

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Klinikum rechts der Isar
Institut für Röntgendiagnostik
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny)

Trabekuläre Struktur- und Knochendichteanalyse
des proximalen Femurs in MSCT-Datensätzen
mittels automatisierter Segmentierungs- und Platzierungstechniken
in der Osteoporosediagnostik -
Vergleich von Strukturparametern und Knochendichte
mit Bruchlast in vitro

Thomas Baum

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

Die Dissertation wurde am 23.11.2009 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 20.10.2010 angenommen.

Inhaltsverzeichnis:

1. EINLEITUNG	6
2. ZIELSETZUNG	8
3. HINTERGRUND	9
3.1 KNOCHENDICHTE	9
3.2 TRABEKULÄRE KNOCHENSTRUKTUR.....	10
3.2.1 Bildgebende Verfahren.....	10
3.2.2 Bildnachbearbeitung.....	12
3.2.3 Strukturparameter	13
4. MATERIAL UND METHODEN	14
4.1 PRÄPARATE.....	14
4.2 DXA	14
4.3 MSCT.....	15
4.4 BILDNACHBEARBEITUNG.....	16
4.4.1 Segmentierung.....	16
4.4.2 VOI-Platzierung	17
4.5 KNOCHENDICHTEMESSUNG MITTELS QCT	20
4.6 STRUKTURANALYSE	20
4.6.1 Morphologische Parameter.....	21
4.6.2 Fuzzy Logic	22
4.6.3 Skalierungs-Index-Methode (SIM)	26
4.6.4 Minkowski Funktionalen (MF).....	28
4.7 FRAKTURSTATUS DER WIRBELSÄULE.....	30
4.8 BRUCHLASTBESTIMMUNG	31
4.9 DATEN ZUM VERGLEICH DER PLATZIERUNGSTECHNIKEN	32
4.10 STATISTISCHE ANALYSE	32
4.11 PRÄZISIONSFEHLER	33
5. ERGEBNISSE	35
5.1 EXPLORATIVE DATENANALYSE.....	35
5.2 ROC-ANALYSE	41
5.3 KORRELATIONSANALYSE UND MULTIVARIATE REGRESSIONSMODELLE	42
5.5 PRÄZISIONSFEHLER	51
5.6 VERGLEICH DER PLATZIERUNGSTECHNIKEN	51
6. DISKUSSION	54
6.1 ERMITTELTE PARAMETER UND VORHERSAGE DER BRUCHLAST	54
6.2 HETEROGENITÄT DES PROXIMALEN FEMURS.....	58
6.3 ROC-ANALYSE UND UNTERGRUPPEN.....	59
6.4 TECHNIK UND LIMITIERUNGEN.....	61
6.5 AUSBLICK	63
7. SCHLUSSFOLGERUNGEN	64
8. ZUSAMMENFASSUNG/ ABSTRACT.....	65
8.1 DEUTSCH.....	65
8.2 ENGLISH.....	66
9. LITERATURVERZEICHNIS	68

10. ANHANG	77
10.1 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	77
10.2 TABELLENVERZEICHNIS	78
10.3 DANKSAGUNG	78

Abkürzungen:

200	Schwellenwert 200 mg/cm ³ für MF z.B. V _{MF200}
2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
app.	apparent, scheinbar
AUC/ A _{ROC}	area under the curve/ Fläche unterhalb der ROC-Kurve
BF	bone fraction/ Knochenvolumenfraktion
BMC	bone mineral content/ Knochenmineralgehalt
BMD	bone mineral density/ Knochenmineraldichte
BV	bone volume/ Knochenvolumen
CT	Computertomographie
Cur _{V_{MF}}	mean integral curvature/ mittlere Krümmung (Minkowski Funktionale)
DVO	Dachverband Osteologie
DXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry
DXA-BMC	mittels DXA bestimmter BMC einer ROI
DXA-BMD	mittels DXA bestimmte BMD einer ROI
Eul _{MF}	Euler characteristic/ Euler Kennzahl (Minkowski Funktionale)
exp.Ent.	exponentielle Fuzzy-Entropie
f-	fuzzy-
f-BVF Map	fuzzy-bone volume fraction map
FCM	fuzzy c-means
FD	fractal dimension/ Fraktale Dimension
FL	failure load/ Bruchlast
FOV	field of view/ im Bild dargestellter Bereich
HU	Hounsfield Unit(s)
lin.fuz.	linear fuzziness
log.Ent.	logarithmische Fuzzy-Entropie
MF	Minkowski Funktionale(n)
morph.	morphologische (Strukturparameter)
m _{P(α)}	auf der SIM basierender Strukturparameter
MRT	Magnetresonanztomographie
MSCT	Multislice Computertomographie
opt	optimierter Schwellenwert für MF z.B. V _{MFopt}
pQCT	periphere quantitative Computertomographie
QCT	quantitative Computertomographie
QCT-BMC	mittels QCT bestimmter BMC eines VOI
QCT-BMD	mittels QCT bestimmte BMD eines VOI
qua.fuz.	quadratic fuzziness

ROC	receiver operating characteristic
ROI(s)	region(s) of interest
SIM	scaling index method/ Skalierungs-Index-Methode
SNR	signal-to-noise ratio
S_{MF}	surface area/ Oberfläche (Minkowski Funktionale)
T	Tesla (Einheit der magnetischen Flussdichte)
TbN	trabecular number/ trabekuläre Anzahl
TbSp	trabecular separation/ trabekulärer Abstand
TbTh	trabecular thickness/ trabekuläre Dicke
Threshold	Grenzwert, Schwellenwert
TV	total volume/ Gesamtvolumen
V_{MF}	volume/ Volumen (Minkowski Funktionale)
VOI(s)	volume(s) of interest
WHO	Weltgesundheitsorganisation
Ws-Frakturstatus	Wirbelsäulen-Frakturstatus

1. Einleitung

Osteoporose ist als Skeletterkrankung definiert, die durch eine unzureichende Knochenfestigkeit charakterisiert ist, welche zu einem erhöhten Frakturrisiko prädisponiert. Dabei spiegelt die Knochenfestigkeit primär das Zusammenwirken von Knochendichte und Knochenqualität wider. Die Knochenqualität wird durch trabekuläre und kortikale Knochenarchitektur, Stoffwechselumsatz, Mikroschäden und Knochenmineralisation bestimmt [89]. Laut der Bone-Eva Studie liegt in Deutschland die Prävalenz der Osteoporose bei der Bevölkerung über 50 Jahre bei 25,8% [46]. Das sind 7,8 Mio. Menschen, wovon 83% Frauen sind. Die Prävalenz ist bei Frauen mit 39% deutlich höher als bei Männern mit 9,7%. Im Alter steigt die Prävalenz für beide Geschlechter deutlich an. 4,3% der Betroffenen erlitten im Jahr 2003 eine durch Osteoporose bedingte Fraktur. Hüftgelenksnahe Frakturen, Frakturen der Wirbelsäule und handgelenksnahe Unterarmbrüche sind die häufigsten Frakturtypen. Laut Gotte et al. liegt das individuelle Risiko, im Laufe des Lebens eine Osteoporose-assoziierte Fraktur zu erleiden, bei ca. 15% und ist mit dem Risiko für koronare Herzerkrankungen vergleichbar [41]. Die individuellen und ökonomischen Auswirkungen osteoporotischer Frakturen sind schwerwiegend. Sie sind der Hauptfaktor für die Folgekosten von Osteoporose, die sich in Deutschland auf ca. fünf Milliarden Euro belaufen. Es ist belegt, dass osteoporotische Frakturen bei Männern und Frauen zu Einbußen an Lebensqualität führen [1]. Mit Wirbelsäulenfrakturen und proximalen Femurfrakturen sind Funktionseinschränkungen verbunden, die den Alltag der Betroffenen beeinträchtigen [19;45]. Nach proximalen Femurfrakturen beobachteten Osnes et al. eine Zunahme der Aufnahme in Pflegeheime von 15% auf 30% [90]. Besonders bei Männern erhöht sich die Mortalität durch Osteoporose bedingte Frakturen [24;51;52].

Um solche Frakturen und die aufgezeigten Folgen zu verhindern, sind viele Maßnahmen zur Prophylaxe der Osteoporose erforscht worden. Entsprechend der evidenzbasierten Konsensus-Leitlinie zur Osteoporose des Dachverbandes Osteologie (DVO) zählen zu den Basismaßnahmen zur Prophylaxe einer Osteoporose unter anderem körperliche Aktivität, ausreichende Versorgung mit Calcium und Vitamin D und ein gesunder Lebensstil in Bezug auf Nikotin- und Alkoholkonsum [97]. Diese Maßnahmen zielen auf eine Verbesserung der Knochenfestigkeit ab. Zudem sollen gerade bei älteren Menschen Maßnahmen zur Sturzvermeidung wie Mobilitäts- und Reaktionstraining ergriffen werden.

Klinisch wird die Osteoporose anhand der Messung der Knochenmineraldichte (BMD) diagnostiziert. Dafür haben sich die "Dual Energy X-Ray Absorptiometry" (DXA) und die

Quantitative Computertomographie (QCT) etabliert. An diese osteodensitometrischen Verfahren lehnt sich auch die Osteoporose-Definition der World Health Organization (WHO) an [118]. Demnach liegt bei einer postmenopausalen Frau Osteoporose vor, wenn die BMD, die mittels DXA an der Lendenwirbelsäule und/ oder am proximalen Femur bestimmt wird, um mehr als -2,5 Standardabweichungen (T-Score) vom Mittelwert eines jungen, gesunden Vergleichskollektivs abweicht. Bei einem T-Score $< -2,0$ ist eine medikamentöse Therapie indiziert [97]. Bisphosphonate wie Risedronat und Alendronat oder SERM (Selektive Östrogen Rezeptor Modulatoren) wie Raloxifen sind Medikamente, von denen eine fraktur-senkende Wirkung gut belegt ist [36;91;109]. Auch eine jährliche Zoledronsäure-Infusion senkt das Frakturrisiko signifikant [10].

Die WHO-Definition ist allerdings problematisch. In der Rotterdam-Studie haben Schuit et al. das Auftreten von nicht-vertebralen Frakturen in Verbindung mit der BMD untersucht [107]. Nur 44% der Frauen und 21% der Männer, die eine Fraktur erlitten, hatten nach der WHO-Definition (T-Score $< -2,5$) Osteoporose. Es gibt also Personen mit einem hohem Frakturrisiko, die aber aufgrund ihres T-Score gar nicht als an Osteoporose Erkrankte eingestuft sind und deshalb auch nicht einer Therapie zugeführt werden. Das Frakturrisiko wird folglich nicht nur durch die BMD bestimmt. Eine bessere Abschätzung des Frakturrisikos ist erforderlich, auch um abhängig vom Frakturrisiko und nicht vom T-Score eine medikamentöse Therapie zu beginnen. Man hat einige klinische Faktoren wie Alter oder Rauchen gefunden, die das Frakturrisiko beeinflussen [12;55]. Ein weiterer Faktor ist die Knochenqualität. Denn die Knochenfestigkeit ist nicht nur von der Knochendichte, sondern auch von der Knochenqualität abhängig [3]. Die trabekuläre Knochenarchitektur trägt zur Knochenqualität bei. Bei Osteoporose kommt es zu Veränderungen der trabekulären Knochenstruktur. Die Analyse dieser Struktur anhand hochauflösender bildgebender Verfahren bietet daher die Möglichkeit, die mechanischen Eigenschaften des Knochens und damit das Frakturrisiko besser vorherzusagen. Durch trabekuläre Strukturanalyse wie auch durch selektive trabekuläre BMD-Messung können zudem Knochenveränderungen früher erkannt werden, da der Stoffwechselumsatz im trabekulären Teil höher als im kortikalen Teil des Knochens ist.

Deshalb ist die (Weiter-)Entwicklung von Techniken zur trabekulären Struktur- und Knochendichteanalyse ein aktueller Forschungsschwerpunkt in der Osteoporosediagnostik und auch Motivation für diese Studie.

2. Zielsetzung

Ziel dieser in vitro Studie war die Evaluierung eines Algorithmus, der Multislice-Computertomographie (MSCT)-Datensätze des proximalen Femurs automatisch segmentiert und “volumes of interest“ (VOIs) im trabekulären Knochen platziert. In jedem Femur sollten drei VOIs, eines im Kopf, eines im Hals und eines im Trochanter major automatisch eingepasst werden. Innerhalb der VOIs sollten dann trabekuläre Strukturparameter, Knochenmineralgehalt (BMC) und Knochenmineraldichte (BMD) berechnet werden. Zudem sollten BMC und BMD des Femurs mittels DXA bestimmt werden, eine biomechanische Bruchlastbestimmung des Femurs durchgeführt und der Wirbelsäulenfrakturstatus der Spender erfasst werden, um folgende Vergleiche anstellen zu können:

Vergleich von Knochenstruktur und Knochendichte:

Trabekuläre Strukturparameter sowie trabekuläre BMC und BMD sollten mit DXA-BMC und -BMD, den gegenwärtigen Standard-Diagnostik-Parametern, hinsichtlich der Korrelation mit der Bruchlast verglichen werden. Es sollte untersucht werden, mit welchem Parameter bzw. mit welcher Parameterkombination die Bruchlast am Besten vorhergesagt werden kann. Gleiches sollte auch für die gebildeten Untergruppen männliche und weibliche Spender, Spender mit und ohne Wirbelsäulenfraktur sowie Spender mit Hals-, Schaft- und trochantären Frakturen im biomechanischen Test ermittelt werden.

Vergleich verschiedener anatomischer Regionen:

Die ermittelten Parameter in den VOIs des Kopfes, Halses und Trochanter major sowie deren Korrelationen mit der Bruchlast sollten verglichen werden. Zudem sollte die Möglichkeit untersucht werden, ob anhand der Strukturparameter und Knochendichte des proximalen Femurs auf den Frakturstatus der Wirbelsäule geschlossen werden kann.

Vergleich traditioneller und neuer Strukturparameter:

Es sollten zum einen traditionelle Strukturparameter berechnet werden. Damit sind morphologische Parameter gemeint, die schon in vielen Studien verwendet wurden. Durch den Einsatz von Fuzzy Logic, der Skalierungs-Index-Methode (SIM) und den Minkowski Funktionalen (MF) sollten zum anderen neue Strukturparameter bestimmt werden. Diese Parameter sollten hinsichtlich ihrer Korrelation mit der Bruchlast verglichen werden.

Vergleich von manueller und automatischer Platzierungstechnik:

Von Bauer et al. sind für einen Teil des Untersuchungskollektivs in den MSCT-Datensätzen bereits morphologische Strukturparameter mittels manueller Platzierung von ROIs (“regions of interest“) bestimmt worden [8]. Anhand dieser Parameter, die auch in dieser Studie

bestimmt wurden, sollten manuelle ROI- und automatische VOI-Platzierungstechnik miteinander verglichen werden.

3. Hintergrund

Bei Osteoporose ist die Knochenfestigkeit reduziert. Entscheidende Faktoren für die Knochenfestigkeit sind die Knochendichte und die Knochenqualität, die unter anderem durch die trabekuläre Knochenarchitektur bestimmt wird. Der osteoporotische Knochen weist eine reduzierte Knochendichte und strukturelle Veränderungen des trabekulären Knochens auf. Das beeinflusst die mechanischen Eigenschaften des Knochens negativ und erhöht das Frakturrisiko. Im Folgenden werden bildgebende Verfahren und Parameter vorgestellt, mit denen Aussagen über die Knochendichte und die trabekuläre Knochenstruktur und damit auch über das Frakturrisiko getroffen werden können.

3.1 Knochendichte

Die zwei wesentlichen Verfahren zur Bestimmung der Knochendichte (BMD) sind die DXA (Dual Energy X-Ray Absorptiometry) und die QCT (Quantitative Computertomographie). Diese beiden osteodensitometrischen Verfahren haben sich im klinischen Alltag etabliert und werden auch in dieser Studie verwendet.

Die DXA ist eine zweidimensionale Messmethode und misst eine Flächendichte in $[\text{g}/\text{cm}^2]$. Sie arbeitet mit einer Röntgenröhre, die Röntgenstrahlen mit zwei unterschiedlichen Energien emittiert. Aus der Schwächung der emittierten Strahlung durch Knochen- und Weichteilgewebe kann die BMD berechnet werden [102]. DXA-Messungen an der Hüfte und Wirbelsäule sind geeignet, um das dortige Frakturrisiko zu ermitteln bzw. die Therapieeffizienz zu überprüfen [13]. Weitere mögliche DXA-Messorte sind der Radius und Calcaneus. Die DXA-Methode bietet jedoch nicht die Möglichkeit, zwischen trabekulären und kortikalen Knochen zu unterscheiden.

Die QCT ist eine dreidimensionale Messmethode. Dadurch ist die Bestimmung der volumetrischen Knochendichte in $[\text{mg}/\text{cm}^3]$ möglich [29]. Durch die QCT kann selektiv der trabekuläre und mit gewissen Einschränkungen auch der kortikale Knochen an jeder Stelle des Skeletts beurteilt werden. Durch die gezielte BMD-Messung des trabekulären Knochens können Knochenveränderungen frühzeitig erkannt werden, da der trabekuläre Knochen der

metabolisch aktivere Teil des Knochens ist. Die Strahlenbelastung der QCT ist im Vergleich zur DXA höher. In der klinischen Routine wird die QCT an der Lendenwirbelsäule durchgeführt. Sie eignet sich zur Bestimmung des vertebrealen Frakturrisikos, des altersbedingten bzw. osteoporotischen Knochenverlustes sowie zur Überprüfung der Therapieeffizienz [44].

3.2 Trabekuläre Knochenstruktur

3.2.1 Bildgebende Verfahren

Es können verschiedene bildgebende Verfahren an unterschiedlichen Skelettabschnitten zur trabekulären Strukturanalyse eingesetzt werden. Es stehen die konventionelle zweidimensionale (2D)-Radiographie, aber auch dreidimensionale Verfahren wie CT, Mikro-CT, 3D-pQCT und MRT zur Verfügung [58]. Da der Durchmesser der Trabekel im Bereich von 50 bis 200 μm liegt, ist die Ortsauflösung der bildgebenden Verfahren von entscheidender Bedeutung.

Die 2D-Radiographie ermöglicht eine isotrope Auflösung der trabekulären Knochenstruktur. Auf diesen Projektionsbildern basierend können 2D-Strukturparameter berechnet werden. Diese Parameter zeigen in Multiregressionsmodellen gute Korrelationen mit direkt bestimmten 3D-Parametern [4;43]. Die 2D-Radiographie ist somit zur trabekulären Knochenstrukturanalyse geeignet. So konnten mit Aufnahmen vom distalen Radius und Calcaneus Strukturparameter bestimmt werden, anhand derer man zwischen Personen mit und ohne Hüftfrakturen bzw. Wirbelsäulenfrakturen unterscheiden konnte [78;115].

Die räumliche Auflösung von klinischen CT-Geräten ist gegenwärtig nicht hoch genug, um einzelne Trabekel darzustellen [22]. In dieser *in vitro* Studie wurde mit dem MSCT eine Ortsauflösung in der Bildebene von 290 μm x 290 μm bei einem Tischvorschub von 750 μm und einem Rekonstruktionsindex von 500 μm erreicht. Ito et al. erzielten bei der *in vivo* Untersuchung der Wirbelsäule eine Auflösung von 250 μm x 250 μm x 500 μm [50]. Die Ortsauflösung liegt damit über dem Durchmesser der Trabekel, der durchschnittlich 50 bis 200 μm beträgt. Man erhält lediglich ein Summationsbild der Trabekelstruktur, das deutlich von Partialvolumeneffekten geprägt ist. Im Vergleich zu 1,5T-MRT und 2D-Radiographie erschien die Trabekelstruktur in den MSCT-Bildern in einer *in vitro* Studie von Link et al. am distalen Radius grobkörniger [72]. Es wurden weniger, dafür aber dickere Trabekel im MSCT

dargestellt. Die absoluten Werte der berechneten morphologischen Parameter unterschieden sich um den Faktor acht bis zehn von den wahren Parametern. Diese konnten mit der 2D-Radiographie bestimmt werden, da die Ortsauflösung hier unter dem Durchmesser der Trabekel lag. Es ergaben sich aber signifikante Korrelationen zwischen den wahren Strukturparametern und denen, die durch MRT und CT bestimmt wurden. Somit eignen sich MRT und CT in einem gewissen Maß für die Analyse der trabekulären Knochenstruktur.

Die Möglichkeit einer dreidimensionalen Darstellung mit einer isotropen Auflösung von bis zu $6\mu\text{m}^3$ bietet das Mikro-CT [22]. Dieses ex vivo Verfahren ist derzeit der Goldstandard. Eine Weiterentwicklung des Mikro-CT in Richtung klinische Anwendung ist das 3D-pQCT, das in vivo am peripheren Skelett angewendet werden kann. Eine Strukturanalyse mittels 3D-pQCT wurde bereits am distalen Radius und der Tibia durchgeführt [60;63;110]. Dabei konnten isotrope Auflösungen von bis zu $82\mu\text{m}^3$ erzielt werden.

Prinzipiell gilt für alle bildgebenden Verfahren, die mit Röntgenstrahlung arbeiten, dass mit steigender Strahlendosis die Ortsauflösung verbessert werden kann. Die Strahlendosis kann in vivo jedoch nicht beliebig erhöht werden.

Eine Möglichkeit, die trabekuläre Knochenstruktur ohne Verwendung von ionisierender Strahlung darzustellen, bietet das MRT [117]. Allerdings wird im MRT der Knochen aufgrund seiner kurzen T2-Relaxationszeit nicht dargestellt, sondern vielmehr das umgebende signalreiche Knochenmark. Das gegenwärtige Auflösungsvermögen klinischer MRT-Geräte reicht nicht an den Durchmesser der Trabekel heran. Es werden maximale Auflösungen von $150\mu\text{m} \times 150\mu\text{m} \times 500\mu\text{m}$ erzielt. Auf MRT-Bildern basierend konnten Knochenstrukturparameter berechnet werden, die gute Korrelationen mit den als Referenz ermittelten Parametern aus Mikro-CT-Bildern zeigten [98]. Die Korrelationen waren für das 3T-MRT signifikant besser als für das 1,5T-MRT. Gute Korrelationen ergaben sich auch zwischen Parametern aus MRT-Bildern und 3D-pQCT-Bildern [57;63]. Das MRT ist also zur Knochenstrukturanalyse geeignet, wobei allerdings einige wichtige technischen Faktoren zu beachten sind. So kommt es bei Gradientenecho-Sequenzen, längeren Echozeiten (TE) und höheren magnetischen Flussdichten zu einer Überschätzung des Trabekeldurchmessers [79;98]. Mit höheren magnetischen Flussdichten steigt allerdings auch die "signal-to-noise ratio" (SNR), wovon die räumliche Auflösung wiederum direkt abhängig ist. Mit einem 7T-MRT ergaben sich in einer Studie von Krug et al. höhere SNR als mit einem 3T-MRT [62].

Dies zeigt das große Potential höherer magnetischer Flussdichten für die Bildgebung des Knochens auf. Mit neuen Sequenzen und Techniken wie der parallelen Bildaufnahme kann die räumliche Auflösung und Scanzeit weiter verbessert werden [6;64;112]. Wegen der SNR beschränkten sich die meisten in vivo Studien mit dem MRT zunächst auf periphere Skelettabschnitte wie die distale Tibia, den Calcaneus oder distalen Radius [27;68;77]. Mit neuen optimierten Sequenzen ist nun auch die in vivo Untersuchung des proximalen Femurs möglich [61]. Sie zeigt aber hinsichtlich der Auflösung noch deutliche Limitationen.

3.2.2 Bildnachbearbeitung

In den akquirierten Bildern werden eine oder mehrere ROI(s) (“region(s) of interest“) bzw. VOI(s) (“volume(s) of interest“) definiert, die entweder manuell oder automatisch platziert werden. In diesen ROIs bzw. VOIs können dann trabekuläre Strukturparameter ermittelt werden. Dazu muss für jedes Pixel festgelegt sein, ob es als Knochen oder Mark zu interpretieren ist. Abhängig von der Ortsauflösung des bildgebenden Verfahrens limitieren Partialvolumeneffekte diese Unterscheidung. Bei geringer Ortsauflösung sind in einem Pixel beide Gewebetypen zu finden. Der resultierende Grauwert des Pixel ergibt sich aus den gemittelten Signalen der beiden Gewebetypen. Die dazugehörigen Histogramme der Bilder, in denen die Grauwerte der Pixel gegen die Anzahl der Pixel aufgetragen sind, bestehen dementsprechend nicht nur aus zwei einzelnen Maxima. Es muss dann eine Binarisierung erfolgen. Dazu hat man Algorithmen entwickelt, bei denen anhand der Histogramme oder verschiedener Kalibrierungsmethoden ein bestimmter Grauwert festgelegt wird, der den Schwellenwert zwischen Knochen und Mark darstellt. Dieser Schwellenwert wird als “global threshold“ bezeichnet. Die Strukturparameter hängen stark von der Wahl dieses Wertes ab. In CT-Bildern wird oft mit Hilfe eines Kalibrierungsphantoms ein solcher Schwellenwert festgelegt [7;8]. In MRT-Bildern wird anhand der Histogramme eine Binarisierung durchgeführt. Ein häufig benutzter Algorithmus wurde von Majumdar et al. entwickelt [80]. Daneben gibt es auch die Möglichkeit des “local threshold“, bei dem für jedes Pixel in Abhängigkeit von seiner direkten Umgebung entschieden wird, ob es als Knochen oder Mark zu interpretieren ist [31;69]. Eine Möglichkeit, die Schwellenwert-Problematik zu umgehen, bietet die Fuzzy Logic oder die Skalierungs-Index-Methode (SIM), die auch in dieser Studie verwendet werden [23;84].

3.2.3 Strukturparameter

Es gibt verschiedene trabekuläre Strukturparameter. Traditionelle Parameter sind die morphologischen (morph.) Parameter. Dazu gehört die Knochenvolumenfraktion (Bone Fraction, BF), die sich aus dem Knochenvolumen (Bone Volume, BV) dividiert durch das Gesamtvolumen (Total Volume, TV) ergibt. Weitere morph. Parameter sind die trabekuläre Anzahl (Trabecular Number, TbN), die trabekuläre Dicke (Trabecular Thickness, TbTh) und der trabekuläre Abstand (Trabecular Separation, TbSp). Abhängig von der Ortsauflösung können Partialvolumeneffekte die Darstellung der wahren Trabekelstruktur limitieren. Ist dies der Fall, wird den morphologischen Strukturparametern das Adjektiv „scheinbar“ (apparent, app.) vorangestellt. Bei isotroper Auflösung wie etwa beim Mikro-CT ist dies jedoch nicht nötig. Ein anderer Strukturparameter ist die Fraktale Dimension (FD), die ein Maß für die Komplexität der Trabekelstruktur ist. Prinzipiell können all diese Strukturparameter für zweidimensionale Röntgenaufnahmen und für dreidimensionale bildgebende Verfahren verwendet werden. Schon vor gut zehn Jahren konnten Link et al. zeigen, dass diese Parameter signifikant mit den mechanischen Eigenschaften des Knochens korrelieren [70]. Diese Strukturparameter können also zur besseren Vorhersage der mechanischen Eigenschaften des Knochens und des Frakturrisikos beitragen.

Der trabekuläre Knochen besteht aus plattenförmigen („plate-like“) und stabförmigen („rod-like“) Strukturelementen. Bei der Osteoporose kommt es zu einer Umwandlung von plattenförmigen zu stabförmigen Knochenstrukturen, woraus eine Abnahme der BF, TbN und TbTh und eine Zunahme der TbSp resultiert [2;104]. Eine Möglichkeit, die Anteile der beiden Strukturelemente am trabekulären Knochen zu quantifizieren, bietet der „structure model index“ [47]. Mit neuen Methoden kann der trabekuläre Knochen sogar direkt in „plates“ und „rods“ zerlegt werden [73;111].

Mit der „3D-line skeleton graph analysis“ (LSGA) können topologische Parameter wie die Konnektivität berechnet werden, die zur Beschreibung von Veränderungen der trabekulären Knochenstruktur geeignet sind [101]. Dem „fabric“, einem Maß für die Anisotropie des trabekulären Knochens, wird eine wichtige Bedeutung bei der Abschätzung der mechanischen Eigenschaften des Knochens zugeschrieben [81]. Die Skalierungs-Index-Methode (SIM) bietet die Möglichkeit, nicht-lineare Strukturinformationen aus Bilddaten zu gewinnen [17;84]. Die mechanischen Eigenschaften des Knochens können aber auch direkt durch „micro-finite-element“-Analysen auf Grundlage von hochauflösenden MRT-Bildern berechnet werden [87;88;114].

4. Material und Methoden

4.1 Präparate

Als Untersuchungskollektiv dienten Oberschenkelknochen formalinfixierter humaner Kadaver. Die Spender hatten zu Lebzeiten dem Institut für Anatomie der Ludwig-Maximilians-Universität München erlaubt, ihre Körper nach ihrem Tod für Ausbildungs- und Forschungszwecke zu nutzen. Mit Ausnahme von Osteoporose waren pathologische Knochenveränderungen wie Knochenmetastasen, hämatologische und metabolische Knochenkrankungen Ausschlusskriterien für diese Studie. Von allen Spendern wurden deshalb Biopsien vom Beckenkamm genommen und diese histologisch untersucht. Zudem wurden konventionelle Röntgenaufnahmen des Oberschenkels gemacht. Waren Frakturen, osteolytische oder andere pathologische Veränderungen auf den Aufnahmen zu erkennen, so wurde der betreffende Spender ausgeschlossen. Oberschenkelknochen, die während der Präparation brachen oder beim biomechanischen Test zur Bruchlastbestimmung distale Oberschenkelchaft-Frakturen aufwiesen, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Aufgrund dieser Kriterien wurden 187 Spender in die Studie eingeschlossen. Davon waren 93 Frauen und 94 Männer mit einer Altersspanne von 52 bis 100 Jahren. Das durchschnittliche Alter und dessen Standardabweichung betragen 79 ± 10 Jahre. Es wurden Größe und Gewicht der Spender ermittelt. Die Oberschenkelknochen wurden aus den Spendern herauspräpariert und das umliegende Weichteilgewebe entfernt. Während der gesamten Studiendauer wurden die Oberschenkelknochen dann in einer Formalinlösung zur Konservierung aufbewahrt. Die Oberschenkelknochen wurden vor den MSCT-Aufnahmen mindestens 24 Stunden entgast, um Luftartefakte zu vermeiden.

4.2 DXA

Die DXA-Messungen wurden mit einem Prodigy Scanner (GE/Lunar; GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) durchgeführt. Um in vivo Untersuchungsbedingungen nachzustellen, wurden die Oberschenkelknochen in leicht nach innen rotierter Position in Behältern platziert. Die Behälter wurden mit Leitungswasser 15cm hoch gefüllt, um das umliegende Weichteilgewebe nachzubilden. Die Messungen wurden mit Lunar Prodigy enCore 2002 Software (GE Medical Systems) ausgewertet. Der Knochenmineralgehalt (Bone Mineral Content, BMC) in [g], im Folgenden abgekürzt als DXA-BMC, und die Knochenmineraldichte

(Bone Mineral Density, BMD) in $[g/cm^2]$, im Folgenden abgekürzt als DXA-BMD, wurden in vier “regions of interest“ (ROIs) bestimmt:

1: Oberschenkelhals, 2: Oberschenkelschaft, 3: Trochanter major und aus den drei ROIs resultierend die DXA-BMC bzw. –BMD des gesamten proximalen Femurs (gesamte DXA-BMC bzw. BMD). Die ROIs sind in Abbildung 1 dargestellt:

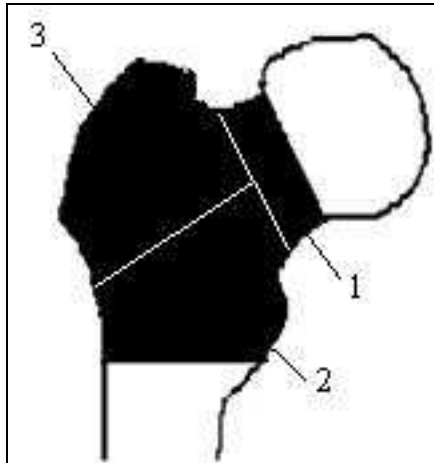


Abbildung 1: ROIs der DXA-Messungen

4.3 MSCT

Die Bilddaten zur trabekulären Struktur- und Knochendichteanalyse wurden mit einem 16-Zeilen MSCT (Sensation 16; Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) aufgenommen. Die Oberschenkelknochen kamen dazu in Plastiksäcke, die mit einer 4%igen Formalin-Wasser-Lösung gefüllt waren. Die Luft in den Plastiksäcken wurde mit einer Vakuumpumpe entfernt und die Plastiksäcke dann luftdicht verschlossen. Sie wurden im MSCT so platziert, dass die Oberschenkelknochen leicht innenrotiert waren, wie es bei einer in vivo Untersuchung des Beckens und des proximalen Femurs üblich ist. Jeder Oberschenkelknochen wurde einmal gescannt. Um die Reproduzierbarkeit der Bildakquisition und der anschließenden Bildnachbearbeitung zu untersuchen und mögliche Präzisionsfehler zu erfassen, wurden drei Oberschenkelknochen nach der ersten Messung neu positioniert und ein zweites Mal gescannt. Es wurde ein Scanprotokoll mit einer Kollimation und einem Tischvorschub von 0,75mm und einem Rekonstruktionsindex von 0,5mm benutzt. Die Röhrenspannung lag bei 120kV, die Stromstärke bei 100mA. Die Bildmatrix betrug 512 x 512 Pixel, das FOV (“field of view“) 100mm. Die Scanparameter wurden in Hinblick auf die Darstellung der trabekulären Knochenstruktur optimiert, indem verschiedene Rekonstruk-

tionsalgorithmen verwendet wurden, so dass mit dem endgültige Scanprotokoll eine Auflösung von 0,29mm x 0,29mm in der Bildebene erreicht wurde. Damit eine Eichung bei der Berechnung der Knochendichte und der Strukturparameter vorgenommen werden konnte, wurde ein Festkörperphantom (Osteo Phantom, Siemens) mit einer wasserähnlichen und einer knochenähnlichen Phase als Referenz unter dem Oberschenkelknochen im MSCT platziert.

4.4 Bildnachbearbeitung

Alle Arbeitsschritte der Bildnachbearbeitung wurden an einer Sun Workstation (Sun Microsystems, Santa Clara, CA, USA) durchgeführt. Die verwendete Software basiert auf MATLAB (Version 7.0, The MathWorks, Natick, MA, USA) und wurde an der University of California in San Francisco entwickelt.

4.4.1 Segmentierung

Zunächst musste der Umriss des Oberschenkelknochens in den MSCT-Bildern erkannt werden. Der erste Schritt der Bildnachbearbeitung war also die Differenzierung zwischen Femur und Umgebung, d.h. es musste die äußere Oberfläche des kortikalen Knochens erkannt werden. Dazu wurde die knochenähnliche Phase des Phantoms als Referenz verwendet. Die Segmentierung erfolgte automatisch, musste jedoch in 14 Fällen manuell korrigiert werden, weil der kortikale Knochen sehr dünn war. Ursachen waren lokale Knochendichteverluste oder angrenzende anatomische Strukturen wie Blutgefäße, die durch den kortikalen Knochen verliefen.

Da die Ausrichtung des Femurs im MSCT bekannt war, wurde der obere Teil des Oberschenkelkopfes automatisch identifiziert. Danach wurde die axiale Schicht mit der größten Anzahl an äußeren Oberflächenpunkten des kortikalen Knochens gesucht. Dies war eine Schicht, auf dem Teile des Kopfes, Halses und Trochanter major abgebildet waren. Von dieser Schicht aus nach kranial gehend, wurde die erste Schicht gefunden, auf dem zwei getrennte Umrisse, Kopf und Trochanter major, dargestellt waren. Der größere Umriss wurde als Kopf definiert, was im weiteren kranialen Verlauf bestätigt werden konnte, da der obere Teil des Kopfes schon automatisch identifiziert worden war.

In Abbildung 2 ist das Ergebnis der Segmentierung in einem axialen Schnittbild zu sehen:

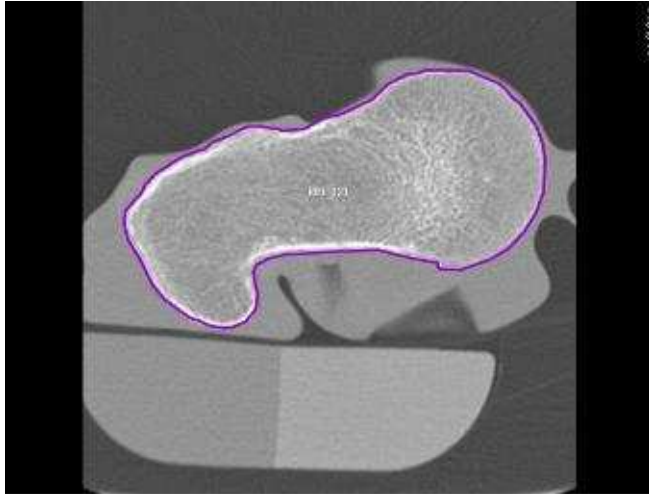


Abbildung 2: Ergebnis der Segmentierung

4.4.2 VOI-Platzierung

Nachdem der Umriss des Femurs erkannt und Kopf, Hals und Trochanter major identifiziert worden waren, musste in jeder der drei Regionen nun ein “volume of interest“ (VOI) platziert werden, in denen dann die trabekuläre Knochendichte- und Strukturanalyse vorgenommen werden konnte. Jedes VOI wurde automatisch berechnet.

Naish et al. konnten zeigen, dass die Form des Oberschenkelkopfes annähernd einer Kugel entspricht [85]. Anhand des Umrisses des oberen Teil des Kopfes wurde eine Kugel in den Oberschenkelkopf automatisch eingepasst. Dazu wurde die Methode der kleinsten Quadrate (“least squares method“) nach Gauß und Newton benutzt. Die eingepasste Kugel wurde auf 75% ihrer ursprünglichen Größe reduziert und als VOI des Kopfes gespeichert. Durch die Größenreduktion wurden Formunregelmäßigkeiten des Kopfes, wie sie durch die Fovea capitis entstehen, berücksichtigt. In Abbildung 3 ist die Kugel des Oberschenkelkopfes als Kreis in einem zweidimensionalen axialen Schnittbild zu erkennen:

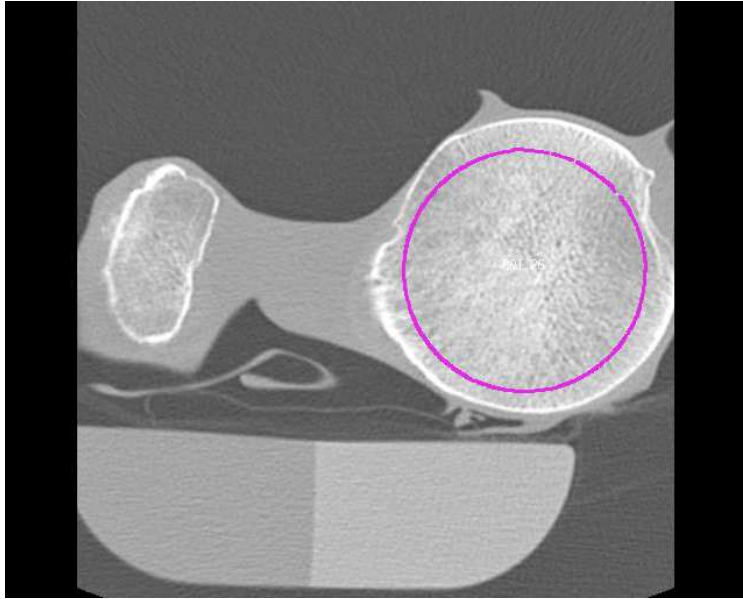


Abbildung 3: VOI des Kopfes im axialen Schnittbild

Wegen der Ähnlichkeit des Oberschenkelhalses mit einem Zylinder wurde ein zylinderförmiges VOI für den Hals ausgewählt. Um einen solchen Zylinder im Oberschenkelhals zu konstruieren, musste eine geeignete Achse mit passender Länge sowie ein passender Radius gefunden werden. Dazu wurden der Schwerpunkt und Radius der ursprünglichen Kugel im Oberschenkelkopf verwendet. Aus allen Knochenpunkten, die kaudal des Kugelschwerpunkts lagen und weiter als der vierfache Kugelradius entfernt waren, wurde der Schwerpunkt ermittelt. Dann wurde der Punkt bestimmt, der die gleichen x - und y - Koordinaten wie dieser Schwerpunkt und die z -Koordinate des Kugelschwerpunkts minus den dreifachen Kugelradius hatte. Der auf diese Weise ausgewählte Punkt wurde mit dem Kugelschwerpunkt verbunden. Die daraus resultierende Gerade diente als anfängliche Achse des Zylinders, der mittels der "least squares method" nach Gauß und Newton in den Oberschenkelhals eingepasst wurde. Die Achse des eingepassten Zylinders wurde als endgültige Zylinderachse behalten. Um Formunregelmäßigkeiten des Knochens zu berücksichtigen, wurden aber Länge und Radius des eingepassten Zylinders verworfen. Die Länge des endgültigen Zylinders wurde mit 65% des Radius des eingepassten Zylinders definiert. Der Radius des endgültigen Zylinders wurde aus der Distanz der Oberflächenpunkte des Knochens und der endgültigen Zylinderachse neu berechnet. Der endgültige Zylinder wurde als VOI des Hals gespeichert.

Für das VOI des Trochanter major wurde die Zylinderachse im Hals nach kaudal verlängert, bis sie lateral die Knochenoberfläche schneidet. Die äußeren Oberflächenpunkte des kortikalen Knochens konnten nun nach relativer Lage zu diesem Schnittpunkt und der verlängerten

Zylinderachse der Oberflächenregion des Trochanter major, des oberen Oberschenkelschafts oder des distalen Teils des Oberschenkelhalses zugeordnet werden. Anhand der trochantären Oberflächenregion wurde eine anfängliche Kegelachse bestimmt. Diese wurde benutzt, um einen Kegel mittels der “least squares method“ nach Gauß und Newton in die trochantäre Oberflächenregion einzupassen. Der eingepasste Kegel wurde verworfen, die endgültige Kegelachse aber zusammen mit der Zylinderachse dazu benutzt, die relative Lage aller Knochenpunkte in der trochantären Region zur Kegel- und Zylinderachse zu bestimmen. Aufgrund ihrer relativen Lage konnten sie dann als trochantäre oder nicht-trochantäre Knochenpunkte bezeichnet werden. Alle trochantären Knochenpunkte wurden dann als trochantäres VOI gespeichert.

In einer dreidimensionalen Rekonstruktion eines repräsentativen Oberschenkels sind alle drei VOIs dargestellt. Die Kugel im Oberschenkelhals, der Zylinder im Hals und das trochantäre Volumen:



Abbildung 4: 3D Rekonstruktion eines Femurs mit den drei VOIs

4.5 Knochendichtemessung mittels QCT

Der Knochenmineralgehalt (BMC) und die Knochenmineraldichte (BMD) jedes VOIs wurden mittels Quantitativer Computertomographie (QCT) bestimmt. Sie werden im Folgenden als QCT-BMC und QCT-BMD abgekürzt.

Die Grauwerte der Pixel (HU_{Pixel}) mit der Einheit [HU=Hounsfield Unit], wurden in BMD-Werte (BMD_{Pixel}) mit der Einheit [mg/cm^3] umgerechnet. Die Berechnung war aufgrund des Festkörperphantoms möglich, das unter dem Oberschenkelknochen im MSCT platziert war. Die wasserähnliche Phase des Phantoms hatte einen Wert von $W_{\text{HAP}}=0\text{mg}/\text{cm}^3$ Hydroxyapatit, die knochenähnliche Phase einen Wert von $K_{\text{HAP}}=200\text{mg}/\text{cm}^3$ Hydroxyapatit. In jedem Bild wurden die Werte der beiden Phasen in Hounsfield Units gemessen. Sie wurden als W_{HU} bzw. K_{HU} bezeichnet. Es wurde eine lineare Beziehung $BMD_{\text{Pixel}} \sim HU_{\text{Pixel}}$ angenommen, so dass die BMD_{Pixel} -Werte aus folgender Gleichung berechnet werden konnte:

$$BMD_{\text{Pixel}} = \frac{K_{\text{HAP}} - W_{\text{HAP}}}{K_{\text{HU}} - W_{\text{HU}}} (HU_{\text{Pixel}} - W_{\text{HU}}) \quad (\text{Gleichung 1})$$

Per Definition haben Pixel mit $HU_{\text{Pixel}} < W_{\text{HU}}$ negative BMD_{Pixel} -Werte, in Anlehnung an die Konvention, dass Fettgewebe negative BMD-Werte zugewiesen werden. Diese Methode wurde bereits von Bauer et al. angewendet [8]. Die Gesamt-BMD eines VOI (QCT-BMD) ergab sich aus dem Mittelwert aller zum VOI gehörenden BMD_{Pixel} . Um die Gesamt-BMC eines VOI (QCT-BMC) zu erhalten, wurde die Gesamt-BMD eines VOI mit dessen Volumen multipliziert.

Auf diese Weise wurden die QCT-BMD und die QCT-BMC für jedes VOI von 178 Oberschenkelpräparaten bestimmt.

Die verwendete Software basiert auf MATLAB (Version 7.0, The MathWorks, Natick, MA, USA) und wurde an der University of California in San Francisco entwickelt.

4.6 Strukturanalyse

In jedem VOI wurde die Struktur des trabekulären Knochens analysiert. Zum einen wurden zweidimensionale morphologische Parameter berechnet. Zum anderen wurden durch den Einsatz von Fuzzy Logic und der Scaling Index Method (SIM) dreidimensionale Strukturparameter bestimmt. Außerdem wurden die 3D Minkowski Funktionalen (MF) ermittelt.

4.6.1 Morphologische Parameter

Um die morphologischen Parameter zu berechnen, wurden die axialen Schnittbilder binarisiert. Für jedes Pixel musste eindeutig festgelegt werden, ob es als Knochen oder Mark zu interpretieren ist. Dazu musste ein Schwellenwert (Threshold) bestimmt werden. Grauwerte oberhalb des Schwellenwerts wurden als Knochen, Grauwerte unterhalb des Schwellenwerts als Mark definiert. Grundsätzlich besteht die Möglichkeit, einen "local threshold" oder einen "global threshold" zu verwenden [31;69]. In dieser Studie wurde ein "global threshold" benutzt, wie ihn Bauer et al. angewendet und beschrieben haben [8]. Es wurden die Bilder von 20 charakteristischen Oberschenkelpräparaten betrachtet und entschieden, dass ein Schwellenwert von 200mg/cm^3 Hydroxyapatit der geeignetste Schwellenwert ist. Bei Anwendung dieses Schwellenwerts bestanden Bilder von Oberschenkelpräparaten mit dichter trabekulärer Knochenstruktur nicht nur aus „Knochen-Pixel“ und osteoporotische Präparate nicht nur aus „Mark-Pixel“. Der Schwellenwert in $[\text{mg/cm}^3]$ Hydroxyapatit (THR_{HAP}) wurde in jedem Bild in einen Schwellenwert in Hounsfield Units (THR_{HU}) umgerechnet und dieser dann angewendet. Dazu musste in jedem Bild die wasser- und knochenähnlichen Phase des Festkörperphantoms in [HU] gemessen werden (W_{HU} bzw. K_{HU}). Die Werte der beiden Phasen des Festkörperphantoms in $[\text{mg/cm}^3]$ Hydroxyapatit (W_{HAP} bzw. K_{HAP}) waren bekannt, so dass die Umrechnung des Schwellenwerts in [HU] mit folgender Gleichung berechnet werden konnte:

$$\text{THR}_{\text{HU}} = \frac{K_{\text{HU}} - W_{\text{HU}}}{K_{\text{HAP}} - W_{\text{HAP}}} \cdot \text{THR}_{\text{HAP}} + W_{\text{HU}} \quad (\text{Gleichung 2})$$

Aufgrund der begrenzten Ortsauflösung limitieren Partialvolumeneffekte die Darstellung der wahren Trabekelstruktur. Deshalb wurde den vier morphologischen Parametern, die im binarisierten Schnittbild bestimmt wurden, das Adjektiv „scheinbar“ (apparent, app.) vorangestellt. Sie wurden gemäß der allgemein gültigen Nomenklatur bestimmt und kamen schon in anderen Studien zur Anwendung [7;8;48;68;69;92]. Die app. Bone Fraction (app.BF), ergab sich aus der Anzahl der „Knochen-Pixel“ (app. Bone Volume, app.BV) dividiert durch die Gesamtzahl der Pixel (Total Volume, TV). Die app. Trabecular Thickness (app.TbTh) in [mm] wurde folgendermaßen berechnet: Unter verschiedenen Winkeln wurden parallele Linien in das binarisierte Schnittbild gelegt. Es wurde jeweils die Anzahl an Schnittpunkten der parallelen Linien mit den Pixel gezählt, die Kanteneigenschaften aufwiesen. Die Gesamtlänge aller „Knochen-Pixel“ wurde dann durch die halbe Anzahl an

Schnittpunkten dividiert und man erhielt so die winkelspezifische mittlere Abschnittslänge (“mean intercept length“). Der Mittelwert aller winkelspezifischen Abschnittslängen stellte die mittlere Dicke der als Knochen interpretierten Bereiche dar und wurde $app.TbTh$ genannt. Die $app.$ Trabecular Number ($app.TbN$) in $[mm^{-1}]$ und die Trabecular Separation ($app.TbSp$) in $[mm]$ ergaben sich aus den ersten beiden Parametern:

$$app.TbN = \frac{app.BF}{app.TbTh} \quad \text{(Gleichung 3)}$$

bzw.

$$app.TbSp = \frac{1}{app.TbN} - app.TbTh \quad \text{(Gleichung 4)}$$

Die vier Parameter wurden für jedes binarisierte Schnittbild einzeln berechnet und daraus der Mittelwert für das gesamte VOI gebildet.

Die morphologische Strukturanalyse wurde mit der Software “calcdcn“ durchgeführt. Die Software basiert auf IDL (Interactive Display Language, Research Systems, Boulder, Colorado, USA) und wurde an der University of California in San Francisco entwickelt.

4.6.2 Fuzzy Logic

Das Konzept der Fuzzy Logic (Logik der Unschärfe) hat Zadeh entwickelt [119]. In der gewöhnlichen Mengenlehre gehört ein Element x entweder zu einer Menge A oder nicht und bekommt dementsprechend den Wert 0 oder 1 zugeordnet:

$$\mu_A(x) = 0, \text{ wenn } x \notin A$$

$$\mu_A(x) = 1, \text{ wenn } x \in A$$

Ein Beispiel dafür ist das binarisierte CT-Schnittbild, in dem ein Pixel (x) entweder ein „Knochen-Pixel“ ($x \in A$) oder ein „Mark-Pixel“ ($x \notin A$) ist.

Im Unterschied dazu ist in einer Fuzzy-Menge eine partielle Zugehörigkeit erlaubt. $\mu_A(x)$ kann also nicht nur die Werte 0 oder 1, d.h. $\{0,1\}$, sondern alle Werte zwischen 0 und 1, d.h. $[0,1]$, annehmen.

Ein Voxel des VOI kann aufgrund von Partialvolumeneffekten sowohl Knochen als auch Mark enthalten, was die unterschiedliche Röntgendichtewerte in einem Voxel erklärt. Durch die Anwendung von Fuzzy Logic besitzt das Voxel partielle Zugehörigkeiten zu beiden

Gewebetypen, so dass keine Information verloren geht. Fuzzy Logic wurde bereits von Carballido-Gamio et al. bei MRT-Bildern des Radius und Calcaneus zur trabekulären Knochenstrukturanalyse benutzt [23].

Bei den MSCT-Bilddaten erfolgte zunächst eine “power law transformation“ [40]. Die speziell Angewandte wird als “concentration“ bezeichnet. Jedes Voxel wird dabei mit sich selbst multipliziert und führt so zu einer Kontrastverstärkung. Dann erfolgte das “fuzzy c-means (FCM) clustering“. Allgemein wird beim Clustering eine Menge so in Teilmengen (Cluster) aufgeteilt, dass die Elemente in einem Cluster möglichst ähnliche Eigenschaften haben. Beim Fuzzy-Clustering werden die Elemente der Menge unscharf aufgeteilt, d.h. die Elemente gehören verschiedenen Teilmengen partiell an. Als Fuzzy-Clustering-Algorithmus wurde der FCM-Algorithmus verwendet. Die Elemente der Menge waren die Voxel des VOI. Anhand der Röntgendichtewerte wurden zwei Fuzzy-Cluster gebildet (Knochen und Mark). Für jedes Voxel wurde die partielle Zugehörigkeiten zu den beiden Fuzzy-Clustern anhand der Röntgendichtewerte im Voxel ermittelt. Das Fuzzy-Cluster mit den durchschnittlich höheren Röntgendichtewerten war das Fuzzy-Cluster „Knochen“. Für jedes Voxel wurde nun nicht der höchste Wert an partieller Zugehörigkeit gesucht und das Voxel dann als „Knochen-Voxel“ oder „Mark-Voxel“ definiert. Vielmehr diente der Voxel-Wert an partieller Zugehörigkeit zum Fuzzy-Cluster „Knochen“ als Maß für den Knochenanteil des Voxel. Mit diesen Voxel-Werten wurden f-BVF Maps (fuzzy-Bone Volume Fraction Maps) erstellt. Auf diesen Karten (Maps) war jedes Voxel des VOI mit einem möglichen Wert von 0 bis 1 eingezeichnet. Der Wert 0 zeigte ein „Mark-Voxel“ an, der Wert 1 ein „Knochen-Voxel“, Werte zwischen 0 und 1 den entsprechenden Knochenanteil des Voxel.

Auf Grundlage dieser f-BVF Maps wurden nun dreidimensionale Parameter berechnet, mit denen Aussagen über die trabekuläre Knochenstruktur in den VOIs getroffen werden konnten. Jedem Voxel eines dreidimensionalen VOI wurde entsprechend der drei Raumrichtungen x, y, und z ein Wert i mit $i = 1, 2, \dots, I$, ein Wert j mit $j = 1, 2, \dots, J$ und ein Wert k mit $k = 1, 2, \dots, K$ zugeordnet. $\mu_{i,j,k}$ war der Wert des entsprechenden Voxel in der f-BVF Map. Es wurden folgende geometrische Fuzzy-Parameter berechnet:

Das f-BV (fuzzy-Bone Volumen), das f-TV (fuzzy-Total Volume), die f-BF (fuzzy-Bone Fraction), der Perimeter (Umfang) und die “compactness“ des VOI.

f-BV des VOI ergab sich aus der Summe aller $\mu_{i,j,k}$:

$$f\text{-BV}(\text{VOI}) = \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K \mu_{i,j,k} \quad (\text{Gleichung 5})$$

Das f-TV(VOI) war die Summe aller Voxel:

$$f\text{-TV}(\text{VOI}) = I \cdot J \cdot K \quad (\text{Gleichung 6})$$

f-BF(VOI) ergab sich aus dem Quotienten von f-BV(VOI) und f-TV(VOI).

Der Perimeter des VOI war folgendermaßen definiert:

$$\begin{aligned} \text{Perimeter}(\text{VOI}) &= \\ &= \sum_{i=1}^{I-1} \sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K |\mu_{i,j,k} - \mu_{i+1,j,k}| + \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^{J-1} \sum_{k=1}^K |\mu_{i,j,k} - \mu_{i,j+1,k}| + \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^{K-1} |\mu_{i,j,k} - \mu_{i,j,k+1}| \end{aligned} \quad (\text{Gleichung 7})$$

Die ‘‘compactness‘‘ des VOI wurde aus Volumen und Perimeter der VOI berechnet:

$$\text{compactness}(\text{VOI}) = \frac{\text{Volumen}(\text{VOI})}{[\text{Perimeter}(\text{VOI})]^3} \quad (\text{Gleichung 8})$$

Die partielle Zugehörigkeiten führen zu einer Unschärfe. Die ‘‘fuzziness‘‘ bezeichnet den Grad der Unschärfe. Die Schnittmenge zweier komplementärer Mengen ist in der gewöhnlichen Mengenlehre die leere Menge. Für zwei Fuzzy-Mengen gilt dies nicht. Je ‘‘fuzzier‘‘ eine Menge ist, desto größer ist die Schnittmenge mit ihrer komplementären Menge [113]. Daraus entwickelten sich die ‘‘indices of fuzziness‘‘. Sie können als Parameter für die trabekuläre Knochenstruktur verwendet werden.

Die ‘‘linear fuzziness‘‘ (lin.fuz.) γ_l wurde definiert als

$$\gamma_l(\text{VOI}) = \frac{2}{IJK} \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K \min(\mu_{i,j,k}, 1 - \mu_{i,j,k}) \quad (\text{Gleichung 9})$$

Die ‘‘quadratic fuzziness‘‘ (qua.fuz.) γ_q wurde definiert als

$$\gamma_q(\text{VOI}) = \frac{2}{\sqrt{IJK}} \left[\sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K \{\min(\mu_{i,j,k}, 1 - \mu_{i,j,k})\}^2 \right]^{1/2} \quad (\text{Gleichung 10})$$

Die Entropie ist ein Maß für den Informationsgehalt eines Bildes. Die logarithmische (H_{\log} , abgekürzt als log.Ent.) und die exponentielle (H_{\exp} , abgekürzt als exp.Ent.) Fuzzy-Entropie wurden wie folgt berechnet:

$$H_{\log}(VOI) = \frac{1}{IJK \ln(2)} \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K S_n(\mu_{i,j,k}) \quad (\text{Gleichung 11})$$

$$\text{mit } S_n(\mu_{i,j,k}) = -\mu_{i,j,k} \ln(\mu_{i,j,k}) - (1 - \mu_{i,j,k}) \ln(1 - \mu_{i,j,k}) \quad (\text{Gleichung 12})$$

und

$$H_{\exp}(VOI) = \frac{1}{IJK \sqrt{e-1}} \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K \left\{ \mu_{i,j,k} e^{(1-\mu_{i,j,k})} + (1 - \mu_{i,j,k}) e^{\mu_{i,j,k}} - 1 \right\} \quad (\text{Gleichung 13})$$

Die “indices of fuzziness” und die Fuzzy-Entropien können Werte von Null bis unendlich annehmen.

Ein weiterer Parameter, der die Struktur des trabekulären Knochens beschreibt, ist die Fraktale Dimension (FD). Sie ist ein Maß für die Komplexität der trabekulären Knochenarchitektur. Dazu mussten die f-BVF Maps binarisiert werden. Als Schwellenwert (Threshold) wurde 0,5 festgelegt. Voxel mit $\mu_{i,j,k} \geq 0,5$ wurden als „Knochenvoxel“ definiert, Voxel mit $\mu_{i,j,k} < 0,5$ als „Markvoxel“. Zur Bestimmung der f-FD (fuzzy-Fractal Dimension) wurde die “box counting method“ verwendet. Der trabekuläre Knochen des VOI wird dabei mit einem Gitternetz überdeckt. Die Breite eines einzelnen Gitters ist ε und die Anzahl der Boxen, die Knochen beinhalten, ist $N(\varepsilon)$. Die f-FD wurde dann definiert als

$$\text{f-FD} = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} - \frac{\log N(\varepsilon)}{\log \varepsilon} \quad (\text{Gleichung 14})$$

Die verwendete Software zur Fuzzy Logic Analyse basiert auf MATLAB (Version 7.0, The MathWorks, Natick, MA, USA) und wurde an der University of California in San Francisco entwickelt.

4.6.3 Skalierungs-Index-Methode (SIM)

Die Skalierungs-Index-Methode (“scaling index method“) erlaubt eine strukturelle Charakterisierung beliebig dimensionaler Punktverteilungen. Sie wird beispielsweise bei der Früherkennung des malignen Melanoms eingesetzt [100]. Bei der Knochenstrukturanalyse werden die Bilddaten als vierdimensionale Punktverteilung dargestellt und nicht-lineare Struktur-aspekte der Punktverteilung untersucht. Dazu wird jedes Voxel als Punkt mit vier Dimensionen definiert, wobei sich die vier Dimensionen aus Raumkoordinate x , y und z sowie dem Grauwert des Voxels zusammensetzen. Eine Binarisierung der Bilddaten ist nicht notwendig. Für jeden einzelnen Punkt dieser vierdimensionalen Punktverteilung kann der lokale Skalierungsindex α , ein Maß für die lokale Dimensionalität, berechnet werden. Mit α kann zwischen stabförmigen (“rod-like“) Knochenstrukturen ($\alpha \approx 1$), plattenförmigen (“plate-like“) Knochenstrukturen ($\alpha \approx 2$) und zufälligem unstrukturiertem Hintergrund ($\alpha \approx 3$) unterschieden werden. Aus der Häufigkeitsverteilung der berechneten Skalierungsindizes lassen sich Maße für die trabekuläre Knochenstruktur ableiten. Die SIM wurde bereits auf in vivo MRT-Bilddaten des distalen Radius und auf in vitro MRT-Bilddaten des Femurs und der Wirbelsäule angewendet [17;84]. In dieser Studie wurde die SIM nun erstmalig auf MSCT-Bilddaten angewendet.

Dazu wurde jedes Voxel i , welches innerhalb eines VOI lag, als Punkt mit dem Vektor $\vec{p}_i = (x_i, y_i, z_i, g_i)$ definiert. x_i , y_i und z_i stehen für die Raumkoordinaten und g_i für den Grauwert des Voxel i . In Anlehnung an die Gauß-Funktion wurde für jeden Punkt mit dem Vektor \vec{p}_i die gewichtete kumulative Punktverteilung $\rho(\vec{p}_i, r)$ berechnet:

$$\rho(\vec{p}_i, r) = \sum_{j=1}^N e^{-\left(\frac{d_{ij}}{r}\right)^2} \quad \text{(Gleichung 15)}$$

d_{ij} ist die Entfernung zwischen zwei Punkten \vec{p}_i und \vec{p}_j :

$$d_{ij} = \left\| \vec{p}_i - \vec{p}_j \right\| \quad \text{(Gleichung 16)}$$

N ist die Anzahl der Punkte \vec{p}_j , die innerhalb einer Kugel mit dem Mittelpunkt \vec{p}_i und dem Radius r liegen. Der Radius r gibt den Skalierungsbereich an.

$\rho(\vec{p}_i, r)$ ist eine gewichtete kumulative Punktverteilung, weil jeder Punkt \vec{p}_j entsprechend seiner Nähe zu \vec{p}_i in die Gesamtsumme einfließt.

Der gewichtete Skalierungsindex $\alpha(\vec{p}_i, r)$ ist die Ableitung von $\rho(\vec{p}_i, r)$ nach $\ln r$:

$$\alpha(\vec{p}_i, r) = \frac{\partial \ln \rho(\vec{p}_i, r)}{\partial \ln r} = \frac{\sum_{j=1}^N 2 \left(\frac{d_{ij}}{r}\right)^2 e^{-\left(\frac{d_{ij}}{r}\right)^2}}{\sum_{j=1}^N e^{-\left(\frac{d_{ij}}{r}\right)^2}} \quad \text{(Gleichung 17)}$$

$\alpha(\vec{p}_i, r)$ wurde für alle Punkte \vec{p}_i berechnet und dann deren Häufigkeitsverteilung $P(\alpha)$ ermittelt. In der folgenden Abbildung ist exemplarisch die Häufigkeitsverteilung $P(\alpha)$ gegen α eines VOI aufgetragen:

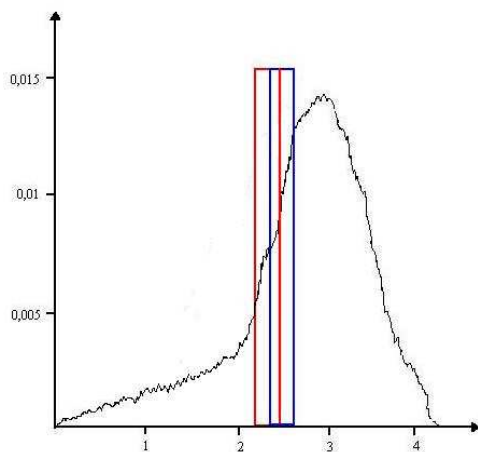


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung eines $P(\alpha)$ – Spektrums

In der Abbildung 5 sind zudem zwei unabhängig voneinander verschiebbare Fenster (blau und rot) mit variabler Fensterweite dargestellt. Damit können verschiedene Teile des $P(\alpha)$ -Spektrums ausgewählt werden. Der Übergangsbereich von stabförmigen (“rod-like“) zu plattenförmigen (“plate-like“) Knochenstrukturen bzw. zu unstrukturiertem Hintergrund liegt im Bereich $\alpha = [1,8;3,3]$. Durch geeignete Platzierung und Weite der Fenster in diesem Bereich kann unstrukturierter Hintergrund ausgeblendet werden und Häufigkeiten $\Delta P(\alpha)$ von Knochenstrukturen (“plates“ und “rods“) ermittelt werden. Der Prozentsatz an Punkten mit α -

Werten, die innerhalb von Fenster 1 (F1) bzw. Fenster 2 (F2) liegen, wird als $\Delta_{F1}P(\alpha)$ bzw. $\Delta_{F2}P(\alpha)$ bezeichnet.

Als abschließender Strukturparameter wurde $m_{P(\alpha)}$ bestimmt:

$$m_{P(\alpha)} = \Delta_{F1}P(\alpha) + \frac{\Delta_{F1}P(\alpha)}{\Delta_{F2}P(\alpha)} \quad \text{(Gleichung 18)}$$

Durch den ersten Summanden wird ein Teil des $P(\alpha)$ -Spektrums ausgewählt. Der zweite Summand misst die Änderung in einem relevanten Teil des Spektrums.

Für den Skalierungsbereich wurde in der ersten Messreihe ein r-Wert von 1,6 und in einer zweiten Messreihe ein r-Wert von 2 verwendet. Die Platzierung und Weite der Fenster waren für das VOI des Kopfes, Halses und Trochanter unterschiedlich. Bei der ersten Messreihe wurde zusätzlich ein $m_{p(\alpha)}$ über alle drei VOIs bestimmt. Die Platzierung und Weite der Fenster wurde so gewählt, dass die Korrelation von $m_{p(\alpha)}$ mit der Bruchlast (FL) optimal war.

Die verwendete Software basiert auf IDL (Interactive Display Language, Research Systems, Boulder, Colorado, USA) und wurde am Max-Planck-Institut für extraterrestrische Physik in Garching entwickelt.

4.6.4 Minkowski Funktionalen (MF)

Die Minkowski Funktionalen werden in der Astrophysik zur Strukturbeschreibung von Galaxien benutzt [59;82]. Böhm et al. wendeten die MF erstmals auf Bilddaten des trabekulären Knochens an [15]. Die MF sind nicht-lineare topologische Parameter, die zur Vorhersage der Bruchlast geeignet sind.

Die Anzahl der MF, die bestimmt werden können, entspricht der Dimension des Bildes plus eins. Folglich konnten in dieser Studie aus den 3D-MSCT-Bildern das Volumen („volume“, V_{MF}), die Oberfläche („surface area“, Sur_{MF}), die mittlere Krümmung („mean integral curvature“, $Cur_{V_{MF}}$) und die Euler-Kennzahl („Euler characteristic“, Eul_{MF}) berechnet werden. Dafür mussten die Bilder binarisiert werden. Die Binarisierung erfolgte für alle Schwellenwerte zwischen 180 und 220mg/cm³ Hydroxyapatit in Schritten von 0,1mg/cm³. Der Schwellenwert in [mg/cm³] wurde gemäß Gleichung 2 in jedem Bild in einen Schwellenwert in Hounsfield Units (HU) umgerechnet und dieser dann angewendet. In den binarisierten Bildern wurden die MF nach dem Algorithmus von Michielsen et al. über alle drei VOIs berechnet [83]. Dabei werden die „offenen“ Flächen, Eckpunkte und Kanten von jedem „Knochenvoxel“ gezählt. Ein Voxel besteht aus sechs Flächen, acht Eckpunkten und zwölf

Kanten. Ein „Knochenvoxel“ hat eine „offene“ Fläche/ Kante bzw. einen „offenen“ Eckpunkt, wenn diese(r) nicht mit einem unmittelbar benachbarten „Knochenvoxel“ geteilt wird. n_f ist die Anzahl der „offenen“ Flächen“, n_e die Anzahl der „offenen“ Eckpunkte, n_k die Anzahl der „offenen“ Kanten und n_v die Anzahl der „Knochenvoxel“.

Das Volumen V_{MF} ist definiert als:

$$V_{MF} = n_v \quad \text{(Gleichung 19)}$$

Die Oberfläche Sur_{MF} ist definiert als:

$$Sur_{MF} = -6n_v + 2n_f \quad \text{(Gleichung 20)}$$

Die mittlere Krümmung $Curv_{MF}$ ist definiert als:

$$Curv_{MF} = \frac{1}{2}(3n_v - 2n_f + n_k) \quad \text{(Gleichung 21)}$$

Die Euler-Kennzahl Eul_{MF} ist definiert als:

$$Eul_{MF} = -n_v + n_f - n_k + n_e \quad \text{(Gleichung 22)}$$

Die Leistung des Computerprogramms war nicht unbedingt das Zählen an sich, sondern das Vermeiden von Mehrfachzählungen von Flächen, Eckpunkten und Kanten.

Die MF wurden für alle Schwellenwerte berechnet, für die statistische Analyse letztlich aber nur zwei Schwellenwerte ausgewählt. Zum einen der Schwellenwert von $200\text{mg}/\text{cm}^3$ Hydroxyapatit, da dieser Schwellenwert auch bei den morphologischen Parametern verwendet wurde. Zum anderen ein Schwellenwert, der für die vier Parameter unterschiedlich war und so ausgewählt wurde, dass die Korrelation eines jeden Parameters mit der Bruchlast (FL) optimal war. Für V_{MF} lag dieser Schwellenwert bei $201,0\text{mg}/\text{cm}^3$, für Sur_{MF} bei $203,8\text{mg}/\text{cm}^3$, für $Curv_{MF}$ bei $208,6\text{mg}/\text{cm}^3$ und für Eul_{MF} bei $196,2\text{mg}/\text{cm}^3$. Im Folgenden wird der Schwellenwert den MF hinten angestellt. So wird etwa das V_{MF} bei dem Schwellenwert $200\text{mg}/\text{cm}^3$ mit „ $V_{MF}200$ “, die Eul_{MF} beim optimierten Schwellenwert mit „ Eul_{MFopt} “ abgekürzt.

Die verwendete Software basiert auf IDL (Interactive Display Language, Research Systems, Boulder, Colorado, USA) und wurde am Max-Planck-Institut für extraterrestrische Physik in Garching entwickelt.

4.7 Frakturstatus der Wirbelsäule

Von allen Spendern wurde der Frakturstatus der thoraco-lumbalen Wirbelsäule von Th6 bis L4 erhoben. Es wurden konventionelle Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule von a.p. und lateral gemacht (Abbildung 6). Zur Einteilung wurde der SFI (“Spine Fracture Index“), wie von Genant et al. beschrieben, verwendet [37]. Wirbelsäulendeformitäten, die Höhenminderungen von 20% und mehr hatten, wurden als osteoporotische Frakturen eingestuft. Höhenminderungen um 20% bis 25% erhielten den SFI-Grad 1, Höhenminderungen um 25% bis 40% den SFI-Grad 2 und Höhenminderungen, die größer als 40% waren, den SFI-Grad 3. Die Spender wurden dem Frakturstatus entsprechend in eine Untergruppe mit (n=71) und eine Untergruppe ohne osteoporotische Wirbelsäulenfrakturen (n=112) aufgeteilt. Von vier Spendern konnte der Frakturstatus nicht erhoben werden.

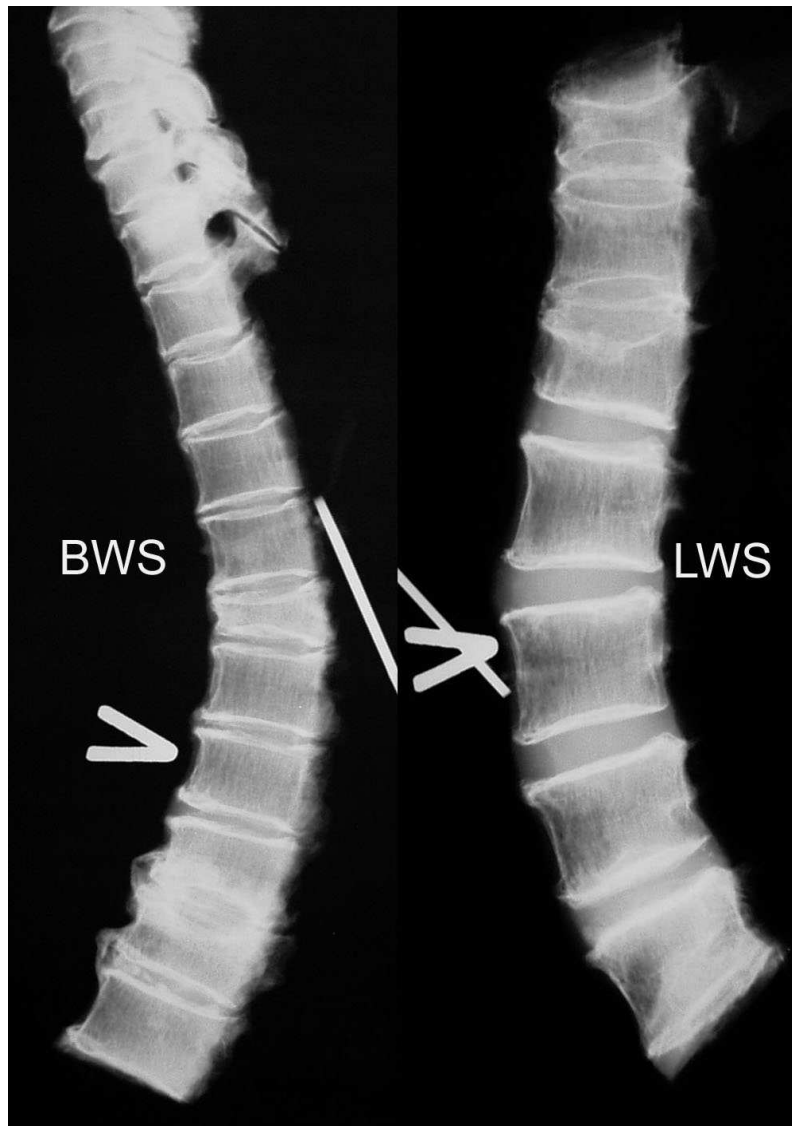


Abbildung 6: Laterale Röntgen-Aufnahmen der Brust- und Lendenwirbelsäule (BWS bzw. LWS)

4.8 Bruchlastbestimmung

Um eine Aussage über die mechanische Stärke und Beanspruchbarkeit des Femurs zu treffen, dient die Bruchlast (FL) derzeit als Goldstandard. Zur Bruchlastbestimmung wurde in dieser Studie ein biomechanischer Test durchgeführt, bei dem ein seitlicher Sturz auf den Trochanter major simuliert wurde. Dieser Test wurde bereits von Eckstein et al. angewendet und beschrieben [35]. Die Testmaschine (Zwick 1445, Ulm, Deutschland) war mit einem Messfühler von 10kN und Software zur Auswertung der Messergebnisse ausgerüstet. Der Oberschenkelkopf zeigte nach unten und lag auf einer ebenen Fläche auf. Der Schaft wurde so fixiert, dass er einen Neigungswinkel von 10° zur Horizontalen und der Hals eine Innenrotation von 15° hatte. Auf den Trochanter major wurde durch eine weiche Auflage, die das umgebende Weichteilgewebe simulieren sollte, eine Kraft appliziert. Pinilla et al. zeigten, dass die Richtung der Krafteinwirkung die Bruchlast entscheidend beeinflusst [99]. Die verwendete Testkonfiguration orientierte sich an dieser Studie. In der folgenden Abbildung ist der Versuchsaufbau schematisch skizziert:

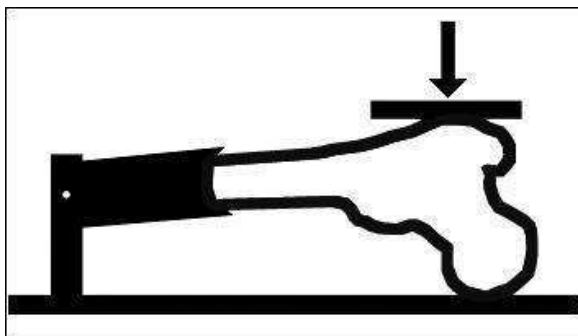


Abbildung 7: Versuchsaufbau des biomechanischen Tests

Durch die applizierte Kraft wurde der Knochen verformt. Es wurden Zeit, Wegstrecke und Kraft gemessen. Durch Auftragen der Wegstrecke in [mm] gegen die Kraft in [N] erhielt man Kurven wie in Abbildung 8. Der anfängliche lineare Anstieg der Kurve entspricht dabei der reversiblen, elastischen Verformung des Oberschenkels. Diese hat jedoch seine Grenzen, der Oberschenkel frakturiert schließlich, d.h. verformt sich irreversibel. In der Kurve ist dies an dem Ende des linearen Anstiegs und dem darauffolgenden Abfall der Kraft zu erkennen. Dieses Maximum der Kurve wurde als Bruchlast (FL) definiert.

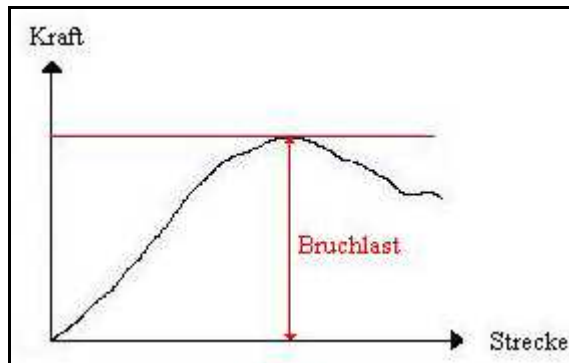


Abbildung 8: Wegstrecke-Kraft-Kurve im biomechanischen Test

4.9 Daten zum Vergleich der Platzierungstechniken

Die MSCT-Bilder von 111 der 187 Oberschenkelpräparate wurden bereits von Bauer et al. für eine Studie verwendet [8]. Durch die manuelle Platzierung von ROIs ("regions of interest") im Oberschenkelkopf, -hals und Trochanter major bestimmte Bauer für denselben "global threshold" wie in dieser Studie morphologische Parameter. Er stellte dankenswerter Weise die Ergebnisse für app.BF, app.TbN, app.TbSp und app.TbTh der 111 Präparate zur Verfügung. Anhand dieser Parameter, die auch in dieser Studie bestimmt wurden, wurden manuelle ROI- und automatische VOI-Platzierungstechnik miteinander verglichen.

4.10 Statistische Analyse

Es wurden die Mittelwerte, Standardabweichungen und 95%-Konfidenzintervalle von den DXA-, QCT- und Strukturparametern sowie von Bruchlast, Alter, Größe und Gewicht berechnet. Gleiches wurde für die gebildeten Untergruppen männliche und weibliche Spender, Spender mit und ohne Wirbelsäulenfraktur sowie Spender mit Hals-, Schaft- und trochantären Frakturen im biomechanischen Test ermittelt. Der Kolmogorov-Smirnov-Test (KS-Test) zeigte, dass für die Mehrheit der Parameter keine Normalverteilung angenommen werden konnte. Deshalb wurden mögliche signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test bzw. dem Kruskal-Wallis-Test ermittelt. Unterschiede zwischen den ROIs bzw. VOIs wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test unter Berücksichtigung der Bonferroni Korrektur für multiple Vergleiche untersucht. Als Maß für die Korrelation zwischen zwei Parametern wurden die Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet. Mit der Fisher-Z-Transformation wurde überprüft, ob signifikante Unterschiede zwischen den Korrelationskoeffizienten bestanden.

Um einschätzen zu können, ob anhand eines Parameters zwischen Spendern mit und ohne Wirbelsäulenfraktur unterschieden werden kann, wurden ROC-Kurven ("receiver-operator-characteristic") für die Parameter berechnet. Als Maß für die Differenzierungsfähigkeit eines Parameters wurde die AUC ("area under the curve") bestimmt und auf Signifikanz geprüft. Für einige Parameter wurden in den ROC-Kurven der Schwellenpunkt mit dem maximalen Youden-Index ermittelt. Der Schwellenpunkt legt einen Wert fest, ab dem ein bestimmtes Ereignis klar definiert ist (z.B. Wirbelsäulenfraktur ja/ nein). Der maximale Youden-Index beschreibt den Schwellenpunkt, bei dem die Summe von Sensitivität und Spezifität minus eins am größten ist.

Mit dem ermittelten Schwellenpunkt für die Bruchlast wurde diese in zwei Kategorien aufgeteilt. Die Bruchlast wurde als binär abhängige Variable betrachtet und durch logistische multivariate Regressionsmodelle untersucht, wie gut sie durch mehrere unabhängige Variablen (DXA-, QCT- und Strukturparameter) vorhergesagt werden kann. Die Parameter wurden auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ in das jeweilige Modell eingeschlossen. Zur Beurteilung der Güte der Modelle diente das Nagelkerke R^2 . Um signifikante Unterschiede zwischen den Modellen festzustellen, wurde der Likelihood-Ratio-Test verwendet.

Für den Vergleich von manueller und automatischer Platzierungstechnik wurden für die 111 Präparate jeweils Mittelwerte, Standardabweichungen und 95%-Konfidenzintervalle der morphologischen Strukturparameter und DXA-Parameter sowie von Bruchlast, Alter, Größe und Gewicht berechnet. Der KS-Test zeigte, dass für die Mehrheit der Parameter keine Normalverteilung angenommen werden konnte. Mögliche Unterschiede zwischen manueller und automatischer Platzierungstechnik wurden deshalb mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Test ermittelt. Es wurden jeweils die Korrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet und Unterschiede mit der Fisher-Z-Transformation auf Signifikanz geprüft.

Für alle statistischen Berechnungen dieser Studie wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt. Die statistische Analyse wurde mit SPSS für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt und von Frau Dipl.-Mathe. R. Busch und Frau Dipl.-Stat. P. Heinrich (Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, TU München) betreut.

4.11 Präzisionsfehler

Um die Reproduzierbarkeit der Bildnachbearbeitung zu untersuchen und mögliche Präzisionsfehler zu erfassen, wurde die automatische Segmentierung von drei weiblichen und drei männlichen Oberschenkelpräparaten durch zwei Beobachter überwacht. Von beiden

Beobachtern wurden unabhängig voneinander manuelle Korrekturen durchgeführt, falls diese nötig waren. Um die Präzisionsfehler der Bildakquisition und der Bildnachbearbeitung zu untersuchen, wurden drei Präparate im CT repositioniert und ein zweites Mal gescannt. Die beiden Bildaufnahmen eines jeden Präparats wurden nachbearbeitet und die Segmentierung dabei wieder von zwei Beobachtern überwacht. Es wurden die Größe, die QCT-BMD und die vier morphologischen Parameter der drei VOIs bestimmt. Die Präzisionsfehler dieser Parameter wurden als Wurzel aus dem Mittelwert der quadrierten Variationskoeffizienten der wiederholten Messungen (“root mean square“) nach Gluer et al. berechnet [38].

5. Ergebnisse

5.1 Explorative Datenanalyse

Das Untersuchungskollektiv umfasste 187 Oberschenkelpräparate. Davon waren 93 Präparate von weiblichen Spendern und 94 von männlichen Spendern. 71 Spender wiesen Frakturen der Wirbelsäule auf. Bei 112 Spendern konnte keine Wirbelsäulenfraktur nachgewiesen werden. Von vier Spendern konnte der Wirbelsäulen-Frakturstatus nicht erhoben werden. Im biomechanischen Test ergaben sich 80 Hals-, 37 Schaft- und 70 trochantäre Frakturen.

Die Spender hatten eine Altersspanne von 52 bis 100 Jahren. Das durchschnittliche Alter und dessen Standardabweichung betragen 79 ± 10 Jahre. Der Altersunterschied zwischen Männern und Frauen war nicht signifikant ($p > 0,05$). Allerdings waren die Männer signifikant größer und schwerer als die Frauen.

Die Bruchlast (FL) war breit gestreut. Sie betrug durchschnittlich $4,0\text{kN} \pm 1,5\text{kN}$. Ihr Minimum lag bei $0,462\text{kN}$, ihr Maximum bei $8,156\text{kN}$. Sie war bei Männern signifikant größer als bei Frauen und in der Untergruppe mit Wirbelsäulenfrakturen signifikant kleiner als in der Untergruppe ohne Wirbelsäulenfraktur ($p < 0,05$). Die Bruchlast war auch zwischen den Frakturtyp-Untergruppen signifikant unterschiedlich. Bei der Untergruppe mit Schaftfrakturen war sie am größten und bei der Untergruppe mit Halsfrakturen am kleinsten.

Die DXA-BMD war am Trochanter ($0,67\text{g/cm}^2$) und Hals ($0,71\text{g/cm}^2$) signifikant geringer als am Schaft ($0,96\text{g/cm}^2$) und dem gesamten proximalen Femur ($0,80\text{g/cm}^2$). Alle BMC- und BMD-Werte, die mittels DXA bestimmt wurden, unterschieden sich signifikant in den korrespondierenden Untergruppen (Geschlecht, Frakturtyp und Ws-Frakturstatus). Es ergab sich dasselbe Bild wie bei der Bruchlast.

Alle Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle dieser Parameter sowie signifikante Unterschiede in den korrespondierenden Untergruppen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Mittelwerte und 95%-KI verschiedener Parameter

Parameter	Region	Alle Femora (n=187)		Alle Femora nach Geschlecht				Alle Femora nach Frakturtyp						Alle Femora nach Ws-Frakturstatus			
				Männlich (n=94)		Weiblich (n=93)		Hals (n=80)		Trochanter (n=70)		Schaft (n=37)		Keine Fraktur (n=112)		Fraktur vorhanden (n=71)	
Alter [Jahre]		79,3	77,8 80,7	78,5	76,4 80,7	80	78 82	80,3	78 82,6	78,8	76,5 81	78,1	74,6 81,6	79	77,1 80,9	80,5	78,2 82,8
Größe [cm]		165	163 166	171	169 172	159	157 160	162	160 164	167	165 169	167	164 170	166	165 168	162	160 165
Gewicht [kg]		59,5	57,3 61,7	63,9	61 66,8	54,9	51,8 57,9	55	52 58,1	61,3	57,6 65	65,2	60,2 70,3	61,7	58,8 64,6	55,8	52,4 59,2
FL [N]		4008	3789 4227	4725	4409 5042	3283	3059 3508	3155	2897 3412	4540	4195 4884	4849	4371 5327	4396	4102 4690	3398	3101 3695
DXA-BMC [g]	Hals	3,84	3,67 4,01	4,45	4,23 4,67	3,22	3,05 3,4	3,31	3,09 3,53	4,14	3,87 4,41	4,43	4,08 4,78	4,12	3,91 4,33	3,4	3,14 3,65
DXA-BMC [g]	Trochanter	10,08	9,52 10,63	12,38	11,64 13,11	7,75	7,24 8,26	8,21	7,54 8,87	10,82	9,97 11,67	12,71	11,32 14,1	11,05	10,32 11,78	15,46	14,75 16,16
DXA-BMC [g]	Schaft	14,49	13,93 15,06	16,43	15,68 17,19	12,53	11,89 13,16	12,98	12,18 13,77	15,41	14,49 16,32	16,04	14,78 17,29	12,95	12,05 13,85	30,54	29,02 32,06
DXA-BMC [g]	Gesamt	28,35	27,15 29,55	33,16	31,61 34,71	23,5	22,28 24,71	24,5	22,94 26,05	30,22	28,37 32,06	33,17	30,33 36,01	30,54	29,02 32,06	24,97	23,16 26,78
DXA-BMD [g/cm ²]	Hals	0,71	0,69 0,74	0,77	0,74 0,81	0,65	0,62 0,68	0,64	0,6 0,67	0,76	0,72 0,79	0,79	0,73 0,84	0,75	0,72 0,78	0,65	0,61 0,69
DXA-BMD [g/cm ²]	Trochanter	0,67	0,65 0,7	0,76	0,72 0,79	0,58	0,55 0,61	0,6	0,57 0,64	0,7	0,66 0,74	0,77	0,71 0,82	0,72	0,69 0,76	0,59	0,55 0,63
DXA-BMD [g/cm ²]	Schaft	0,96	0,93 0,99	1,04	0,99 1,08	0,88	0,83 0,92	0,87	0,82 0,92	1,01	0,96 1,06	1,05	0,98 1,13	1,01	0,97 1,05	0,87	0,81 0,92
DXA-BMD [g/cm ²]	Gesamt	0,8	0,77 0,83	0,88	0,84 0,91	0,72	0,69 0,76	0,73	0,69 0,77	0,84	0,8 0,88	0,89	0,82 0,95	0,85	0,82 0,88	0,72	0,68 0,77

Dick gedruckt: signifikante Unterschiede (p<0,05) zwischen korrespondierenden Untergruppen

Alle morphologischen Parameter zeigten signifikante Unterschiede zwischen Kopf, Hals und Trochanter ($p < 0,05$). App.BF, app.TbN, app.TbTh waren im Kopf am größten und im Hals am kleinsten. Für die app.TbSp war es genau umgekehrt. Die Frakturtyp-Untergruppen unterschieden sich signifikant in allen morphologischen Parametern in Kopf, Hals und Trochanter. Bei Schaftfrakturen waren app.BF, app.TbN, app.TbTh am größten, bei Halsfrakturen am kleinsten. Dagegen war die app.TbSp bei Halsfrakturen am größten und bei Schaftfrakturen am kleinsten. Mit Ausnahme der app.TbN im Kopf wies die Untergruppe ohne Wirbelsäulenfraktur signifikant höhere Werte von app.BF, app.TbN, app.TbTh auf als die Untergruppen mit Wirbelsäulenfrakturen. Für die app.TbSp war es umgekehrt. Männer und Frauen unterschieden sich signifikant in allen morphologischen Parametern bis auf die app.TbN im Kopf und app.TbSp und app.TbTh im Hals. Männer hatten eine größere app.BF, app.TbN und app.TbTh. Frauen hatten eine größere app.TbSp. Alle Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle der morphologischen Parameter sowie signifikante Unterschiede in den korrespondierenden Untergruppen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Mittelwerte und 95%-KI der morphologischen Strukturparameter

Parameter	Region	Alle Femora (n=187)		Alle Femora nach Geschlecht				Alle Femora nach Frakturtyp						Alle Femora nach Ws-Frakturstatus			
				Männlich (n=94)		Weiblich (n=93)		Hals (n=80)		Trochanter (n=70)		Schaft (n=37)		Keine Fraktur (n=112)		Fraktur vorhanden (n=71)	
app.BF	Kopf	0,55	0,53	0,58	0,56	0,51	0,48	0,5	0,46	0,57	0,54	0,62	0,57	0,58	0,55	0,5	0,46
			0,57		0,61		0,54		0,53		0,6		0,66		0,6		0,54
app.TbN [mm ⁻¹]	Kopf	0,73	0,72	0,73	0,71	0,74	0,71	0,71	0,68	0,76	0,74	0,74	0,7	0,73	0,71	0,74	0,71
			0,75		0,76		0,76		0,74		0,79		0,77		0,75		0,76
app.TbSp [mm]	Kopf	0,66	0,58	0,59	0,52	0,73	0,6	0,8	0,64	0,56	0,53	0,53	0,45	0,62	0,51	0,72	0,63
			0,73		0,65		0,86		0,96		0,59		0,61		0,73		0,82
app.TbTh [mm]	Kopf	0,79	0,74	0,86	0,79	0,72	0,67	0,73	0,66	0,8	0,73	0,89	0,79	0,84	0,78	0,71	0,64
			0,83		0,93		0,77		0,79		0,88		0,99		0,9		0,77
app.BF	Hals	0,1	0,08	0,1	0,09	0,09	0,07	0,07	0,05	0,1	0,08	0,15	0,11	0,1	0,09	0,08	0,06
			0,11		0,12		0,11		0,09		0,12		0,18		0,12		0,11
app.TbN [mm ⁻¹]	Hals	0,27	0,24	0,3	0,25	0,25	0,2	0,2	0,16	0,29	0,24	0,39	0,31	0,29	0,25	0,23	0,18
			0,3		0,34		0,29		0,24		0,33		0,47		0,33		0,28
app.TbSp [mm]	Hals	11,2	9,45	9,95	7,56	12,45	9,88	14,15	11,19	10,35	7,52	6,51	3,94	9,19	7,38	14,54	11,04
			12,95		12,34		15,02		17,1		13,19		9,08		11		18,04
app.TbTh [mm]	Hals	0,29	0,28	0,29	0,28	0,29	0,27	0,27	0,26	0,29	0,28	0,32	0,29	0,3	0,29	0,28	0,26
			0,3		0,31		0,3		0,29		0,31		0,35		0,31		0,3
app.BF	Trochanter	0,15	0,14	0,19	0,17	0,11	0,1	0,13	0,11	0,15	0,13	0,2	0,16	0,17	0,15	0,12	0,1
			0,17		0,21		0,13		0,16		0,17		0,24		0,19		0,14
app.TbN [mm ⁻¹]	Trochanter	0,39	0,36	0,47	0,43	0,31	0,27	0,35	0,3	0,39	0,35	0,48	0,42	0,44	0,4	0,31	0,27
			0,42		0,51		0,34		0,4		0,43		0,55		0,47		0,35
app.TbSp [mm]	Trochanter	5,92	4,47	3,84	2,41	8,03	5,53	8,17	5,12	4,3	3,42	4,12	1,42	3,87	3,07	9,34	5,81
			7,38		5,26		10,53		11,23		5,17		6,83		4,66		12,87
app.TbTh [mm]	Trochanter	0,35	0,34	0,37	0,35	0,33	0,31	0,34	0,32	0,35	0,33	0,39	0,34	0,37	0,35	0,32	0,31
			0,36		0,39		0,34		0,35		0,37		0,39		0,34		

Dick gedruckt: signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen korrespondierenden Untergruppen

Die Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle ausgewählter Fuzzy Logic Parameter sind in Tabelle 3 dargestellt. Die größten Mittelwerte der ausgewählten Parameter waren im Kopf zu finden, die niedrigsten im Hals. Die Parameter unterschieden sich in Kopf, Hals und Trochanter signifikant ($p < 0,05$).

Tabelle 3: Mittelwerte und 95%-KI ausgewählter Fuzzy Logic Parameter

	Kopf	Hals	Trochanter
f-BF	0,442 (0,437-0,447)	0,363 (0,352- 0,374)	0,410 (0,405-0,416)
lin.fuz.	0,349 (0,347-0,350)	0,326 (0,322-0,331)	0,344 (0,342-0,346)
qua.fuz.	0,441 (0,440-0,442)	0,422 (0,417-0,427)	0,437 (0,436-0,439)
log.Ent.	0,572 (0,570-0,574)	0,544 (0,538-0,550)	0,565 (0,563-0,568)
exp.Ent.	0,510 (0,508-0,512)	0,481 (0,475-0,487)	0,503 (0,501-0,506)
f-FD	0,890 (0,888-0,892)	0,810 (0,805-0,815)	0,866 (0,863-0,869)

Die Werte aller Fuzzy Logic Parameter mit Ausnahme der "compactness" waren im Kopf, Hals und Trochanter bei den Männern größer als bei den Frauen. Bis auf die beiden "fuzziness"- und Entropie-Parameter im Hals waren die Unterschiede signifikant ($p < 0,05$). In der Untergruppe ohne Wirbelsäulenfraktur waren alle Fuzzy Logic Parameter im Kopf, Hals und Trochanter mit Ausnahme der "compactness" größer als in der Untergruppe mit Wirbelsäulenfrakturen. Allerdings waren die Unterschiede für alle Parameter im Hals, für die f-BF im Kopf sowie für alle f-FD nicht signifikant. Bei der Untergruppe mit Schaftfrakturen waren die meisten Parameter in allen drei VOIs am größten und bei der Untergruppe mit Halsfrakturen am kleinsten. Eine Ausnahme war die "compactness". Sie war in allen drei VOIs bei der Untergruppe mit Halsfrakturen am größten und in der Untergruppe mit Schaftfrakturen am kleinsten, wobei die Unterschiede signifikant waren ($p < 0,05$).

Die Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle der berechneten $m_{p(\alpha)}$ sind in Tabelle 4 aufgelistet. Entsprechend ihrer Zugehörigkeit zur ersten oder zweiten Messreihe sind sie mit einer „1“ oder „2“ versehen. $m_{p(\alpha)1g}$ steht für die Gesamtmessung über alle drei VOIs. Die $m_{p(\alpha)}$ der verschiedenen VOIs sind aufgrund der unterschiedlichen Platzierung und Breite der Fenster nicht miteinander vergleichbar.

Tabelle 4: Mittelwerte und 95% KI der $m_{p(\alpha)}$

	Kopf	Hals	Trochanter
$m_{p(a)1}$	8,535 (8,524-8,546)	1,199 (1,196-1,202)	2,329 (2,327-2,332)
$m_{p(a)2}$	10,315 (10,304-10,326)	0,950 (0,948-0,951)	3,748 (3,740-3,756)
$m_{p(a)1g}$	2,050 (2,048-2,051)		

Männer hatten gegenüber Frauen bis auf $m_{p(\alpha)2}$ im Hals überall höhere Werte. Die Unterschiede waren bis auf $m_{p(\alpha)1}$ im Hals signifikant ($p < 0,05$). Das gleiche Bild ergab sich für die Untergruppe ohne gegenüber der Untergruppe mit Wirbelsäulenfrakturen. Die Untergruppe mit Halsfrakturen hatte im Hals den höchsten $m_{p(\alpha)2}$ -Wert, die Untergruppe mit Schaftfrakturen dort den Kleinsten. Ansonsten waren die Werte der Untergruppe mit Schaftfrakturen überall am höchsten und die Werte der Untergruppe mit Halsfrakturen überall am kleinsten, wobei die Unterschiede alle signifikant waren ($p < 0,05$).

Die Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle der Minkowski Funktionalen (MF) sind für die zwei Schwellenwerte in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Mittelwerte und 95%-KI der Minkowski Funktionalen

Schwellenwert	200 mg/cm ³	optimiert
V_{MF}	$5,83 \times 10^8$ ($5,67 \times 10^8$; $17,3 \times 10^8$)	374633 (350661; 398605)
Sur_{MF}	436475 (417309; 455641)	321978 (301546; 342409)
Cur_{MF}	-2526,62 (-3611,31; -1441,93)	7804,10 (7179,10; 8429,11)
Eul_{MF}	-2387,47 (-2590,85; -2184,09)	327,34 (111,24; 543,43)

Die Unterschiede zwischen Männern und Frauen waren für alle MF bei beiden Schwellenwerten signifikant ($p < 0,05$). Bei den Männern waren V_{MF200} , Sur_{MF200} und alle vier MF beim optimierten Schwellenwert größer, bei den Frauen Cur_{MF200} und Eul_{MF200} . Auch die Unterschiede zwischen den Untergruppen mit und ohne Wirbelsäulenfraktur waren bis auf Eul_{MF200} signifikant. Die Untergruppe mit Wirbelsäulenfrakturen hatte höhere V_{MF200} , Cur_{MF200} und Eul_{MF200} . Bei der Untergruppe ohne Wirbelsäulenfraktur waren Sur_{MF200} und die vier MF beim optimierten Schwellenwert höher. Bei den Frakturtyp-Untergruppen waren die Unterschiede für alle MF bei beiden Schwellenwerten signifikant. V_{MF200} , Sur_{MF200} und alle vier MF beim optimierten Schwellenwert waren bei den Schaftfrakturen am größten und bei den Halsfrakturen am kleinsten. Umgekehrt waren bei den Halsfrakturen Cur_{MF200} und Eul_{MF200} am größten und bei den Schaftfrakturen am kleinsten.

Die trabekuläre BMC und BMD wurde mittels QCT von 178 Oberschenkelpräparaten bestimmt. 87 Präparate stammten von männlichen, 91 Präparate von weiblichen Spendern. Die Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle von QCT-BMC und QCT-BMD in Kopf, Hals und Trochanter sind in Tabelle 6 aufgeführt. Sowohl die QCT-BMC als auch die QCT-BMD der drei VOIs unterschieden sich signifikant ($p < 0,05$). Die höchsten Werte von QCT-BMC

und QCT-BMD waren im Kopf zu finden, die niedrigsten im Hals. Bei den Männern waren die Werte der QCT-BMC und QCT-BMD signifikant höher als bei den Frauen ($p < 0,05$). Gleiches galt für die Untergruppe ohne Wirbelsäulenfraktur gegenüber der Untergruppe mit Wirbelsäulenfrakturen. Bei den Frakturtyp-Untergruppen waren die Unterschiede ebenfalls signifikant. Die Untergruppe mit Schaftfrakturen wies die höchsten Werte der QCT-BMC und QCT-BMD in allen VOIs auf. Die kleinsten Werte ergaben sich für die Untergruppe mit Halsfrakturen.

Tabelle 6: QCT-Mittelwerte und 95%-KI

Parameter	Region	Alle Femora (n=178)	Alle Femora nach Geschlecht	
			Männlich (n=87)	Weiblich (n=91)
QCT-BMC [g]	Kopf	5,58 (5,26-5,91)	7,05 (6,62-7,48)	4,18 (3,91-4,44)
QCT-BMC [g]	Hals	0,244 (0,217-0,271)	0,305 (0,264-0,346)	0,185 (0,154-0,216)
QCT-BMC [g]	Trochanter	1,17 (1,06-1,28)	1,60 (1,45-1,75)	0,756 (0,671-0,842)
QCT-BMD [mg/cm ³]	Kopf	235 (226-244)	252 (239-264)	219 (207-232)
QCT-BMD [mg/cm ³]	Hals	36,8 (29,2-44,3)	43,7 (32,9-54,5)	30,1 (19,5-40,8)
QCT-BMD [mg/cm ³]	Trochanter	76,7 (69,9-83,4)	92,7 (83,1-102,3)	61,3 (52,8-69,9)

Dick gedruckt: signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen korrespondierenden Untergruppen

5.2 ROC-Analyse

Bei der ROC-Analyse hinsichtlich des Frakturstatus der Wirbelsäule wurden die AUC (A_{ROC}) von allen Parametern berechnet und auf Signifikanz geprüft ($p < 0,05$). Es wurden für Alter, Größe, Bruchlast (FL) und alle DXA- und QCT-Parameter signifikante A_{ROC} gefunden. Bei den Strukturparametern wurden für alle morphologischen Parameter mit Ausnahme der app.TbN im Kopf signifikante A_{ROC} ermittelt. Für alle $m_{p(\alpha)}$ und alle MF außer Eul_{MF}200 ergaben sich signifikante A_{ROC} . Auch für alle Fuzzy Logic Parameter im Kopf und Trochanter mit Ausnahme der f-FD wurden signifikante A_{ROC} gefunden.

Mit 0,708 hatte die trochantäre DXA-BMD die größte A_{ROC} . Sie eignete sich somit von allen untersuchten Parametern am besten, um zwischen Spendern mit und ohne Wirbelsäulenfraktur zu unterscheiden. Die besten Strukturparameter waren $m_{p(\alpha)1g}$ und trochantäre $m_{p(\alpha)2}$ mit einer A_{ROC} von jeweils 0,689. Die trochantäre QCT-BMD und QCT-BMC mit einer A_{ROC} von jeweils 0,686 waren die besten QCT-Parameter. Eul_{MF}opt war die beste MF mit einer A_{ROC} von 0,685. Die besten morphologischen Strukturparameter waren die trochantäre app.TbN und app.TbSp mit A_{ROC} von jeweils 0,683. Als bester Fuzzy Logic Parameter ergab

sich für die trochantäre f-BF ein A_{ROC} von 0,636. In Tabelle 7 sind von einigen Parametern die A_{ROC} und deren Standardfehler aufgelistet.

Tabelle 7: AUC der ROC-Kurven

Parameter	A_{ROC}	Standardfehler
troch. DXA-BMD	0,708	0,039
gesamte DXA-BMD	0,692	0,040
$m_{p(\alpha)}1g$	0,689	0,040
troch. $m_{p(\alpha)}2$	0,689	0,040
troch. QCT-BMC	0,686	0,040
troch. QCT-BMD	0,686	0,041
Eul_{MFopt}	0,685	0,040
FL	0,683	0,039
troch. app.TbN	0,683	0,040
troch. app.TbSp	0,683	0,040
troch. app.BF	0,672	0,040
troch. f-BF	0,636	0,042

Der Schwellenwert mit dem maximalen Youden-Index war für die trochantäre DXA-BMD $0,717g/cm^2$, für die $m_{p(\alpha)}1g$ 2,049, für trochantäre $m_{p(\alpha)}1$ 2,321, für die trochantäre QCT-BMC 1,32g, für die trochantäre QCT-BMD $69,3mg/cm^3$, für die Eul_{MFopt} -285, für die Bruchlast (FL) 3914,5N, für die trochantäre app.TbN $0,452mm^{-1}$, für die trochantäre app.TbSp 2,042mm und für die trochantäre f-BF 0,407.

5.3 Korrelationsanalyse und Multivariate Regressionsmodelle

Es wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman (r) berechnet, um zu untersuchen, wie gut die Bruchlast (FL) anhand eines bestimmten Parameters vorhergesagt werden kann. Außerdem wurden Parameter verschiedener Parametergruppen miteinander korreliert, um den überlappenden bzw. komplementären Informationsgehalt der Parameter zu ermitteln.

Die Korrelationskoeffizienten der morphologischen und DXA-Parameter sowie von Alter, Größe und Gewicht mit der Bruchlast sind für das gesamte Untersuchungskollektiv und die korrespondierenden Untergruppen in Tabelle 8 dargestellt.

Die höchste Korrelation mit der Bruchlast wurde für die gesamte DXA-BMC gefunden ($r=0,802$). Alle DXA-Parameter korrelierten signifikant mit der Bruchlast. Die DXA-BMC hatte in allen ROIs höhere Korrelationen mit der Bruchlast als die DXA-BMD. Die

Unterschiede waren allerdings nicht signifikant ($p > 0,05$). Für die DXA-BMC bzw. DXA-BMD waren die Unterschiede zwischen den verschiedenen ROIs ebenfalls nicht signifikant.

Bis auf die app.TbN im Kopf korrelierten alle morphologischen Strukturparameter signifikant mit der Bruchlast. Die app.TbSp im Kopf zeigte dabei die höchste Korrelation mit $r = -0,715$, gefolgt von der app.BF im Kopf mit $r = 0,666$. Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen den drei VOIs waren nur für die app.TbSp zu finden. Der Korrelationskoeffizient war hier im Kopf signifikant höher als im Hals und Trochanter.

In allen Untergruppen korrelierte die app.TbN im Kopf nicht signifikant oder nur schwach mit der Bruchlast. Alle Parameter der weiblichen Spender korrelierten besser mit der Bruchlast als die der männlichen Spender. Signifikant ($p < 0,05$) höher war der Korrelationskoeffizient aber nur für die trochantäre DXA-BMC und -BMD, für die app.TbSp im Kopf und Trochanter, für die app.TbTh im Hals und für die trochantäre app.TbN. Bei der Untergruppe mit Halsfrakturen im biomechanischen Test zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen Bruchlast und DXA-BMD im Hals ($r = 0,833$). Zwischen den Untergruppen mit Hals- und Trochanterfrakturen gab es bezüglich der Korrelationskoeffizienten keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$). Die Untergruppe mit Schaftfrakturen wies in dem VOI des Halses für alle morphologischen Parameter keine signifikanten Korrelationen mit der Bruchlast auf. In den Untergruppen mit und ohne Wirbelsäulenfraktur zeigten sich für die Parameter hinsichtlich der Korrelation mit der Bruchlast keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$).

Die gesamte DXA-BMC als bester DXA-Parameter korrelierte signifikant ($p < 0,05$) besser mit der Bruchlast als der beste morphologische Parameter (app.TbSp im Kopf).

Unter allen DXA-Parametern korrelierte die trochantäre DXA-BMD am besten mit den morphologischen Parametern in dem trochantären VOI, die DXA-BMD der Hals-ROI am besten mit den morph. Parametern in dem Hals-VOI und die gesamte DXA-BMD am besten mit den morph. Parametern in dem Kopf-VOI. Für die app.TbN im Kopf ergaben sich mit allen DXA-Parametern keine signifikanten ($p > 0,05$) oder nur schwache Korrelationen. In Tabelle 8 sind die Korrelationskoeffizienten der morphologischen Parameter mit der gesamten DXA-BMD zu finden. Als bester morph. Parameter erzielte die app.BF im Kopf ein r von 0,815 mit der gesamten DXA-BMD.

Tabelle 8: Spearman Korrelationskoeffizienten (r) verschiedener Parameter vs. FL

Parameter	Region	Alle Femora (n=187)	Alle Femora nach Geschlecht		Alle Femora nach Frakturtyp			Alle Femora nach Ws-Frakturstatus		Alle Femora vs. gesamte DXA-BMD (n=187)
			Männlich (n=94)	Weiblich (n=93)	Hals (n=80)	Trochanter (n=70)	Schaft (n=37)	Keine Fraktur (n=112)	Fraktur vorhanden (n=71)	
Alter		-0,272**	n.s.	-0,430**	-0,350**	n.s.	-0,342*	n.s.	-0,432**	-0,293**
Größe		0,552**	0,242**	0,359**	0,500**	0,492**	0,502**	0,550**	0,483**	0,499**
Gewicht		0,583**	0,474**	0,522**	0,618**	0,493**	0,472**	0,557**	0,505**	0,570**
DXA-BMC	Hals	0,793**	0,669**	0,793**	0,827**	0,756**	0,579**	0,789**	0,768**	0,901**
DXA-BMC	Trochanter	0,735**	0,565**	0,742**	0,664**	0,730**	0,686**	0,711**	0,747**	0,744**
DXA-BMC	Schaft	0,776**	0,674**	0,748**	0,794**	0,751**	0,691**	0,756**	0,764**	0,964**
DXA-BMC	Gesamt	0,802**	0,682**	0,805**	0,795**	0,780**	0,737**	0,777**	0,807**	0,920**
DXA-BMD	Hals	0,766**	0,692**	0,771**	0,833**	0,721**	0,496**	0,764**	0,767**	0,932**
DXA-BMD	Trochanter	0,763**	0,613**	0,780**	0,770**	0,772**	0,671**	0,740**	0,759**	0,944**
DXA-BMD	Schaft	0,737**	0,664**	0,740**	0,780**	0,681**	0,646**	0,704**	0,745**	0,965**
DXA-BMD	Gesamt	0,766**	0,669**	0,772**	0,801**	0,751**	0,640**	0,741**	0,761**	-
app.BF	Kopf	0,666**	0,584**	0,724**	0,710**	0,615**	0,479**	0,630**	0,646**	0,815**
app.TbN	Kopf	n.s.	n.s.	0,208*	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-0,153*
app.TbSp	Kopf	-0,715**	-0,627**	-0,783**	-0,769**	-0,641**	-0,471**	-0,690**	-0,694**	-0,787**
app.TbTh	Kopf	0,540**	0,473**	0,591**	0,585**	0,498**	0,468**	0,488**	0,538**	0,746**
app.BF	Hals	0,565**	0,456**	0,645**	0,602**	0,606**	n.s.	0,504**	0,631**	0,706**
app.TbN	Hals	0,565**	0,470**	0,634**	0,590**	0,619**	n.s.	0,502**	0,629**	0,691**
app.TbSp	Hals	-0,497**	-0,403**	-0,572**	-0,531**	-0,518**	n.s.	-0,430**	-0,542**	-0,646**
app.TbTh	Hals	0,508**	0,412**	0,647**	0,566**	0,559**	n.s.	0,438**	0,545**	0,677**
app.BF	Trochanter	0,567**	0,385**	0,586**	0,600**	0,551**	0,567**	0,522**	0,529**	0,776**
app.TbN	Trochanter	0,586**	0,343**	0,640**	0,630**	0,549**	0,562**	0,516**	0,583**	0,764**
app.TbSp	Trochanter	-0,583**	-0,361**	-0,620**	-0,652**	-0,529**	-0,599**	-0,504**	-0,588**	-0,757**
appTbTh	Trochanter	0,428**	0,359**	0,359**	0,407**	0,510**	0,388*	0,409**	0,367**	0,668**

** : Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant.

* : Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant.

Dick gedruckt: Höchster Wert in der Parametergruppe

Die app.TbN im Kopf zeigte keine signifikante oder nur eine schwache Korrelation mit der Bruchlast. Durch die Erhöhung des "global threshold" um 10HU konnte eine signifikante Korrelation mit $r=0,602$ für das gesamte Untersuchungskollektiv erzielt werden ($p<0,01$). Bei diesem Schwellenwert waren aber die Korrelationen aller anderen morphologischen Parameter mit der Bruchlast schlechter als beim ursprünglich gewählten Schwellenwert, auch wenn die Unterschiede nicht signifikant waren ($p<0,05$). Dies zeigt die Abhängigkeit der Korrelationskoeffizienten von der Wahl des Schwellenwerts.

Die Korrelationskoeffizienten der Fuzzy Logic Parameter mit der Bruchlast (FL) sind für das gesamte Untersuchungskollektiv in Tabelle 9 aufgeführt. Für die beiden "fuzziness"- und Entropie-Parameter im Hals wurden keine signifikanten Korrelationen mit der Bruchlast gefunden. Die höchste Korrelation mit der Bruchlast zeigte das f-BV im Kopf mit $r=0,516$. Unter den Fuzzy Logic Parametern wurde zwischen den drei VOIs nur für die Korrelationskoeffizienten von f-BF im Kopf und Hals ein signifikanter Unterschied gefunden ($p<0,05$). In den Untergruppen (Geschlecht, Frakturtyp, Ws-Frakturstatus) ergaben sich viele nicht signifikante oder nur schwache Korrelationen. Es waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den korrespondierenden Untergruppen feststellbar.

Die Fuzzy Logic Parameter zeigten geringere Korrelationen mit der Bruchlast als die morphologischen Parameter. Der Unterschied zwischen dem besten morphologischen Parameter (app.TbSp im Kopf) und dem besten Fuzzy Logic Parameter (f-BV im Kopf) hinsichtlich der Korrelation mit der Bruchlast war signifikant ($p<0,05$).

Tabelle 9: Spearman Korrelationskoeffizienten (r) der Fuzzy Logic Parameter vs. FL

Alle Femora vs. FL (n=187)	Region		
	Kopf	Hals	Trochanter
f-BV	0,516**	0,413**	0,486**
f-TV	0,413**	0,412**	0,446**
f-BF	0,476**	0,149*	0,332**
Perimeter	0,472**	0,418**	0,470**
compactness	-0,440**	-0,399**	-0,455**
lin.fuz.	0,350**	n.s.	0,366**
qua.fuz.	0,330**	n.s.	0,355**
log.Ent.	0,368**	n.s.	0,372**
exp.Ent.	0,363**	n.s.	0,372**
f-FD	0,287**	0,218**	0,233**

** : Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant.

* : Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant.

Dick gedruckt: Höchster Wert in der jeweiligen Region

Die f-BV korrelierte signifikant mit der app.BF und der QCT-BMD der entsprechenden Region. Signifikante Korrelationen wurden auch mit der V_{MFopt} und gesamten DXA-BMD gefunden. Im Oberschenkelhals waren alle Korrelationen am geringsten. Zudem wurden die Korrelationen von app.TbN und app.TbSp mit Fuzzy Logic Parametern bestimmt. Für die beiden "fuzziness"- und Entropie-Parameter konnten im Hals keine signifikanten Korrelationen gefunden werden. Die besten Korrelationen ergaben sich im Trochanter. Die Korrelationskoeffizienten sind in Tabelle 10 aufgelistet.

Tabelle 10: Spearman Korrelationskoeffizienten (r) der Fuzzy Logic Parameter

	vs. f-BF		
	Kopf	Hals	Trochanter
app.BF	0,592**	0,165*	0,549**
V_{MFopt}	0,498**	0,160**	0,397**
gesamte DXA-BMD	0,408**	0,153*	0,427**
QCT-BMD	0,504**	0,256**	0,669**

** : Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant.

*: Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant.

app.TbN vs.	Kopf	Hals	Trochanter	app.TbSp vs.	Kopf	Hals	Trochanter
Perimeter	0,153*	0,274**	0,392**	Perimeter	-0,192**	-0,252**	-0,392**
compactness	-0,220**	-0,229**	-0,356**	compactness	0,156*	0,205**	0,360**
lin.fuz.	0,193**	n.s.	0,515**	lin.fuz.	-0,482**	n.s.	-0,517**
qua.fuz.	0,202**	n.s.	0,499**	qua.fuz.	-0,461**	n.s.	-0,502**
log.Ent.	0,182*	n.s.	0,532**	log.Ent.	-0,497**	n.s.	-0,531**
exp.Ent.	0,185*	n.s.	0,526**	exp.Ent.	-0,493**	n.s.	-0,526**

Die aus der SIM resultierenden $m_{p(\alpha)}$ korrelierten alle signifikant mit der Bruchlast und sind in Tabelle 11 dargestellt. Der höchste Korrelationskoeffizient ergab sich für das trochantäre $m_{p(\alpha)1}$ mit $r=0,488$. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen $m_{p(\alpha)}$ waren nicht signifikant ($p>0,05$). Es ergaben sich auch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Männern und Frauen, den Untergruppen mit und ohne Wirbelsäulenfraktur und den drei Frakturtyp-Untergruppen.

Der beste SIM-Parameter (trochantäre $m_{p(\alpha)1}$) korrelierte signifikant ($p<0,05$) schlechter mit der Bruchlast als der beste morphologische Parameter (app.TbSp im Kopf). Der Unterschied gegenüber dem besten Fuzzy Logic Parameter (f-BV im Kopf) war jedoch nicht signifikant.

Tabelle 11: Spearman Korrelationskoeffizienten (r) der SIM-Parameter vs. FL

Parameter	Region	Alle Femora vs. FL (n=187)
$m_{p(\alpha)1}$	Kopf	0,456**
$m_{p(\alpha)1}$	Hals	0,423**
$m_{p(\alpha)1}$	Trochanter	0,488**
$m_{p(\alpha)1}$	Gesamt	0,468**
$m_{p(\alpha)2}$	Kopf	0,411**
$m_{p(\alpha)2}$	Hals	- 0,431**
$m_{p(\alpha)2}$	Trochanter	0,481**

** : Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant.

Dick gedruckt: Höchster Wert des Korrelationskoeffizienten r

Bei der Korrelation der $m_{p(\alpha)}$ mit den morphologischen Parametern der entsprechenden Region ergaben sich im Halsbereich die höchsten Korrelationskoeffizienten (bis $r=-0,819$). Das gleiche Bild zeigte sich bei der Korrelation der $m_{p(\alpha)}$ mit den entsprechenden QCT-Parametern. Die Unterschiede zwischen den zwei SIM-Messreihen waren nur im Halsbereich signifikant ($p<0,05$). Die Korrelationskoeffizienten der genannten Parameter sind in Tabelle 12 aufgelistet. Für die Korrelation von $m_{p(\alpha)1g}$ mit der gesamten DXA-BMD ergab sich ein r von 0,455 ($p<0,01$).

Tabelle 12: Spearman Korrelationskoeffizienten (r) der SIM-Parameter

	$m_{p(\alpha)1}$			$m_{p(\alpha)2}$		
	Kopf	Hals	Trochanter	Kopf	Hals	Trochanter
app.BF	0,319**	0,790**	0,602**	0,259**	-0,704**	0,598**
app.TbN	0,327**	0,817**	0,652**	0,272**	-0,726**	0,646**
app.TbSp	-0,480**	-0,819**	-0,635**	-0,383**	0,713**	-0,630**
app.TbTh	n.s.	0,662**	0,378**	n.s.	-0,572**	0,379**
QCT-BMD	0,289**	0,737**	0,623**	0,221**	-0,673**	0,635**

** : Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant.

In Tabelle 13 sind die Korrelationskoeffizienten der MF mit der Bruchlast (FL) aufgeführt. V_{MFopt} erzielte mit $r=0,744$ den höchsten Korrelationskoeffizienten unter den MF und auch unter allen Strukturparametern. Frauen erzielten für alle MF höhere Korrelationen mit der Bruchlast als Männer. Allerdings waren die Unterschiede nur für Sur_{MFopt} und $Cur_{V_{MFopt}}$ signifikant ($p<0,05$). Zwischen den Untergruppen mit und ohne Wirbelsäulenfraktur und den

drei Frakturtyp-Untergruppen waren für alle MF keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Korrelation mit der Bruchlast feststellbar.

Die Unterschiede von V_{MF200} , V_{MFopt} und Sur_{MFopt} gegenüber dem besten DXA-Parameter (gesamte DXA-BMC) hinsichtlich der Korrelation mit der Bruchlast waren nicht signifikant ($p > 0,05$).

Tabelle 13: Spearman Korrelationskoeffizienten (r) der MF vs. FL

Parameter	Alle Femora vs. FL (n=187)
V_{MF200}	0,738**
Sur_{MF200}	0,533**
$Curv_{MF200}$	-0,685**
Eul_{MF200}	-0,182**
V_{MFopt}	0,744**
Sur_{MFopt}	0,739**
$Curv_{MFopt}$	0,692**
Eul_{MFopt}	0,675**

** : Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant.

Dick gedruckt: Höchster Wert des Korrelationskoeffizienten r

Für die Korrelation der MF mit der gesamten DXA-BMC und -BMD waren die Korrelationskoeffizienten für den optimierten Schwellenwert teilweise signifikant höher als für den Schwellenwert bei $200\text{mg}/\text{cm}^3$. Bei der Korrelation von MF mit $m_{p(\alpha)}1\text{g}$ ergaben sich für beide Schwellenwerte ähnliche Werte. Für den optimierten Schwellenwert sind die Korrelationen in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Spearman Korrelationskoeffizienten (r) der MF

	V_{MFopt}	Sur_{MFopt}	$Curv_{MFopt}$	Eul_{MFopt}
$m_{p(\alpha)}1\text{g}$	0,420**	0,405**	0,322**	0,405**
gesamte DXA-BMC	0,883**	0,877**	0,820**	0,700**
gesamte DXA-BMD	0,806**	0,791**	0,783**	0,730**

** : Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant.

Unter allen morphologischen Parametern korrelierte die app.BF am besten mit dem V_{MF200} und dem V_{MFopt} . Die höchsten Korrelationskoeffizienten fanden sich für die app.BF im Kopf mit $r=0,715$ beim Schwellenwert $200\text{mg}/\text{cm}^3$ und $r=0,769$ beim optimierten Schwellenwert ($p < 0,01$). Die Korrelationen von V_{MFopt} mit allen morphologischen Parameter waren größer

als die von V_{MF200} . Die Unterschiede waren allerdings nicht signifikant ($p > 0,05$). Für die Sur_{MF200} und Sur_{MFopt} ergaben sich die besten Korrelationen mit der trochantären app.TbSp. ($r = -0,378$ bzw. $r = -0,739$). Sur_{MFopt} korrelierte im Vergleich zu Sur_{MF200} signifikant besser mit allen morphologischen Parametern bis auf die app.TbN im Kopf ($p < 0,05$). $Curv_{MF200}$ und $Curv_{MFopt}$ korrelierten am besten mit der app.BF und app.TbSp im Kopf (r bis $-0,941$ bzw. $-0,749$). Die Korrelationen waren für $Curv_{MF200}$ meist größer als für $Curv_{MFopt}$. Für die morphologischen Parameter im Kopf war der Unterschied signifikant ($p < 0,05$). Für Eul_{MF200} ergaben sich meist keine oder nur schwache Korrelationen mit den morphologischen Parametern. Im Vergleich dazu waren die Korrelationen von Eul_{MFopt} mit allen morphologischen Parametern bis auf app.TbN im Kopf signifikant größer ($p < 0,05$). Der höchste Wert ergab sich für die app.TbSp im Kopf mit $r = -0,847$ ($p < 0,01$).

Unter den QCT-Parametern korrelierte die QCT-BMC im Kopf am höchsten mit der Bruchlast ($r = 0,741$). Für die Korrelationskoeffizienten von QCT-BMC im Kopf, Hals und Trochanter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$). Allerdings unterschieden sich die QCT-BMD von Kopf und Hals bzw. von Kopf und Trochanter signifikant. Die weibliche Untergruppe wies im Vergleich zur männlichen Untergruppe höhere Korrelationskoeffizienten für alle QCT-Parameter auf. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$). Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich auch bei den Frakturtyp-Untergruppen und den Untergruppen mit und ohne Wirbelsäulenfraktur.

Die Korrelationskoeffizienten für die QCT-Parameter mit der Bruchlast sind für das gesamte Untersuchungskollektiv und die männliche und weibliche Untergruppe in Tabelle 15 aufgelistet.

Tabelle 15: Spearman Korrelationskoeffizienten (r) der QCT-Parameter

Parameter	Region	Alle Femora (n=178)	Alle Femora nach Geschlecht	
			Männlich (n=87)	Weiblich (n=91)
QCT-BMC	Kopf	0,741**	0,617**	0,731**
QCT-BMC	Hals	0,663**	0,489**	0,672**
QCT-BMC	Trochanter	0,661**	0,552**	0,583**
QCT-BMD	Kopf	0,733**	0,669**	0,769**
QCT-BMD	Hals	0,577**	0,461**	0,636**
QCT-BMD	Trochanter	0,586**	0,437**	0,564**

** : Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant.

Dick gedruckt: Höchster Wert in der (Unter-)Gruppe

Die gesamte DXA-BMC als bester DXA-Parameter korrelierte nicht signifikant ($p > 0,05$) besser mit der Bruchlast als der beste QCT-Parameter (QCT-BMC im Kopf). Zwischen QCT-Parametern und DXA-Parametern zeigten sich signifikante Korrelationen ($p < 0,01$) mit r -Werten von 0,611 bis 0,789.

Um zu untersuchen, ob die Bruchlast (FL) durch eine Kombination aus DXA-, QCT- und Strukturparametern besser vorhergesagt werden kann als durch einen dieser Parameter alleine, wurde eine logistische multivariate Regressionsanalyse durchgeführt. Der beste Parameter war die DXA-BMC des gesamten proximalen Femurs (gesamte DXA-BMC) mit einem Nagelkerke R^2 von 0,602. $Curv_{MF200}$ war mit $R^2=0,518$ der beste Strukturparameter, QCT-BMD des Kopfes mit $R^2=0,448$ der beste QCT-Parameter. Das beste Modell aus DXA-Parametern beinhaltete die gesamte DXA-BMC und die DXA-BMD des Halses ($R^2=0,640$), das beste Modell aus Strukturparametern die app.BF und $m_{P(\alpha)2}$ des Kopfes sowie Eul_{MF200} ($R^2=0,689$). Das beste Modell aus DXA-, QCT- und Strukturparametern erzielte eine Nagelkerke $R^2=0,786$. Dieses Modell bestand aus gesamter DXA-BMC, trochantärer DXA-BMD, app.TbSp und $m_{P(\alpha)2}$ des Kopfes sowie der trochantären app.BF. Bei der Kombination von gesamter DXA-BMC mit Strukturparametern ergab sich für das beste Modell ein Nagelkerke R^2 von 0,796. Dieses Modell und alle anderen erwähnten Modelle sind in Tabelle 16 dargestellt. Die beiden zuletzt genannten Modelle waren signifikant besser als der beste Parameter (gesamte DXA-BMC) alleine ($p < 0,05$).

Tabelle 16: Logistische Regression von Parametern vs. FL

Parameter	Region	Nagelkerke R^2	Parameter	Region	Nagelkerke R^2
QCT-BMD	Kopf	0,448	app.TbSp	Kopf	0,796
$Curv_{MF200}$	Gesamt	0,518	app.BF	Trochanter	
DXA-BMC	Gesamt	0,602	$m_{P(\alpha)2}$	Kopf	
DXA-BMC	Gesamt	0,640	$m_{P(\alpha)1}$	Kopf	
DXA-BMD	Hals		$m_{P(\alpha)1g}$	Gesamt	
app.BF	Kopf	0,689	DXA-BMC	Gesamt	
$m_{P(\alpha)2}$	Kopf				
Eul_{MF200}	Gesamt				
app.TbSp	Kopf	0,786			
app.BF	Trochanter				
$m_{P(\alpha)2}$	Kopf				
DXA-BMC	Gesamt				
DXA-BMD	Trochanter				

5.5 Präzisionsfehler

Die Präzisionsfehler der Bildnachbearbeitung und der gesamten Methode (Bildakquisition und Bildnachbearbeitung) sind für die Größe, die QCT-BMD und die vier morphologischen Parameter der drei VOIs ermittelt worden. Sie sind in Tabelle 17 aufgelistet. Die Präzisionsfehler der Parameter wurden als Wurzel aus dem Mittelwert der quadrierten Variationskoeffizienten der wiederholten Messungen berechnet (“root mean square“). Für die Bildnachbearbeitung und die gesamte Methode ergaben sich im Hals die höchsten Präzisionsfehler. Sie erreichten für die morphologischen Parameter höhere Werte als für die VOI-Größe und die QCT-BMD. Die app.TbSp im Hals hatte mit 9,41% bzw. 33,81% die höchsten Präzisionsfehler.

Tabelle 17: Präzisionsfehler für Bildnachbearbeitung und die gesamte Methode

Bildnachbearbeitung						
Region	VOI-Größe	QCT-BMD	app.BF	app.TbN	app.TbSp	app.TbTh
Kopf	0,32%	0,18%	0,11%	0,13%	0,27%	0,13%
Hals	0,66%	0,76%	1,56%	0,99%	9,41%	1,63%
Trochanter	0,86%	0,27%	0,66%	0,34%	0,15%	0,98%

Gesamte Methode						
Region	VOI-Größe	QCT-BMD	app.BF	app.TbN	app.TbSp	app.TbTh
Kopf	1,44%	0,56%	1,59%	5,00%	2,58%	6,18%
Hals	0,77%	2,26%	5,68%	6,00%	33,81%	2,79%
Trochanter	0,73%	0,61%	4,78%	4,65%	8,03%	5,08%

5.6 Vergleich der Platzierungstechniken

Die automatisierte Segmentierung und VOI-Platzierung war mit erheblich weniger Zeitaufwand verbunden als die manuelle Platzierung der ROIs. Es wurden sowohl mittels manueller als auch mittels automatisierter Platzierungstechnik die morphologischen Parameter bestimmt. Die automatisierte Segmentierung und VOI-Platzierung sowie die anschließende Berechnung der morphologischen Parameter dauerte pro Präparat durchschnittlich zehn Minuten. Die manuelle ROI-Platzierung und anschließende Berechnung der morphologischen Parameter dauert pro Präparat etwa drei- bis viermal so lange. Als Vergleichskollektiv dienten 111 Oberschenkelpräparate. 52 Oberschenkelpräparate waren von männlichen Spendern, 59 von weiblichen Spendern. Das Vergleichskollektiv hatte ein mittleres Alter von 80 ± 10 Jahre, ein mittleres Gewicht von $56,6\text{kg} \pm 14,3\text{kg}$ und eine mittlere Größe von $164\text{cm} \pm 8\text{cm}$. Die mittlere Bruchlast betrug $3,7\text{kN} \pm 1,4\text{kN}$.

Die Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle der DXA-Parameter für die 111 Oberschenkelpräparate sind in Tabelle 18 aufgelistet. Die DXA-BMD der ROIs unterschieden sich signifikant ($p < 0,05$). Am Trochanter wurde der kleinste und am Schaft der größte DXA-BMD-Wert gefunden. Auch die DXA-BMC der ROIs waren signifikant unterschiedlich.

Tabelle 18: Mittelwerte und 95%-KI der DXA-Parameter des Vergleichskollektiv

Hals BMC [g]		Trochanter BMC [g]		Schaft BMC [g]		Gesamt BMC [g]		Hals BMD [g/cm ²]		Trochanter BMD [g/cm ²]		Schaft BMD [g/cm ²]		Gesamt BMD [g/cm ²]	
3,57	$\frac{3,37}{3,78}$	9,52	$\frac{8,87}{10,16}$	13,63	$\frac{12,92}{14,33}$	26,63	$\frac{25,18}{28,07}$	0,68	$\frac{0,65}{0,71}$	0,63	$\frac{0,6}{0,67}$	0,92	$\frac{0,87}{0,96}$	0,76	$\frac{0,73}{0,8}$

Die Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle der morphologischen Parameter für beide Platzierungstechniken sind in Tabelle 19 dargestellt:

Tabelle 19: Mittelwerte und 95%-KI der morph. Strukturparameter des Vergleichskollektiv

Parameter	Technik	Alle Femora (n=111)					
		Region					
		Kopf		Hals		Trochanter	
app.BF	auto.	0,52	$\frac{0,5}{0,55}$	0,09	$\frac{0,07}{0,1}$	0,14	$\frac{0,12}{0,16}$
		man.	0,37	$\frac{0,35}{0,4}$	0,16	$\frac{0,14}{0,19}$	0,16
	app.TbN [mm ⁻¹]		0,74	$\frac{0,72}{0,77}$	0,24	$\frac{0,2}{0,28}$	0,36
		0,68	$\frac{0,66}{0,71}$	0,23	$\frac{0,21}{0,26}$	0,44	$\frac{0,4}{0,48}$
app.TbSp [mm]	auto.	0,67	$\frac{0,61}{0,73}$	12,77	$\frac{10,34}{15,19}$	6,4	$\frac{4,63}{8,16}$
		man.	1,01	$\frac{0,91}{1,11}$	5,73	$\frac{4,74}{6,73}$	4,23
	app.TbTh [mm]		0,75	$\frac{0,69}{0,8}$	0,28	$\frac{0,27}{0,29}$	0,34
		0,54	$\frac{0,51}{0,57}$	0,69	$\frac{0,65}{0,72}$	0,35	$\frac{0,34}{0,36}$

Bis auf die app.TbN im Hals unterschieden sich alle morphologischen Parameter von manueller und automatisierter Platzierungstechnik signifikant ($p < 0,05$). Bei der automatisierten Platzierungstechnik waren alle morphologischen Parameter im Kopf, Hals und Trochanter signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$). App.BF, app.TbN, app.TbTh waren am höchsten im Kopf und am niedrigsten im Hals. Für die app.TbSp war es genau umgekehrt. Bei der manuellen Platzierungstechnik unterschieden sich alle Parameter im Kopf, Hals und

Trochanter bis auf das app.BF von Hals und Trochanter signifikant ($p < 0,05$). App.BF und app.TbN waren im Kopf, app.TbSp und app.TbTh im Hals am höchsten.

Die ermittelten Parameter wurden mit der Bruchlast (FL) korreliert und die Korrelationskoeffizienten nach Spearman (r) berechnet. Sie sind in Tabelle 20 aufgeführt. Der höchste Korrelationskoeffizient wurde für die DXA-BMC im Hals ermittelt ($r = 0,781$). Als bester morphologischer Parameter wies die app.TbSp im Kopf, bestimmt mittels automatisierter Platzierungstechnik, einen Korrelationskoeffizienten von $r = -0,716$ auf. Der Unterschied der Korrelationskoeffizienten von DXA-BMC im Hals und app.TbSp im Kopf war nicht signifikant ($p > 0,05$). Bis auf die durch manuelle Platzierung bestimmte app.TbTh im Hals und Trochanter korrelierten alle morphologischen Parameter bei beiden Platzierungstechniken signifikant mit der Bruchlast ($p < 0,05$). Mit der automatisierten Platzierungstechnik wurden für alle morphologischen Parameter mit Ausnahme der app.TbN im Kopf höhere Korrelationskoeffizienten erzielt als mit der manuellen Platzierungstechnik. Die Korrelationskoeffizienten der automatisierten Platzierungstechnik waren aber nicht signifikant besser ($p > 0,05$).

Tabelle 20: Spearman Korrelationskoeffizienten (r) verschiedener Parameter für das manuell segmentierte Vergleichskollektiv

Parameter	Region	Alle Femora vs. FL (n=111)	Parameter	Technik	Alle Femora vs. FL (n=111)		
					Region		
					Kopf	Hals	Trochanter
Alter		-0,250**	app.BF	auto.	0,637**	0,615**	0,447**
Größe		0,482**		man.	0,630**	0,493**	0,397**
Gewicht		0,506**	app.TbN	auto.	0,221*	0,612**	0,477**
DXA-BMC	Hals	0,781**		man.	0,672**	0,536**	0,432**
DXA-BMC	Trochanter	0,699**	app.TbSp	auto.	-0,716**	-0,536**	-0,481**
DXA-BMC	Schaft	0,745**		man.	-0,707**	-0,529**	-0,425**
DXA-BMC	Total	0,766**	app.TbTh	auto.	0,448**	0,543**	0,361**
DXA-BMD	Hals	0,755**		man.	0,408**	n.s.	n.s.
DXA-BMD	Trochanter	0,702**					
DXA-BMD	Schaft	0,703**					
DXA-BMD	Total	0,735**					

** : Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant.

* : Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant.

Dick gedruckt: Höchster Wert in jeder Parametergruppe

6. Diskussion

6.1 Ermittelte Parameter und Vorhersage der Bruchlast

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass neben der DXA-BMC und -BMD auch die trabekuläre BMC und BMD sowie trabekuläre Strukturparameter die Bruchlast des Oberschenkels vorhersagen können. Die Kombination aus trabekulären Strukturparametern und gesamter DXA-BMC konnte die Bruchlast signifikant besser vorhersagen als die gesamte DXA-BMC alleine.

In verschiedenen Studien sind Korrelationen von DXA-BMC und -BMD mit der Bruchlast von bis zu $r=0,94$ bei Messungen am isolierten Knochen und von bis zu $r=0,77$ bei Messungen mit umgebenden Weichteilgewebe ermittelt worden [16;25;33;76]. Die in unserer Studie gefundenen Korrelationen der DXA-Parameter mit der Bruchlast hatten Werte von $r=0,74$ bis $0,80$. Diese Korrelationen sind vergleichbar mit den Korrelationen, die für DXA-Messungen mit umgebendem Weichteilgewebe gefunden wurden. Da die Oberschenkelknochen in unserer Studie für die DXA-Messungen in Wasser gelegt wurden, scheint das Wasser zur Simulierung des umgebenden Weichteilgewebes geeignet zu sein. Im Vergleich zu den trabekulären Strukturparametern erzielten die DXA-Parameter in unserer Studie höhere Korrelationen mit der Bruchlast. Im Gegensatz zu den trabekulären Strukturparametern beinhalten die DXA-Parameter auch Informationen über den kortikalen Knochen. Zudem beeinflusst die Femurgröße die DXA-BMC. Damit dürften die besseren Korrelationen der DXA-Parameter zu erklären sein.

Wie schon in Kapitel 3.2.1 erwähnt, erhält man im MSCT aufgrund der räumlichen Auflösung lediglich ein Summationsbild der Trabekelstruktur, das deutlich von Partialvolumeneffekten geprägt ist. Es konnte aber gezeigt werden, dass das MSCT dennoch zur trabekulären Strukturanalyse verwendet werden kann [72]. Deshalb wurde das MSCT an verschiedenen Knochenabschnitten wie Wirbelsäule oder Calcaneus zur trabekulären Strukturanalyse benutzt [7;94]. Speziell am proximalen Femur sind sowohl mit CT als auch MRT trabekuläre Strukturanalysen durchgeführt worden [8;70;71]. Link et al. erzielten bei der Untersuchung von Knochenproben des proximalen Femurs mit dem CT Korrelationen von bis zu $r=0,59$ zwischen biomechanischen Eigenschaften des Knochens und morphologischen Parametern [70]. Die schlechteren Korrelationen im Vergleich zu unserer Studie sind durch die geringere Auflösung erklärbar. Sie betrug in der Bildebene $400\mu\text{m} \times 400\mu\text{m}$. In einer weiteren Studie

von Link et al. wurden dann zum ersten Mal trabekuläre Strukturparameter aus kompletten Femurpräparaten und nicht aus Knochenproben mit der Bruchlast korreliert [71]. Mit dem verwendeten 1,5T-MRT und Scanprotokoll wurde eine Auflösung von bis zu $195\mu\text{m} \times 195\mu\text{m} \times 300\mu\text{m}$ erzielt. Die ROIs waren ähnlich platziert wie die VOIs in unserer Studie. Die Präparate waren allerdings nicht in Formalin fixiert und die Bruchlastbestimmung beruhte auf einer Druckbelastung des Oberschenkelkopfes. Die ermittelten Korrelationen der morphologischen Parameter mit der Bruchlast waren teilweise vergleichbar, teilweise etwas schlechter als die Korrelationen in unserer Studie. Allerdings konnten Link et al. mit der Kombination von DXA-BMD des Halses und drei morphologischen Parametern des Kopfes eine Korrelation mit der Bruchlast von $r=0,93$ erreichen.

Die Werte der morphologischen Parameter in der Studie von Bauer et al. unterschieden sich signifikant von den Werten der Parameter, die in unserer Studie ermittelt wurden [8]. Da es sich in beiden Studien um die gleichen MSCT-Datensätze handelte, mussten sich die Unterschiede in den Parameterwerten durch die unterschiedliche Größe, Form und Lage der ROIs bzw. VOIs ergeben. Denn es wurde in beiden Studien der gleiche “global threshold“ gewählt. Die ROIs waren in den zehn zentralen Slices der jeweiligen Region platziert, die VOIs hingegen erstreckten sich über deutlich mehr Slices. Bauer et al. verwendeten eine ovale ROI im Trochanter, die sich damit von unserem trochantären VOI unterschied. Unser zylinderförmiges VOI lag anders im Oberschenkelhals als die dort von Bauer et al. manuell platzierte ROI. Damit sind die Unterschiede zwischen den Parameterwerten erklärbar. Mit Ausnahme der app.TbN im Kopf zeigten sich bei der automatischen Platzierungstechnik bessere Korrelationen der morphologischen Parameter mit der Bruchlast als bei der manuellen Platzierungstechnik. Unsere automatisierte VOI-Platzierung, über die weiter unten noch diskutiert wird, scheint also Vorteile gegenüber der vom Anwender abhängigen manuellen Platzierungstechnik zu haben.

Die Fuzzy Logic Parameter zeigten schlechtere Korrelationen mit der Bruchlast als die morphologischen Parameter und leisteten auch keinen signifikanten Beitrag in den logistischen multivariaten Regressionsmodellen. Die Fuzzy Logic wurde noch nicht oft zur trabekulären Knochenstrukturanalyse eingesetzt und bisher auch nur im MRT. Saha et al. bestimmten mit der FDT (“fuzzy distance transform“) die trabekuläre Knochendicke [105]. Im Vergleich zu den Studien von Carballido-Gamio et al. und Patel et al. wurden in unserer Studie schlechtere Korrelationen zwischen morphologischen und Fuzzy Logic Parametern gefunden [23;93]. Am Besten korrelierten in unserer Studie app.BF und f-BF im Kopf mit

$r=0,592$. Carballido-Gamio et al. erzielten ex vivo in Knochenproben des Radius Korrelationen zwischen morphologischen und Fuzzy Logic Parametern von bis zu $r=0,990$. Die besseren Korrelationen sind auf die höhere Auflösung von $156\mu\text{m} \times 156\mu\text{m}$ in der Bildebene zurückzuführen. Mit der gleichen Auflösung erreichten Patel et al. mit einem 1,5T-MRT keine signifikanten Korrelationen zwischen Fuzzy Logic Parametern im Calcaneus und der Bruchlast des proximalen Femurs. Mit einem 3T-MRT erzielten sie hingegen signifikante Korrelationen bis zu $r=0,47$. In unsere Studie konnten mit den direkt am proximalen Femur gemessenen Fuzzy Logic Parametern keine höheren Korrelationen mit der Bruchlast erzielt werden.

Die SIM-Parameter korrelierten wie die Fuzzy Logic Parameter schlechter mit der Bruchlast als die morphologischen Parameter, leisteten aber einen signifikanten Beitrag in den logistischen multivariaten Regressionsmodellen. Die Skalierungs-Index-Methode wurde bisher in vitro an Knochenproben des proximalen Femurs und der Wirbelsäule und in vivo am distalen Radius eingesetzt [17;84]. Beide Studien verwendeten zur Bildakquisition das MRT. Aus den Knochenproben des proximalen Femurs wurde ein $\Delta P(\alpha)$ ermittelt und mit der Bruchlast korreliert ($r=0,78$). Die Korrelation war höher als in unserer Studie. Da in unserer Studie komplette Femurpräparate biomechanisch getestet wurden und $m_{P(\alpha)}$ ermittelt wurde, sind die Korrelationen jedoch schwer zu vergleichen. Bei der in-vivo Studie von Müller et al. am distalen Radius wurde $m_{P(\alpha)}$ bestimmt und Korrelationen mit app.TbN und app.TbSp von 0,48 bzw. 0,50 bei einer Auflösung von $195\mu\text{m} \times 195\mu\text{m}$ in der Bildebene gefunden. In unserer Studie ergaben sich in dem VOI des Kopfes ähnliche Werte, in dem Hals-VOI und trochantären VOI jedoch höhere Werte (bis $r=0,819$).

Die Minkowski Funktionalen erzielten bis auf Eul_{MF200} gute Korrelationen mit der Bruchlast und korrelierten teilweise besser mit der Bruchlast als die morphologischen Parameter. Ein Grund für die höheren Korrelationen dürfte die Berechnung der MF über alle drei VOIs sein. In vivo wurden die MF bisher auf zweidimensionale DXA-Scans des proximalen Femurs angewendet, um zwischen postmenopausalen Frauen mit und ohne Oberschenkelhalsfraktur zu differenzieren [18]. In vitro wurden die MF in MRT-Bildern von Knochenproben des proximalen Femurs und der Wirbelsäule sowie in CT-Bildern von kompletten Femurpräparaten bestimmt [14;15]. Für die Knochenproben des proximalen Femurs wurden MF berechnet, die Korrelationen bis $r=0,79$ mit der Bruchlast erzielten. Bei den kompletten Femurpräparaten zeigten sich Korrelationen mit der Bruchlast bis $r=0,91$. Die Korrelationen

waren höher als in unserer Studie. Ein Vergleich ist aber schwierig, da die Untersuchungskollektive nur aus 33 Knochenproben bzw. 18 Oberschenkelpräparaten bestanden und ein Algorithmus mit „verschiebbaren Fenstern“ zur Parameterbestimmung verwendet wurde.

Die MF und morphologischen Parameter korrelierten stark mit den DXA-Parametern. Dies spricht für einen sich stark überlappenden Informationsgehalt von den DXA-Parametern und den MF bzw. morphologischen Parametern. Die SIM- und Fuzzy Logic Parameter korrelierten mäßig mit den DXA-Parametern. Daraus lässt sich auf eher ergänzende Informationen zwischen DXA-Parametern und SIM- bzw. Fuzzy Logic Parametern schließen. Die teilweise hohen Korrelationen zwischen den morphologischen Parametern und den MF bzw. SIM-Parametern weisen wiederum auf einen sich überschneidenden Informationsgehalt der Parameter hin, wohingegen die schwächeren Korrelationen zwischen den morphologischen und Fuzzy Logic Parametern auf unterschiedliche, sich ergänzende Informationen der Parameter hindeuten. Insgesamt zeigt sich also, dass die DXA-Parameter und die verschiedenen Strukturparameter überlappende, aber auch sich ergänzende Informationen bezüglich der Bruchlast besitzen. Dies verdeutlichen auch die multivariaten Regressionsmodelle. Denn die DXA-Parameter konnten in Kombination mit Strukturparametern die Bruchlast signifikant besser vorhersagen, als es die DXA-Parameter alleine konnte. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit einer Studie von Graeff et al., in der an Osteoporose erkrankte Patienten mit Parathyroidhormon behandelt wurden und im einjährigen Studienverlauf drei High-Resolution CT-Aufnahmen des Wirbelkörpers Th12 erhielten [42]. Die beobachteten Veränderungen der morphologischen Strukturparameter waren teilweise unabhängig von der BMD, woraus wie in unserer Studie auf einen unterschiedlichen Informationsgehalt von Strukturparametern und BMD geschlossen werden konnte.

Die QCT-Parameter korrelierten besonders im Kopf mit der Bruchlast. Sie sind geeignet, die biomechanischen Eigenschaften des Knochens vorherzusagen. Allerdings sind die DXA-Parameter besser geeignet, denn sie erzielten höhere Korrelationen mit der Bruchlast. Auch die multivariaten Regressionsmodelle mit DXA-Parametern erzielten höhere Korrelationen als die mit QCT-Parametern. Mit der QCT wurden selektiv trabekuläre BMC und BMD in verschiedenen Regionen gemessen. Dagegen wurden mit der DXA in den ROIs trabekulärer und kortikaler Knochen gemessen. Dieser höhere Informationsgehalt dürfte zu den besseren Korrelationen der DXA-Parameter mit der Bruchlast führen. Damit bestätigt sich, dass der kortikale Knochen einen wichtigen Beitrag zur Knochenstabilität leistet [5]. Dies wird weiter

unten noch diskutiert. Die gezielte Untersuchung der trabekuläre Knochendichte ermöglicht jedoch eine frühzeitige Kontrolle der Therapieeffizienz, da der trabekuläre Knochen der metabolisch aktivere Teil des Knochens ist [11]. Im Vergleich zu einer Studie von Lang et al. erreichte unsere Studie geringere Korrelationen mit der Bruchlast [65]. Lang et al. legten manuell eine Achse im Oberschenkelhals fest. Auf deren Grundlage wurden dann automatisch eine trabekuläre VOI im Hals und eine weitere im Trochanter bestimmt. Im Hals wurden Korrelationen von $r=0,75$ zwischen trabekulärer BMD und Bruchlast, im Trochanter von $r=0,93$ erzielt. Die Bruchlastbestimmung war ähnlich wie in unserer Studie, das Untersuchungskollektiv zahlenmäßig allerdings sehr klein ($n=13$). Kang et al. entwickelten ein dreidimensionales Koordinatensystem für den Oberschenkelhals in CT-Datensätzen, das sich an der Anatomie des Halses orientiert und automatisch berechnet wird [53;54]. Die vorangehende Segmentierung des proximalen Femurs war allerdings semi-automatisch. Auf Grundlage dieses Koordinatensystems konnten dann automatisch VOIs zur BMD-Analyse bestimmt werden. Bousson et al. ermittelten mit dieser Technik die trabekuläre BMD von einem VOI im Oberschenkelhals und von einem erweiterten Hals-VOI, das auch Teile des Kopfes und des Trochanter beinhaltetete [20]. Die gefundenen Korrelationen mit der Bruchlast von $r=0,47$ bzw. $r=0,60$ sind mit unseren Ergebnissen vergleichbar. Allerdings beruhte die Bruchlastbestimmung auf einer Druckbelastung des Oberschenkelkopfes. Cheng et al. erzielten bei QCT-Messungen Korrelationen von $r=0,83$ zwischen der Bruchlast und der trabekulären BMD des Trochanter [25]. Die trabekuläre BMD-Messung erfolgte aber in einer manuell bestimmten zweidimensionalen ROI.

6.2 Heterogenität des proximalen Femurs

In unserer Studie unterschieden sich alle QCT-Parameter und Strukturparameter im Kopf, Hals und Trochanter signifikant. Issever et al. fanden bei den morphologischen Parametern in ihrer Studie ebenfalls Unterschiede zwischen Kopf und Trochanter [49]. Diese Unterschiede zeugen von der Heterogenität des proximalen Femurs. Die Heterogenität ist in unserer Studie auch anhand der unterschiedlichen DXA-Werte in den verschiedenen ROIs erkennbar. Nazarian et al. entnahmen trabekuläre Knochenproben aus verschiedenen Regionen des proximalen Femurs und bestimmten mittels DXA BMC und BMD und mittels Mikro-CT trabekuläre Strukturparameter der Knochenproben [86]. Anhand der Knochenproben stellten sie eine Variation der BMD von bis zu 37% und des BMC und der BF von bis zu 42% innerhalb des proximalen Femurs fest. Die biomechanischen Eigenschaften wie Elastizität

und Festigkeit der Knochenproben variierten je nach Parameter zwischen 35% und 75%. Die höchsten Werte der genannten Parameter wurden im Kopfbereich gefunden. Dies steht im Einklang mit unseren Ergebnissen. So decken sich die von Nazarian et al. gefundenen höchsten Knochenfestigkeitswerte im Kopf mit den höchsten Korrelationen der Struktur- und QCT-Parameter mit der Bruchlast in dem VOI des Kopfes in unserer Studie. Link et al. erzielten ebenfalls im Kopf die höchsten Korrelationen zwischen morphologischen Parametern und Bruchlast [71]. Für die DXA-Parameter wurden in unserer Studie die höchsten Korrelationen mit der Bruchlast in der Hals-ROI und der ROI des gesamten proximalen Femurs gefunden. Eine DXA-Messung für eine ROI im Kopf ist in vivo wegen der Überlagerung mit dem Acetabulum nicht möglich und wurde deshalb in unserer Studie nicht durchgeführt. Andere Studien fanden die höchsten Korrelationen der DXA-Parameter mit der Bruchlast in den selben ROIs wie wir [33;76].

Die Heterogenität des Femurs erklärt auch, warum die besten multivariaten Regressionsmodelle Strukturparameter aus verschiedenen Regionen beinhalten. Die lokalen Struktureigenschaften des Knochens beeinflussen die biomechanischen Eigenschaften des gesamten proximalen Femurs.

6.3 ROC-Analyse und Untergruppen

Betrachtet man die Unterschiede zwischen den Untergruppen mit Hals-, Schaft- und trochantären Frakturen, so fällt auf, dass die Untergruppe mit Halsfrakturen die niedrigsten Mittelwerte der DXA- und QCT-Parameter, die höchste mittlere app.TbSp sowie die kleinste mittlere app.BF, app.TbN und app.TbTh besitzt. Genau gegensätzliche Resultate sind für die Untergruppe mit Schaftfrakturen zu finden. Unterschiedliche Parameterwerte für die Untergruppen waren auch für die Fuzzy Logic- und SIM-Parameter sowie die MF zu finden. Die Untergruppe mit Halsfrakturen zeigte eine hohe Korrelation zwischen Bruchlast und DXA-BMD im Hals. Solche Korrelationen wurden für Schaft- und trochantäre Frakturen in den entsprechenden ROI nicht gefunden. Die verwendeten Parameter lassen also eine gewisse Prädisposition für einen bestimmten Frakturtyp erkennen, können aber nicht klar zwischen den Frakturtypen differenzieren.

Signifikante Geschlechtsunterschiede zeigten sich in allen DXA- und QCT-Parametern sowie in vielen Strukturparametern. Unsere Ergebnisse stehen in Einklang mit einer Studie von Eckstein et al. [34]. Diese hat nicht nur im Oberschenkelhals, sondern auch an anderen

Skelettabschnitten wie etwa dem distalen Radius signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen hinsichtlich der ermittelten Strukturparameter gefunden. In unserer Studie unterschied sich auch die Bruchlast zwischen Männern und Frauen erheblich. All diese Unterschiede sind zum einen dadurch bedingt, dass Männer signifikant größer und schwerer als Frauen sind. Zum anderen ergeben sie sich aus dem größeren altersbedingten Knochenverlust von Frauen gegenüber Männern. Dieser beschleunigte Knochenverlust resultiert bei Frauen aus der Abnahme der Östrogenproduktion nach der Menopause [108]. Die unterschiedlichen BMD-Werte von Männer und Frauen und die größeren altersbedingten BMD-Verluste von Frauen sind in einer Studie, die auf der europäischen Bevölkerung basiert, bestätigt worden [56]. Eine interessante Beobachtung in unserer Studie war außerdem, dass bei Frauen durch DXA-Parameter und morphologische Strukturparameter insbesondere am Trochanter die Bruchlast teilweise signifikant besser vorhergesagt werden konnte als bei Männern.

Bei der Untergruppe ohne Wirbelsäulenfraktur wurden signifikant höhere Werte bei allen DXA- und QCT-Parametern gefunden als bei der Untergruppe mit Frakturen. Auch in vielen Strukturparametern unterschieden sich die beiden Untergruppen signifikant. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass Osteoporose eine systemische Erkrankung ist. Denn durch hormonelle Veränderungen, etwa während der Menopause oder mit zunehmenden Alter, ergeben sich pathophysiologisch eine Osteoblasteninsuffizienz und eine vermehrte Osteoklastenaktivität, die das gesamte Skelett betreffen [32]. In der ROC-Analyse wurden signifikante A_{ROC} bis 0,708 für verschiedene DXA-, QCT- und Strukturparameter gefunden. Eine Unterscheidung von Spendern mit und ohne Wirbelsäulenfraktur ist also anhand dieser Parameter bis zu einem gewissen Grad möglich. Patel et al. ermittelte A_{ROC} bis 0,77 für morphologische Parameter in CT-Datensätzen des Calcaneus und konnten damit besser zwischen Spendern mit und ohne Wirbelsäulenfraktur differenzieren [94]. Optimal bleibt jedoch, Untersuchungen an dem Skelettabschnitt vorzunehmen, an dem auch eine Aussage über eine mögliche Fraktur bzw. das Frakturrisiko getroffen werden soll. So zeigten Link et al., dass mit trabekulären Strukturparametern von der Wirbelsäule besser zwischen Spendern mit und ohne Wirbelsäulenfraktur unterschieden werden kann als mit Strukturparametern vom Calcaneus oder distalen Radius [67]. Cheng et al. kamen zu dem Ergebnis, dass mit DXA-Messungen die Bruchlast der Wirbelsäule am besten durch direkte Messung an der Wirbelsäule vorhergesagt werden konnte [26]. Denn die DXA-BMD an der Wirbelsäule korrelierte besser mit der Bruchlast der Wirbelsäule als die DXA-BMD vom proximalen Femur und vom Calcaneus.

Umgekehrt konnte die Bruchlast des proximalen Femurs am besten durch die dort bestimmte DXA-BMD vorhergesagt werden. Zu dem gleichen Schluss kamen auch Eckstein et al., ebenfalls auf Grundlage von DXA-Messungen, und Lochmüller et al. auf Grundlage von QCT-Messungen [33;74]. Diese Ergebnisse sind die Konsequenz aus den regionalen Unterschieden der verschiedenen Skelettabschnitte und einem nicht vollständig einheitlichen systemischen Verlauf der Osteoporose.

6.4 Technik und Limitierungen

Zur Berechnung der morphologischen Parameter mussten die CT-Schnittbilder binarisiert werden. Dazu wurde ein "global threshold" verwendet, der mittels eines Festkörperphantoms kalibriert wurde. Schon andere Studien setzten diese Methode erfolgreich ein [7;8]. Problematisch ist jedoch die Wahl des Schwellenwerts. Denn davon sind die Ergebnisse stark abhängig. So korrelierte in unserer Studie die app.TbN im Kopf bei dem gewählten Schwellenwert nicht signifikant mit der Bruchlast. Durch die Erhöhung des Schwellenwerts um 10HU konnte allerdings eine signifikante Korrelation von $r=0,602$ erzielt werden. Um die Schwellenwertproblematik zu umgehen und Bildinformation zu erhalten, die durch die Binarisierung verloren geht, wurde in dieser Studie die Fuzzy Logic als Alternative eingesetzt. Wie bereits weiter oben diskutiert, liefert sie jedoch keine ergänzenden Informationen bezüglich der Vorhersage der Bruchlast. Auch die Skalierungs-Index-Methode erfordert keine Schwellenwertbildung. Problematisch sind bei der SIM aber die Kriterien zur Platzierung und Auswahl der verschiebbaren Fenster, d.h. des Bereichs des α -Spektrums, aus dem der endgültige Strukturparameter berechnet wird. Bei den MF ergibt sich dieselbe Schwellenwertproblematik wie bei den morphologischen Parametern. Sie sind stark von der Wahl des Schwellenwerts abhängig.

Ziel der entwickelten automatisierten Segmentierungs- und Platzierungstechniken war die Verringerung von manuellen Arbeitsschritten, um dadurch Zeit zu sparen und Anwenderbedingte Fehler zu reduzieren. Beide Ziele wurden erreicht. Die manuelle Platzierungstechnik von Bauer et al. dauerte etwa drei- bis viermal so lange wie unsere automatisierte Technik [8]. Eine vollständige automatisierte Segmentierung gelang allerdings in 14 Fällen (7,5% aller Femurpräparate) nicht, weil der kortikale Knochen sehr dünn war. Hier waren manuelle Korrekturen notwendig. Diese Korrekturen können zu Anwenderbedingten Fehlern führen. Die ermittelten Präzisionsfehler für die Bildnachbearbeitung wiesen jedoch mit Ausnahme der

app.TbSp im Hals auf eine gute Reproduzierbarkeit der berechneten Parameter hin. Die Präzisionsfehler der Bildnachbearbeitung und auch der gesamten Methode waren für die Parameter im Hals-VOI am größten. Der Grund dafür ist die stark inhomogene Knochenstruktur des Oberschenkelhalses. Kleine Lageunterschiede des Hals-VOI können zu großen Differenzen der Parameterwerte führen. Bauer et al. ermittelten die höchsten Präzisionsfehler für die morphologischen Parameter in manuell platzierten ROIs im proximalen Femur ebenfalls im Halsbereich [8]. Die Präzisionsfehler waren aber mit unserer automatisierten Technik deutlich niedriger. Sie lagen für die Bildnachbearbeitung bei der automatisierten Technik zwischen 0,11% und 9,41%, bei Bauer et al. bei der manuellen Technik zwischen 1,8% und 31,3%. Neben der Zeitersparnis führt die Automatisierung also auch zu geringeren Präzisionsfehler für die morphologischen Parameter. Wie bereits in Kapitel 6.1 diskutiert, ergeben sich durch die Lage der VOIs zudem bessere Korrelationen der morphologischen Parameter mit der Bruchlast. Li et al. konnten zeigen, dass die Präzisionsfehler von der Größe der VOI und von der trabekulären BMD durch eine automatische VOI-Platzierung im Vergleich zur manuellen VOI-Platzierung gesenkt werden können [66]. Sie ermittelten mit ihrer automatisierten Technik ähnliche Präzisionsfehler wie wir in unserer Studie. Der höchste Präzisionsfehler ergab sich ebenfalls im Halsbereich. Ihre VOI-Platzierung basiert auf einer automatischen Registrierung des proximalen Femurs. Die Registrierung beinhaltet eine Transformation, um die Datensätze mit einem Referenz-Datensatz abzugleichen. Die dazu notwendige Bild-Interpolation führt zur Mittelwertbildung von Partialvolumen und zum Verlust dünner Strukturen, wodurch sich der Präzisionsfehler erhöht. Unsere Segmentierungs- und Platzierungstechniken hingegen verändern das Bild nicht. Eine weitere Methode zur automatischen VOI-Platzierung, die bereits weiter oben erwähnt wurde, entwickelten Kang et al. [53;54]. Diese automatische VOI-Platzierung, die dann Bousson et al. verwendeten, basiert auf der automatischen Berechnung eines dreidimensionalen Koordinatensystems für den Oberschenkelhals [20]. Die vorangehende Segmentierung war jedoch semi-automatisch, da sie gewöhnlich korrigiert werden musste. Unseres Wissens nach gibt es bisher keine Studie, die dreidimensionale automatisierte Segmentierungs- und Platzierungstechniken verwendet, um trabekuläre Strukturparameter zu bestimmen. Eine zweidimensionale automatisierte ROI-Platzierung beschrieben Saporin et al. [106]. Die dreidimensionale Segmentierung und VOI-Platzierung in unserer Studie ermöglichte jedoch erst den Einsatz der Fuzzy Logic, SIM und 3D MF und ist somit von Vorteil.

In dieser in vitro Studie lag der Fokus auf der Bruchlast als Goldstandard und extraskelettale Faktoren wurden nicht berücksichtigt. In vivo sind extraskelettale Faktoren wie neuro-

muskuläre Erkrankungen, Gleichgewichtsprobleme oder Sehstörungen wichtig, um das Frakturrisiko vorherzusagen [30]. Zudem wurden alle Präparate in dieser Studie in Formalin fixiert. Studien zeigten, dass durch das Formalin die Knochenstabilität reduziert wird, die Korrelationen zwischen BMD und Bruchlast aber unverändert bleiben [28;75]. Da alle Präparate nach derselben Methode fixiert wurden, dürfte die Fixation keinen Einfluss auf den Vergleich von Parametern hinsichtlich der Vorhersage der Bruchlast haben. Wichtig ist auch der Präzisionsfehler der Bruchlast im biomechanischen Test. Eckstein et al. schätzten den Fehler auf bis zu 15% [35]. Der mit diesem relativ hohen Fehler behaftete Goldstandard kann bei kleinen Untersuchungskollektiven zu falschen Ergebnissen führen. Bei unserem zahlenmäßig großen Untersuchungskollektiv können die ermittelten Ergebnisse jedoch als repräsentativ und statistisch robust betrachtet werden. Des Weiteren ist der Präzisionsfehler der DXA-Messungen zu beachten. Die Präzisionsfehler für die DXA-BMD des proximalen Femurs liegen in vivo zwischen 1,3% und 3,1%, in vitro bei Messungen mit intaktem Weichteilgewebe zwischen 0,9% und 3,0% [33;95;96]. Die Werte sind mit unseren QCT-BMD-Messungen vergleichbar, bei denen sich der höchste Präzisionsfehler im Hals-VOI mit 2,26% ergab. Die DXA war in unserer Studie die einzige Messmethode, die nicht nur Informationen über den trabekulären, sondern auch über den kortikalen Knochen enthielt. Wie schon in Kapitel 6.1 erwähnt, hatten die DXA-Parameter aus diesem Grund die höchsten Korrelationen mit der Bruchlast. Denn durch die DXA-Parameter wird auch der Beitrag des kortikalen Knochens zur Knochenstabilität erfasst. Der kortikale Knochen kann sowohl mit dem MRT als auch mit dem Mikro-CT dargestellt und analysiert werden [21;39;103]. Neben der kortikalen BMD können Strukturparameter wie Dicke, Volumen oder Porosität des kortikalen Knochens bestimmt werden. Wachter et al. fanden signifikante Korrelationen zwischen kortikaler BMD, kortikalen Strukturparametern und biomechanischen Eigenschaften des kortikalen Knochens [116]. Durch die in unserer Studie verwendeten trabekulären Strukturparameter wurden die Eigenschaften des kortikalen Knochens nicht erfasst. Dadurch ist die Höhe der Korrelationen mit der Bruchlast in unserer Studie sicherlich limitiert. Mit einer Kombination von trabekulären und kortikalen Knochendichte- und Strukturparametern könnten die Korrelationen mit der Bruchlast möglicherweise verbessert werden.

6.5 Ausblick

In Zukunft sollte die Erhebung von trabekulären Strukturparametern durch höhere Auflösungen der CT-Geräte verbessert werden können. Ein Ziel der Forschungsbemühungen

sollte die in vivo Anwendung der trabekulären Strukturanalyse am proximalen Femur sein. Ein Schritt in diese Richtung ist die Studie von Bauer et al. [9]. Sie untersuchten die trabekuläre Knochenstruktur in einem in vivo ähnlichen Szenario, indem sie ein Phantom verwendeten, welches das umliegende Weichteilgewebe simulierte. Für in vivo Untersuchungen müssten zudem Techniken zur automatischen Segmentierung von Femur und Acetabulum, wie von Zoroofi et al. beschrieben, eingebunden werden [120]. Des Weiteren bleibt zu untersuchen, ob die Vorhersage der biomechanischen Eigenschaften des Knochens durch die Kombination von trabekulären und kortikalen Knochendichte- und Strukturparametern verbessert werden kann.

7. Schlussfolgerungen

Mit automatisierten Segmentierungs- und Platzierungstechniken konnten in dieser Studie trabekuläre Struktur- und Knochendichteparameter des proximalen Femurs in MSCT-Datensätzen bestimmt werden. Gegenüber manuellen Techniken ergaben sich niedrigere Präzisionsfehler und eine erhebliche Zeitersparnis. Die Fuzzy Logic, Skalierungs-Index-Methode und die Minkowski Funktionalen konnten auf MSCT-Datensätze des proximalen Femurs angewendet werden, um die trabekuläre Knochenarchitektur zu charakterisieren. Die Strukturparameter lieferten ergänzende Informationen zu den DXA-Parametern bezüglich der Vorhersage der Bruchlast. In Kombination mit Strukturparametern konnte die Bruchlast signifikant besser vorhergesagt werden als durch den besten DXA-Parameter alleine. Der proximale Femur ist sehr heterogen, da er große lokale Unterschiede bezüglich der ermittelten Parameter aufweist. Zwischen den Geschlechtern gibt es teilweise signifikante Unterschiede hinsichtlich der ermittelten Knochendichte- und Strukturparameter. Zur Einschätzung des Wirbelsäulenfrakturstatus sind die am Femur ermittelten Parameter nur mäßig geeignet. Höhere Auflösungen und Weiterentwicklungen der Techniken zur in vivo Anwendung sind notwendig. Zur besseren Vorhersage der biomechanischen Eigenschaften des proximalen Femurs sollten in zukünftigen Studien trabekuläre und kortikale Parameter kombiniert werden.

8. Zusammenfassung/ Abstract

8.1 Deutsch

Trabekuläre Struktur- und Knochendichteanalyse des proximalen Femurs in MSCT-Datensätzen mittels automatisierter Segmentierungs- und Platzierungstechniken in der Osteoporosediagnostik – Vergleich von Strukturparametern und Knochendichte mit Bruchlast in vitro

Zielsetzung: Ziel dieser in vitro Studie war die Evaluierung eines Algorithmus, der Multislice-Computertomographie (MSCT)-Datensätze des proximalen Femurs automatisch segmentiert und “volumes of interest“ (VOIs) im trabekulären Knochen platziert. In den VOIs sollten trabekuläre Strukturparameter, Knochenmineralgehalt (BMC) und Knochenmineraldichte (BMD) berechnet werden. Die mittels DXA, der gegenwärtigen Standard-Diagnostik, bestimmte BMC und BMD sollten mit diesen Parametern hinsichtlich einer Verbesserung der Vorhersage der biomechanischen Eigenschaften des Femurs verglichen werden. Zudem sollte die Möglichkeit untersucht werden, ob anhand der am Femur ermittelten Parameter auf den Frakturstatus der Wirbelsäule geschlossen werden kann.

Material und Methoden: 187 proximale Femur-Präparate wurden aus Formalin-fixierten menschlichen Kadavern (Durchschnittsalter 79 ± 10 Jahre) gewonnen. DXA-BMC und -BMD wurden in vier “regions of interest“ (ROIs) am Femur gemessen. Es wurden MSCT-Aufnahmen des proximalen Femurs gemacht und drei “volumes of interest“ (VOIs) im trabekulären Bereich des Oberschenkelkopfes, -halses und Trochanter major platziert. Innerhalb der VOIs wurden trabekuläre BMC und BMD bestimmt sowie morphologische Strukturparameter, auf der Fuzzy Logic und der Skalierungs-Index-Methode basierende Strukturparameter und die Minkowski Funktionalen ermittelt, um die trabekuläre Knochenarchitektur zu charakterisieren. Der Frakturstatus der thoraco-lumbalen Wirbelsäule wurde auf konventionellen Röntgenaufnahmen erhoben. Zur Bruchlastbestimmung des Femurs wurde ein biomechanischer Test durchgeführt, der einen seitlichen Sturz simulierte.

Ergebnisse: Die Bruchlast (FL) korrelierte signifikant mit den DXA-Parametern (r bis 0,802), mit der trabekulären BMC und BMD (r bis 0,741) und den trabekulären Strukturparametern (r bis 0,744 für Minkowski Funktionalen). Logistische multivariate Regressionsmodelle zeigten, dass die Bruchlast durch die Kombination von Strukturparametern und bestem DXA-Parameter signifikant besser vorhergesagt werden kann als durch den besten DXA-Parameter alleine. ROC-Analysen wurden durchgeführt, um die Fähigkeit der am Femur bestimmten Parameter zu evaluieren, zwischen Spendern mit und ohne

osteoporotischer Wirbelsäulenfraktur zu unterscheiden. Die trochantäre DXA-BMD erreichte die beste A_{ROC} mit 0,708, bester trabekulärer Strukturparameter war die Skalierungs-Index-Methode mit $A_{ROC} = 0,689$.

Schlussfolgerungen: Mit automatisierten Segmentierungs- und Platzierungstechniken konnten in dieser Studie trabekuläre Struktur- und Knochendichteparameter des proximalen Femurs in MSCT-Datensätzen bestimmt werden. Die Strukturparameter lieferten ergänzende Informationen zu den DXA-Parametern bezüglich der Vorhersage der Bruchlast. Eine Kombination der beiden bietet die beste Vorhersage der Bruchlast. Zur Einschätzung des Wirbelsäulenfrakturstatus sind die am Femur ermittelten Parameter nur mäßig geeignet.

8.2 English

Trabecular Structure and Bone Mineral Density Analysis of the Proximal Femur in MSCT-Datasets using Automated Segmentation and Fitting Techniques in Osteoporosis Diagnostics – Comparison of Structural Parameters and Bone Mineral Density with Biomechanical Strength in vitro

Purpose: The purpose of this in vitro study was to evaluate an automated segmentation and volume of interest (VOI) fitting algorithm for multislice computed tomography (MSCT)-datasets of the proximal femur, to analyse trabecular bone structure as well as trabecular bone mineral content (BMC) and density (BMD) within the fitted VOIs and to investigate whether trabecular structural parameters and trabecular BMC and BMD improve the prediction of biomechanical strength of the femur compared to bone mineral content and density determined with dual X-ray absorptiometry (DXA) as the standard diagnostic technique. Additionally, all determined femoral parameters should be analysed concerning performance in discriminating vertebral fracture status.

Materials and Methods: Proximal femur specimens ($n = 187$) were harvested from formalin-fixed human cadavers (mean age 79 ± 10 years). Femoral DXA-BMC and -BMD were acquired in four regions of interest (ROIs). MSCT images of the proximal femur were obtained and three VOIs were automatically fitted in the trabecular part of femoral head, neck and greater trochanter. Within these VOIs trabecular BMC and BMD were calculated and morphological, fuzzy logic and scaling index method derived structural parameters as well as Minkowski Functionals were computed to characterize trabecular bone architecture. Fracture status of the thoracic and lumbar spine was assessed on radiographs. The femur failure load (FL) was measured using a biomechanical side-impact test.

Results: FL correlated significantly with DXA parameters (up to $r = 0,802$), with trabecular BMC and BMD (up to $r = 0,741$) and structural parameters (up to $r = 0,744$ for Minkowski Functionals). Multiple logistic regressions models showed that FL could be significantly better predicted by the combination of structural parameters and the best DXA parameter than by the best DXA parameter alone. Using ROC analyses to evaluate the performance of the determined femoral parameters to differentiate donors with and without osteoporotic vertebral fractures, $A_{ROC} = 0,708$ was obtained for trochanteric DXA-BMD and $A_{ROC} = 0,689$ for the scaling index method as best DXA and trabecular structure parameter.

Conclusions: Trabecular structural parameters as well as trabecular BMC and BMD can be determined using an automated segmentation and fitting algorithm, which showed better precision and timesaving compared to manual techniques. Structural parameters have complementary information to DXA parameters concerning the prediction of FL. The combination of both provides the best prediction of FL. Parameters derived at the proximal femur have moderate performance in discriminating vertebral fracture status.

9. Literaturverzeichnis

- (1) Adachi JD, Ioannidis G, Pickard L, Berger C, Prior JC, Joseph L, Hanley DA, Olszynski WP, Murray TM, Anastassiades T, Hopman W, Brown JP, Kirkland S, Joyce C, Papaioannou A, Poliquin S, Tenenhouse A, Papadimitropoulos EA. The association between osteoporotic fractures and health-related quality of life as measured by the Health Utilities Index in the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int* 2003; 14(11):895-904.
- (2) Akhter MP, Lappe JM, Davies KM, Recker RR. Transmenopausal changes in the trabecular bone structure. *Bone* 2007; 41(1):111-116.
- (3) Ammann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporos Int* 2003; 14 Suppl 3:S13-S18.
- (4) Apostol L, Boudousq V, Basset O, Odet C, Yot S, Tabary J, Dinten JM, Boiler E, Kotzki PO, Peyrin F. Relevance of 2D radiographic texture analysis for the assessment of 3D bone micro-architecture. *Med Phys* 2006; 33(9):3546-3556.
- (5) Augat P, Schorlemmer S. The role of cortical bone and its microstructure in bone strength. *Age Ageing* 2006; 35 Suppl 2:ii27-ii31.
- (6) Banerjee S, Choudhury S, Han ET, Brau AC, Morze CV, Vigneron DB, Majumdar S. Autocalibrating parallel imaging of in vivo trabecular bone microarchitecture at 3 Tesla. *Magn Reson Med* 2006; 56(5):1075-1084.
- (7) 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]. *Rofo* 2004; 176(5):709-718.
- (8) Bauer JS, Kohlmann S, Eckstein F, Mueller D, Lochmuller EM, Link TM. Structural analysis of trabecular bone of the proximal femur using multislice computed tomography: a comparison with dual X-ray absorptiometry for predicting biomechanical strength in vitro. *Calcif Tissue Int* 2006; 78(2):78-89.
- (9) Bauer JS, Link TM, Burghardt A, Henning TD, Mueller D, Majumdar S, Prevrhal S. Analysis of trabecular bone structure with multidetector spiral computed tomography in a simulated soft-tissue environment. *Calcif Tissue Int* 2007; 80(6):366-373.
- (10) Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356(18):1809-1822.
- (11) Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, Garnero P, Bouxsein ML, Bilezikian JP, Rosen CJ. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349(13):1207-1215.

- (12) Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseyni MS, Johnell O. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001; 12(7):519-528.
- (13) Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgrad Med J* 2007; 83(982):509-517.
- (14) Boehm H.F., Link TM, Monetti R., Kuhn V, Eckstein F, Raeth C, Reiser M. Analysis of the Topological Properties of the Proximal Femur on a Regional Scale: Evaluation of Multi-Detector CT-Scans for the Assessment of Biomechanical Strength Using Local Minkowski Functionals in 3D. *Proc of the SPIE: Medical Imaging: Image Processing* 2006; 6144(61446X).
- (15) Boehm H.F., Link TM, Monetti R., Mueller D., Rummeny E.J., Newitt D., Majumdar S., Raeth C. Application of the Minkowski functionals in 3D to high-resolution MR images of trabecular bone: prediction of the biomechanical strength by nonlinear topological measures. *Proc of the SPIE: Medical Imaging: Image Processing* 2004; 5370:172-180.
- (16) Boehm HF, Eckstein F, Wunderer C, Kuhn V, Lochmueller EM, Schreiber K, Mueller D, Rummeny EJ, Link TM. Improved performance of hip DXA using a novel region of interest in the upper part of the femoral neck: in vitro study using bone strength as a standard of reference. *J Clin Densitom* 2005; 8(4):488-494.
- (17) Boehm HF, Raeth C, Monetti RA, Mueller D, Newitt D, Majumdar S, Rummeny E, Morfill G, Link TM. Local 3D scaling properties for the analysis of trabecular bone extracted from high-resolution magnetic resonance imaging of human trabecular bone: comparison with bone mineral density in the prediction of biomechanical strength in vitro. *Invest Radiol* 2003; 38(5):269-280.
- (18) Boehm HF, Vogel T, Panteleon A, Burklein D, Bitterling H, Reiser M. Differentiation between post-menopausal women with and without hip fractures: enhanced evaluation of clinical DXA by topological analysis of the mineral distribution in the scan images. *Osteoporos Int* 2007; 18(6):779-787.
- (19) Boonen S, Autier P, Barette M, Vanderschueren D, Lips P, Haentjens P. Functional outcome and quality of life following hip fracture in elderly women: a prospective controlled study. *Osteoporos Int* 2004; 15(2):87-94.
- (20) Bousson V, Le Bras A, Roqueplan F, Kang Y, Mitton D, Kolta S, Bergot C, Skalli W, Vicaud E, Kalender W, Engelke K, Laredo JD. Volumetric quantitative computed tomography of the proximal femur: relationships linking geometric and densitometric variables to bone strength. Role for compact bone. *Osteoporos Int* 2006; 17(6):855-864.
- (21) Bousson V, Peyrin F, Bergot C, Hausard M, Sautet A, Laredo JD. Cortical bone in the human femoral neck: three-dimensional appearance and porosity using synchrotron radiation. *J Bone Miner Res* 2004; 19(5):794-801.
- (22) Carballido-Gamio J, Majumdar S. Clinical utility of microarchitecture measurements of trabecular bone. *Curr Osteoporos Rep* 2006; 4(2):64-70.

- (23) Carballido-Gamio J, Phan C, Link TM, Majumdar S. Characterization of trabecular bone structure from high-resolution magnetic resonance images using fuzzy logic. *Magn Reson Imaging* 2006; 24(8):1023-1029.
- (24) Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353(9156):878-882.
- (25) Cheng XG, Lowet G, Boonen S, Nicholson PH, Brys P, Nijs J, Dequeker J. Assessment of the strength of proximal femur in vitro: relationship to femoral bone mineral density and femoral geometry. *Bone* 1997; 20(3):213-218.
- (26) Cheng XG, Lowet G, Boonen S, Nicholson PH, Van der PG, Dequeker J. Prediction of vertebral and femoral strength in vitro by bone mineral density measured at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 1998; 13(9):1439-1443.
- (27) Chesnut CH, III, Majumdar S, Newitt DC, Shields A, Van Pelt J, Laschansky E, Azria M, Kriegman A, Olson M, Eriksen EF, Mindeholm L. Effects of salmon calcitonin on trabecular microarchitecture as determined by magnetic resonance imaging: results from the QUEST study. *J Bone Miner Res* 2005; 20(9):1548-1561.
- (28) Currey JD, Brear K, Zioupos P, Reilly GC. Effect of formaldehyde fixation on some mechanical properties of bovine bone. *Biomaterials* 1995; 16(16):1267-1271.
- (29) Damilakis J, Maris TG, Karantanas AH. An update on the assessment of osteoporosis using radiologic techniques. *Eur Radiol* 2007; 17(6):1591-1602.
- (30) Dontas IA, Yiannakopoulos CK. Risk factors and prevention of osteoporosis-related fractures. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007; 7(3):268-272.
- (31) Dougherty G, Henebry GM. Lacunarity analysis of spatial pattern in CT images of vertebral trabecular bone for assessing osteoporosis. *Med Eng Phys* 2002; 24(2):129-138.
- (32) Duque G, Troen BR. Understanding the mechanisms of senile osteoporosis: new facts for a major geriatric syndrome. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(5):935-941.
- (33) Eckstein F, Lochmuller EM, Lill CA, Kuhn V, Schneider E, Delling G, Muller R. Bone strength at clinically relevant sites displays substantial heterogeneity and is best predicted from site-specific bone densitometry. *J Bone Miner Res* 2002; 17(1):162-171.
- (34) Eckstein F, Matsuura M, Kuhn V, Priemel M, Muller R, Link TM, Lochmuller EM. Sex differences of human trabecular bone microstructure in aging are site-dependent. *J Bone Miner Res* 2007; 22(6):817-824.
- (35) Eckstein F, Wunderer C, Boehm H, Kuhn V, Priemel M, Link TM, Lochmuller EM. Reproducibility and side differences of mechanical tests for determining the structural strength of the proximal femur. *J Bone Miner Res* 2004; 19(3):379-385.
- (36) Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of

- vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282(7):637-645.
- (37) 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.
- (38) Gluer CC, Blake G, Lu Y, Blunt BA, Jergas M, Genant HK. Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques. *Osteoporos Int* 1995; 5(4):262-270.
- (39) Gomberg BR, Saha PK, Wehrli FW. Method for cortical bone structural analysis from magnetic resonance images. *Acad Radiol* 2005; 12(10):1320-1332.
- (40) Gonzalez RC, Woods RE. Power-law transformations. *Digital Image Processing*. Prentice Hall, 2002: 80-84.
- (41) Gotte S, Dittmar K. Epidemiologie und Kosten der Osteoporose. *Orthopäde* 2001; 30:402-404.
- (42) Graeff C, Timm W, Nickelsen TN, Farrerons J, Marin F, Barker C, Gluer CC. Monitoring teriparatide-associated changes in vertebral microstructure by high-resolution CT in vivo: results from the EUROFORs study. *J Bone Miner Res* 2007; 22(9):1426-1433.
- (43) Guggenbuhl P, Bodic F, Hamel L, Basle MF, Chappard D. Texture analysis of X-ray radiographs of iliac bone is correlated with bone micro-CT. *Osteoporos Int* 2006; 17(3):447-454.
- (44) Guglielmi G, Lang TF. Quantitative computed tomography. *Semin Musculoskelet Radiol* 2002; 6(3):219-227.
- (45) Hall SE, Criddle RA, Comito TL, Prince RL. A case-control study of quality of life and functional impairment in women with long-standing vertebral osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 1999; 9(6):508-515.
- (46) Häussler B. Bone-Eva Studie. *Deutsches Ärzteblatt* 2006; 103(39):A 2542-A 2548.
- (47) Hildebrand T, Ruegsegger P. Quantification of Bone Microarchitecture with the Structure Model Index. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 1997; 1(1):15-23.
- (48) Hudelmaier M, Kollstedt A, Lochmuller EM, Kuhn V, Eckstein F, Link TM. Gender differences in trabecular bone architecture of the distal radius assessed with magnetic resonance imaging and implications for mechanical competence. *Osteoporos Int* 2005; 16(9):1124-1133.
- (49) 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.

- (50) Ito M, Ikeda K, Nishiguchi M, Shindo H, Uetani M, Hosoi T, Orimo H. Multi-detector row CT imaging of vertebral microstructure for evaluation of fracture risk. *J Bone Miner Res* 2005; 20(10):1828-1836.
- (51) Jalava T, Sarna S, Pylkkanen L, Mawer B, Kanis JA, Selby P, Davies M, Adams J, Francis RM, Robinson J, McCloskey E. Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients. *J Bone Miner Res* 2003; 18(7):1254-1260.
- (52) Jiang HX, Majumdar SR, Dick DA, Moreau M, Raso J, Otto DD, Johnston DW. Development and initial validation of a risk score for predicting in-hospital and 1-year mortality in patients with hip fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20(3):494-500.
- (53) Kang Y, Engelke K, Fuchs C, Kalender WA. An anatomic coordinate system of the femoral neck for highly reproducible BMD measurements using 3D QCT. *Comput Med Imaging Graph* 2005; 29(7):533-541.
- (54) Kang Y, Engelke K, Kalender WA. A new accurate and precise 3-D segmentation method for skeletal structures in volumetric CT data. *IEEE Trans Med Imaging* 2003; 22(5):586-598.
- (55) Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pflieger B, Khaltsev N. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005; 16(6):581-589.
- (56) Kaptoge S, Reid DM, Scheidt-Nave C, Poor G, Pols HA, Khaw KT, Felsenberg D, Benevolenskaya LI, Diaz MN, Stepan JJ, Eastell R, Boonen S, Cannata JB, Glueck CC, Crabtree NJ, Kaufman JM, Reeve J. Geographic and other determinants of BMD change in European men and women at the hip and spine. a population-based study from the Network in Europe for Male Osteoporosis (NEMO). *Bone* 2007; 40(3):662-673.
- (57) Kazakia GJ, Hyun B, Burghardt AJ, Krug R, Newitt DC, de Papp AE, Link TM, Majumdar S. In vivo determination of bone structure in postmenopausal women: a comparison of HR-pQCT and high-field MR imaging. *J Bone Miner Res* 2008; 23(4):463-474.
- (58) Kazakia GJ, Majumdar S. New imaging technologies in the diagnosis of osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord* 2006; 7(1-2):67-74.
- (59) Kerscher M., Schmalzing J., Retzlaff J., Borgani S., Buchert T., Gottlöber S., Müller V., Plionis M., Wagner H. Minkowski functionals of Abell/ACO clusters. *MNRAS* 1997; 284:73-84.
- (60) Khosla S, Riggs BL, Atkinson EJ, Oberg AL, McDaniel LJ, Holets M, Peterson JM, Melton LJ, III. Effects of sex and age on bone microstructure at the ultradistal radius: a population-based noninvasive in vivo assessment. *J Bone Miner Res* 2006; 21(1):124-131.
- (61) Krug R, Banerjee S, Han ET, Newitt DC, Link TM, Majumdar S. Feasibility of in vivo structural analysis of high-resolution magnetic resonance images of the proximal femur. *Osteoporos Int* 2005; 16(11):1307-1314.

- (62) Krug R, Carballido-Gamio J, Banerjee S, Stahl R, Carvajal L, Xu D, Vigneron D, Kelley DA, Link TM, Majumdar S. In vivo bone and cartilage MRI using fully-balanced steady-state free-precession at 7 tesla. *Magn Reson Med* 2007; 58(6):1294-1298.
- (63) Krug R, Carballido-Gamio J, Burghardt AJ, Kazakia G, Hyun BH, Jobke B, Banerjee S, Huber M, Link TM, Majumdar S. Assessment of trabecular bone structure comparing magnetic resonance imaging at 3 Tesla with high-resolution peripheral quantitative computed tomography ex vivo and in vivo. *Osteoporos Int* 2008; 19(5):653-661.
- (64) Krug R, Han ET, Banerjee S, Majumdar S. Fully balanced steady-state 3D-spin-echo (bSSSE) imaging at 3 Tesla. *Magn Reson Med* 2006; 56(5):1033-1040.
- (65) Lang TF, Keyak JH, Heitz MW, Augat P, Lu Y, Mathur A, Genant HK. Volumetric quantitative computed tomography of the proximal femur: precision and relation to bone strength. *Bone* 1997; 21(1):101-108.
- (66) Li W, Sode M, Saeed I, Lang T. Automated registration of hip and spine for longitudinal QCT studies: integration with 3D densitometric and structural analysis. *Bone* 2006; 38(2):273-279.
- (67) Link TM, Bauer J, Kollstedt A, Stumpf I, Hudelmaier M, Settles M, Majumdar S, Lochmuller EM, Eckstein F. Trabecular bone structure of the distal radius, the calcaneus, and the spine: which site predicts fracture status of the spine best? *Invest Radiol* 2004; 39(8):487-497.
- (68) 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.
- (69) 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.
- (70) 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.
- (71) Link TM, Vieth V, Langenberg R, Meier N, Lotter A, Newitt D, Majumdar S. Structure analysis of high resolution magnetic resonance imaging of the proximal femur: in vitro correlation with biomechanical strength and BMD. *Calcif Tissue Int* 2003; 72(2):156-165.
- (72) 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.
- (73) Liu XS, Sajda P, Saha PK, Wehrli FW, Bevil G, Keaveny TM, Guo XE. Complete volumetric decomposition of individual trabecular plates and rods and its morphological correlations with anisotropic elastic moduli in human trabecular bone. *J Bone Miner Res* 2008; 23(2):223-235.

- (74) Lochmuller EM, Groll O, Kuhn V, Eckstein F. Mechanical strength of the proximal femur as predicted from geometric and densitometric bone properties at the lower limb versus the distal radius. *Bone* 2002; 30(1):207-216.
- (75) 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.
- (76) Lochmuller EM, Muller R, Kuhn V, Lill CA, Eckstein F. Can novel clinical densitometric techniques replace or improve DXA in predicting bone strength in osteoporosis at the hip and other skeletal sites? *J Bone Miner Res* 2003; 18(5):906-912.
- (77) 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.
- (78) Majumdar S, Link TM, Millard J, Lin JC, Augat P, Newitt D, Lane N, Genant HK. In vivo assessment of trabecular bone structure using fractal analysis of distal radius radiographs. *Med Phys* 2000; 27(11):2594-2599.
- (79) 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(4):417-430.
- (80) 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.
- (81) Matsuura M, Eckstein F, Lochmuller EM, Zysset PK. The role of fabric in the quasi-static compressive mechanical properties of human trabecular bone from various anatomical locations. *Biomech Model Mechanobiol* 2008; 7(1):27-42.
- (82) Mecke K.R., Buchert T., Wagner H. Robust morphological measures for large-scale structure in the Universe. *Astronomy and Astrophysics* 1994; 288:697-704.
- (83) Michielsen K., de Raedt H. Integral-Geometry Morphological Image Analysis. *Physics Reports* 2001; 347:461-583.
- (84) Mueller D, Link TM, Monetti R, Bauer J, Boehm H, Seifert-Klauss V, Rummeny EJ, Morfill GE, Raeth C. The 3D-based scaling index algorithm: a new structure measure to analyze trabecular bone architecture in high-resolution MR images in vivo. *Osteoporos Int* 2006; 17(10):1483-1493.
- (85) Naish JH, Xanthopoulos E, Hutchinson CE, Waterton JC, Taylor CJ. MR measurement of articular cartilage thickness distribution in the hip. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14(10):967-973.

- (86) Nazarian A, Muller J, Zurakowski D, Muller R, Snyder BD. Densitometric, morphometric and mechanical distributions in the human proximal femur. *J Biomech* 2007; 40(11):2573-2579.
- (87) Newitt DC, Majumdar S, van Rietbergen B, von Ingersleben G, Harris ST, Genant HK, Chesnut C, Garnero P, MacDonald B. In vivo assessment of architecture and micro-finite element analysis derived indices of mechanical properties of trabecular bone in the radius. *Osteoporos Int* 2002; 13(1):6-17.
- (88) Newitt DC, van Rietbergen B, Majumdar S. Processing and analysis of in vivo high-resolution MR images of trabecular bone for longitudinal studies: reproducibility of structural measures and micro-finite element analysis derived mechanical properties. *Osteoporos Int* 2002; 13(4):278-287.
- (89) NIH Consensus Development Panel. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285(6):785-795.
- (90) Osnes EK, Lofthus CM, Meyer HE, Falch JA, Nordsletten L, Cappelen I, Kristiansen IS. Consequences of hip fracture on activities of daily life and residential needs. *Osteoporos Int* 2004; 15(7):567-574.
- (91) Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, Hochberg MC, Thompson DE. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005; 16(5):468-474.
- (92) 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.
- (93) Patel PV, Eckstein F, Carballido-Gamio J, Phan C, Matsuura M, Lochmuller EM, Majumdar S, Link TM. Fuzzy logic structure analysis of trabecular bone of the calcaneus to estimate proximal femur fracture load and discriminate subjects with and without vertebral fractures using high-resolution magnetic resonance imaging at 1.5 T and 3 T. *Calcif Tissue Int* 2007; 81(4):294-304.
- (94) Patel PV, Prevrhal S, Bauer JS, Phan C, Eckstein F, Lochmuller EM, Majumdar S, Link TM. Trabecular bone structure obtained from multislice spiral computed tomography of the calcaneus predicts osteoporotic vertebral deformities. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29(2):246-253.
- (95) Patel R, Blake GM, Rymer J, Fogelman I. Long-term precision of DXA scanning assessed over seven years in forty postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2000; 11(1):68-75.
- (96) Patel R, Seah M, Blake GM, Jefferies AL, Crane FM, Fogelman I. Concordance and precision of dual X-ray absorptiometry with a 10 s scan. *Br J Radiol* 1996; 69(825):816-820.
- (97) Pfeilschifter J. Evidenzbasierte Konsensus-Leitlinie zur Osteoporose der DVO. 1. ed. Schattauer, 2006.

- (98) Phan CM, Matsuura M, Bauer JS, Dunn TC, Newitt D, Lochmueller EM, Eckstein F, Majumdar S, Link TM. Trabecular bone structure of the calcaneus: comparison of MR imaging at 3.0 and 1.5 T with micro-CT as the standard of reference. *Radiology* 2006; 239(2):488-496.
- (99) Pinilla TP, Boardman KC, Bouxsein ML, Myers ER, Hayes WC. Impact direction from a fall influences the failure load of the proximal femur as much as age-related bone loss. *Calcif Tissue Int* 1996; 58(4):231-235.
- (100) Pompl R, Bunk W, Horsch A, et al. MELDOQ: Ein System zur Unterstützung der Früherkennung des malignen Melanoms durch digitale Bildverarbeitung. *Bildverarbeitung für die Medizin Berlin, Springer* 2000;234-238.
- (101) Pothuaud L, Newitt DC, Lu Y, MacDonald B, Majumdar S. In vivo application of 3D-line skeleton graph analysis (LSGA) technique with high-resolution magnetic resonance imaging of trabecular bone structure. *Osteoporos Int* 2004; 15(5):411-419.
- (102) Prevrhal S. [Absorptiometry]. *Radiologe* 2006; 46(10):847-860.
- (103) Reichert IL, Robson MD, Gatehouse PD, He T, Chappell KE, Holmes J, Girgis S, Bydder GM. Magnetic resonance imaging of cortical bone with ultrashort TE pulse sequences. *Magn Reson Imaging* 2005; 23(5):611-618.
- (104) Rupprecht M, Pogoda P, Mumme M, Rueger JM, Puschel K, Amling M. Bone microarchitecture of the calcaneus and its changes in aging: a histomorphometric analysis of 60 human specimens. *J Orthop Res* 2006; 24(4):664-674.
- (105) Saha PK, Wehrli FW. Measurement of trabecular bone thickness in the limited resolution regime of in vivo MRI by fuzzy distance transform. *IEEE Trans Med Imaging* 2004; 23(1):53-62.
- (106) Saporin P, Thomsen JS, Kurths J, Beller G, Gowin W. Segmentation of bone CT images and assessment of bone structure using measures of complexity. *Med Phys* 2006; 33(10):3857-3873.
- (107) Schuit SC, van der KM, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, Hofman A, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, Pols HA. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004; 34(1):195-202.
- (108) Seeman E. Invited Review: Pathogenesis of osteoporosis. *J Appl Physiol* 2003; 95(5):2142-2151.
- (109) Siris ES, Simon JA, Barton IP, McClung MR, Grauer A. Effects of risedronate on fracture risk in postmenopausal women with osteopenia. *Osteoporos Int* 2007.
- (110) Sornay-Rendu E, Boutroy S, Munoz F, Delmas PD. Alterations of cortical and trabecular architecture are associated with fractures in postmenopausal women, partially independent of decreased BMD measured by DXA: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2007; 22(3):425-433.
- (111) Stauber M, Muller R. Volumetric spatial decomposition of trabecular bone into rods and plates--a new method for local bone morphometry. *Bone* 2006; 38(4):475-484.

- (112) Techawiboonwong A, Song HK, Magland JF, Saha PK, Wehrli FW. Implications of pulse sequence in structural imaging of trabecular bone. *J Magn Reson Imaging* 2005; 22(5):647-655.
- (113) Tizhoosh HR, Haußecker H. Fuzzy Image Processing: An Overview. In: Jähne B, Haußecker H, Geißler P, editors. *Handbook on Computer Vision and Applications*. Boston: Academic Press, 1999: 683-727.
- (114) van Rietbergen B, Majumdar S, Newitt D, MacDonald B. High-resolution MRI and micro-FE for the evaluation of changes in bone mechanical properties during longitudinal clinical trials: application to calcaneal bone in postmenopausal women after one year of idoxifene treatment. *Clin Biomech (Bristol , Avon)* 2002; 17(2):81-88.
- (115) Vokes TJ, Giger ML, Chinander MR, Karrison TG, Favus MJ, Dixon LB. Radiographic texture analysis of densitometer-generated calcaneus images differentiates postmenopausal women with and without fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17(10):1472-1482.
- (116) Wachter NJ, Krischak GD, Mentzel M, Sarkar MR, Ebinger T, Kinzl L, Claes L, Augat P. Correlation of bone mineral density with strength and microstructural parameters of cortical bone in vitro. *Bone* 2002; 31(1):90-95.
- (117) Wehrli FW, Song HK, Saha PK, Wright AC. Quantitative MRI for the assessment of bone structure and function. *NMR Biomed* 2006; 19(7):731-764.
- (118) WHO Study Group. 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.
- (119) Zadeh LA. Fuzzy sets. *Inf Control* 1965; 8:338-353.
- (120) Zoroofi RA, Sato Y, Sasama T, Nishii T, Sugano N, Yonenobu K, Yoshikawa H, Ochi T, Tamura S. Automated segmentation of acetabulum and femoral head from 3-D CT images. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2003; 7(4):329-343.

10. Anhang

10.1 *Abbildungsverzeichnis*

Abbildung 1: ROIs der DXA-Messungen	15
Abbildung 2: Ergebnis der Segmentierung	17
Abbildung 3: VOI des Kopfes im axialen Schnittbild	18
Abbildung 4: 3D Rekonstruktion eines Femurs mit den drei VOIs	19
Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung eines $P(\alpha)$ – Spektrums	27
Abbildung 6: Laterale Röntgen-Aufnahmen der Brust- und Lendenwirbelsäule (BWS bzw. LWS)	30
Abbildung 7: Versuchsaufbau des biomechanischen Tests	31
Abbildung 8: Wegstrecke-Kraft-Kurve im biomechanischen Test.....	32

10.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mittelwerte und 95%-KI verschiedener Parameter	36
Tabelle 2: Mittelwerte und 95%-KI der morphologischen Strukturparameter	38
Tabelle 3: Mittelwerte und 95%-KI ausgewählter Fuzzy Logic Parameter	39
Tabelle 4: Mittelwerte und 95% KI der $m_p(\alpha)$	39
Tabelle 5: Mittelwerte und 95%-KI der Minkowski Funktionalen	40
Tabelle 6: QCT-Mittelwerte und 95%-KI	41
Tabelle 7: AUC der ROC-Kurven	42
Tabelle 8: Spearman Korrelationskoeffizienten (r) verschiedener Parameter vs. FL	44
Tabelle 9: Spearman Korrelationskoeffizienten (r) der Fuzzy Logic Parameter vs. FL	45
Tabelle 10: Spearman Korrelationskoeffizienten (r) der Fuzzy Logic Parameter	46
Tabelle 11: Spearman Korrelationskoeffizienten (r) der SIM-Parameter vs. FL	47
Tabelle 12: Spearman Korrelationskoeffizienten (r) der SIM-Parameter	47
Tabelle 13: Spearman Korrelationskoeffizienten (r) der MF vs. FL	48
Tabelle 14: Spearman Korrelationskoeffizienten (r) der MF	48
Tabelle 15: Spearman Korrelationskoeffizienten (r) der QCT-Parameter	49
Tabelle 16: Logistische Regression von Parametern vs. FL	50
Tabelle 17: Präzisionsfehler für Bildnachbearbeitung und die gesamte Methode	51
Tabelle 18: Mittelwerte und 95%-KI der DXA-Parameter des Vergleichskollektiv	52
Tabelle 19: Mittelwerte und 95%-KI der morph. Strukturparameter des Vergleichskollektiv	52
Tabelle 20: Spearman Korrelationskoeffizienten (r) verschiedener Parameter für das manuell segmentierte Vergleichskollektiv	53

10.3 Danksagung

Das Erstellen dieser Arbeit wäre ohne die Unterstützung von verschiedenen Personen nicht möglich gewesen. Hervorheben möchte ich meinen Doktorvater Prof. Dr. med. Thomas M. Link sowie Dr. med. Jan S. Bauer, die mich in das wissenschaftliche Arbeiten einführten und mir immer hilfsbereit zur Seite standen. Mein Dank gilt auch der Arbeitsgruppe um Dr. rer. nat. Christoph Räth am Max-Planck-Institut für extraterrestrische Physik in Garching, der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. med. Felix Eckstein am Anatomischen Institut der LMU München, Frau Dipl.-Mathe. R. Busch und Frau Dipl.-Stat. P. Heinrich am Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München und Prof. Dr. med. Ernst J. Rummeny, Direktor des Instituts für Röntgendiagnostik der TU München. Während meiner Zeit in San Francisco waren Julio Carballido-Gamio (PhD) und Dr. rer. nat. Markus B. Huber von großer Hilfe. Bei ihnen wie auch bei meiner Familie möchte ich mich ganz herzlich bedanken.