, Felix K.; Mei, Kai; Foehr, Peter; Burgkart, Rainer et al. (2019): Effect of Statistically Iterative Image Reconstruction on Vertebral Bone Strength Prediction Using Bone Mineral Density and Finite Element Modeling: A Preliminary Study. In: *Journal of computer assisted tomography* 43 (1), S. 61–65. DOI: 10.1097/RCT.0000000000000788.
- Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group (1994). In: *World Health Organization technical report series* 843, S. 1–129.
- Bartl, Reiner; Bartl, Christoph (2010): Osteoporose. Prävention - Diagnostik - Therapie. 4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage.
- Bauer, J. S.; Müller, D.; Ambekar, A.; Dobritz, M.; Matsuura, M.; Eckstein, F. et al. (2006): Detection of osteoporotic vertebral fractures using multidetector CT. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 17 (4), S. 608–615. DOI: 10.1007/s00198-005-0023-8.
- Bazzocchi, Alberto; Ponti, Federico; Albisinni, Ugo; Battista, Giuseppe; Guglielmi, Giuseppe (2016): DXA: Technical aspects and application. In: *European journal of radiology* 85 (8), S. 1481–1492. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.04.004.
- Brown, J. K.; Timm, W.; Bodeen, G.; Chason, A.; Perry, M.; Vernacchia, F.; DeJournett, R. (2017): Asynchronously Calibrated Quantitative Bone Densitometry. In: *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry* 20 (2), S. 216–225. DOI: 10.1016/j.jocd.2015.11.001.
- Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis (1993). In: *The American Journal of Medicine* 94 (6), S. 646–650.
- Dagan, Noa; Elnkave, Eldad; Barda, Noam; Bregman-Amitai, Orna; Bar, Amir; Orlovsky, Mila et al. (2020): Automated opportunistic osteoporotic fracture risk assessment using computed tomography scans to aid in FRAX underutilization. In: *Nature medicine* 26 (1), S. 77–82. DOI: 10.1038/s41591-019-0720-z.
- Deutscher Ärzteverlag GmbH; Ärzteblatt, Redaktion Deutsches (2020): Disease-Management-Programm für Osteoporose verabschiedet. Online verfügbar unter <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/108705/Disease-Management-Programm-fuer-Osteoporose-verabschiedet>, zuletzt geprüft am 15.06.2020.
- Dobbs MB, Buckwalter J, Saltzman C. Iowa Orthop J. (1999): Osteoporosis: the increasing role of the orthopaedist., S. 43–52.
- Genant, H. K.; Wu, C. Y.; van Kuijk, C.; Nevitt, M. C. (1993): Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 8 (9), S. 1137–1148. DOI: 10.1002/jbmr.5650080915.
- Götte, S.; Dittmar, K. (2001): Epidemiologie und Kosten der Osteoporose. In: *Der Orthopade* 30 (7), S. 402–404. DOI: 10.1007/s001320170069.

Gruber, M.; Bauer, J. S.; Dobritz, M.; Beer, A. J.; Wolf, P.; Woertler, K. et al. (2013): Bone mineral density measurements of the proximal femur from routine contrast-enhanced MDCT data sets correlate with dual-energy X-ray absorptiometry. In: *European radiology* 23 (2), S. 505–512. DOI: 10.1007/s00330-012-2629-5.

Häussler, B.; Gothe, H.; Göl, D.; Glaeske, G.; Pientka, L.; Felsenberg, D. (2007): Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany--the BoneEVA Study. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 18 (1), S. 77–84. DOI: 10.1007/s00198-006-0206-y.

Hernlund, E.; Svedbom, A.; Ivergård, M.; Compston, J.; Cooper, C.; Stenmark, J. et al. (2013): Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). In: *Archives of osteoporosis* 8, S. 136. DOI: 10.1007/s11657-013-0136-1.

Kaesmacher, Johannes; Liebl, Hans; Baum, Thomas; Kirschke, Jan Stefan (2017a): Bone Mineral Density Estimations From Routine Multidetector Computed Tomography: A Comparative Study of Contrast and Calibration Effects. In: *Journal of computer assisted tomography* 41 (2), S. 217–223. DOI: 10.1097/RCT.0000000000000518.

Kaesmacher, Johannes; Liebl, Hans; Baum, Thomas; Kirschke, Jan Stefan (2017b): Bone Mineral Density Estimations From Routine Multidetector Computed Tomography: A Comparative Study of Contrast and Calibration Effects. In: *Journal of computer assisted tomography* 41 (2), S. 217–223. DOI: 10.1097/RCT.0000000000000518.

Lee, David C.; Hoffmann, Paul F.; Kopperdahl, David L.; Keaveny, Tony M. (2017): Phantomless calibration of CT scans for measurement of BMD and bone strength-Inter-operator reanalysis precision. In: *Bone* 103, S. 325–333. DOI: 10.1016/j.bone.2017.07.029.

Lim, Hyun Kyung; Ha, Hong Il; Park, Sun-Young; Lee, Kwansop (2019): Comparison of the diagnostic performance of CT Hounsfield unit histogram analysis and dual-energy X-ray absorptiometry in predicting osteoporosis of the femur. In: *European radiology* 29 (4), S. 1831–1840. DOI: 10.1007/s00330-018-5728-0.

Link, Thomas M. (2012): Osteoporosis imaging: state of the art and advanced imaging. In: *Radiology* 263 (1), S. 3–17. DOI: 10.1148/radiol.12110462.

Löffler, Maximilian T.; Jacob, Alina; Valentinitzsch, Alexander; Rienmüller, Anna; Zimmer, Claus; Ryang, Yu-Mi et al. (2019): Improved prediction of incident vertebral fractures using opportunistic QCT compared to DXA. In: *European radiology* 29 (9), S. 4980–4989. DOI: 10.1007/s00330-019-06018-w.

Pickhardt, Perry J.; Pooler, B. Dustin; Lauder, Travis; del Rio, Alejandro Muñoz; Bruce, Richard J.; Binkley, Neil (2013): Opportunistic screening for osteoporosis using abdominal computed tomography scans obtained for other indications. In: *Annals of internal medicine* 158 (8), S. 588–595. DOI: 10.7326/0003-4819-158-8-201304160-00003.

Prodigy. Online verfügbar unter <https://www.gehealthcare.de/products/bone-and-metabolic-health/prodigy>, zuletzt geprüft am 09.06.2020.

Reiser, U.; Heuck, F.; Faust, U.; Genant, H. K. (1985): Quantitative Computertomographie zur Bestimmung des Mineralgehalts in Lendenwirbeln mit Hilfe eines Festkörper-Referenzsystems. In: *Biomedizinische Technik / Biomedical Engineering* 30 (s1), S. 187–188.

Schuit, S. C. E.; van der Klift, M.; Weel, A. E. A. M.; Laet, C. E. D. H. de; Burger, H.; Seeman, E. et al. (2004): Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. In: *Bone* 34 (1), S. 195–202. DOI: 10.1016/j.bone.2003.10.001.

Sekuboyina, Anjany; Bayat, Amirhossein; Husseini, Malek E.; Löffler, Maximilian; Rempfler, Markus; Kukačka, Jan et al. (2020): VerSe: A Vertebrae Labelling and Segmentation Benchmark. Online verfügbar unter <http://arxiv.org/pdf/2001.09193v2>.

Steiger, P.; Block, J. E.; Steiger, S.; Heuck, A. F.; Friedlander, A.; Ettinger, B. et al. (1990): Spinal bone mineral density measured with quantitative CT: effect of region of interest, vertebral level, and technique. In: *Radiology* 175 (2), S. 537–543. DOI: 10.1148/radiology.175.2.2326479.

Valentinitsch, A.; Trebeschi, S.; Kaesmacher, J.; Lorenz, C.; Löffler, M. T.; Zimmer, C. et al. (2019): Opportunistic osteoporosis screening in multi-detector CT images via local classification of textures. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 30 (6), S. 1275–1285. DOI: 10.1007/s00198-019-04910-1.

Watts, Nelson B. (2004): Fundamentals and pitfalls of bone densitometry using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 15 (11), S. 847–854. DOI: 10.1007/s00198-004-1681-7.

Yates, A. John; Ross, Philip D.; Lydick, Eva; Epstein, Robert S. (1995): Radiographic absorptiometry in the diagnosis of osteoporosis. In: *The American Journal of Medicine* 98 (2), 41S–47S. DOI: 10.1016/s0002-9343(05)80045-2.