

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Klinische Radiologie  
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. W. Heindel-

Entspricht die mit einem hochauflösenden Magnetresonanztomographen  
abgebildete trabekuläre Knochenstruktur der wahren Knochenstruktur des  
Kalkaneus?

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des doctor medicinae  
der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Thorsten Persigehl  
aus Fritzlar/Hessen  
2003

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ. Prof. Dr. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. T.M. Link
2. Berichterstatter: Univ. Prof. Dr. W. Heindel

Tag der mündlichen Prüfung: 1/3/5.09.2003

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Klinische Radiologie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. W. Heindel -  
Referent: Priv.-Doz. Dr. T.M. Link

### **ZUSAMMENFASSUNG**

Entspricht die mit einem hochauflösenden Magnetresonanztomographen abgebildete trabekuläre Knochenstruktur der wahren Knochenstruktur des Kalkaneus?

Persigehl, Thorsten

Ziel: Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es Strukturparameter, die an einem klinischen hochauflösenden Magnetresonanztomographen (HR-MRT) gewonnen wurden, mit denen in makropathologischen Knochenschnitten zu vergleichen.

Methoden: Mit einem 1.5 Tesla HR-MRT wurden 30 humane Kalkaneusknochen mit einer drei-dimensionalen T1-gewichteten Spin-Echo Sequenz (einer Ortsauflösung von 0.195 mm und einer Schichtdicke von 0.3 mm und 0.9 mm) untersucht. Es wurden 38 makropathologische Knochenschnitte mit einer Schichtdicke von 0.9 mm angefertigt und mit einer direkt vergrößernden Röntgentechnik aufgezeichnet. In korrespondierenden Knochenschnitten wurden Strukturparameter, die auf der Histomorphologie des Knochens basierten, analysiert.

Ergebnisse: Es wurden signifikante Korrelationen der trabekulären Strukturparameter in den MRT-Aufnahmen und in den makropathologischen Knochenschnitten gefunden. Die höchsten Korrelationskoeffizienten wurden für die trabekuläre Dicke (Tb.Th.) mit  $r = 0.75$  und für das trabekuläre Knochenvolumen (BV/TV) mit  $r = 0.7$  ( $p < 0.01$ ) berechnet. Die bei der Bildnachbearbeitung angewendeten Schwellenwerttechniken zeigten einen signifikanten Einfluss auf diese Korrelationen ( $p < 0.01$ ). Dabei wurden geringere Schwankungen bei den dünneren MRT-Schichtdicken beobachtet.

Schlussfolgerung: Die trabekuläre Struktur des Knochens in HR-MRT Aufzeichnungen korreliert signifikant mit der in makropathologischen Knochenschnitten ( $p < 0.01$ ). Sie lässt sich somit bis zu einem gewissen Grad durch die HR-MRT darstellen, unterliegt aber einer Vielzahl an Limitationen, die noch weiter untersucht werden müssen. Zu den Hauptproblemen zählen die Schichtdicke bei der Bildgebung und die Schwellenwerttechnik bei der Bildnachbearbeitung.

Tag der mündlichen Prüfung: 1/3/5.09.2003

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Allgemeiner Teil</b> .....	<b>4</b>
2.1 Definition der Osteoporose.....	4
2.2 Pathophysiologie der Osteoporose.....	4
2.3 Pathomorphologie der Osteoporose.....	5
2.4 Osteoporosediagnostik.....	7
2.4.1 Konventionelle Röntgendiagnostik.....	7
2.4.2 Absorptiometrie.....	9
2.4.3 Quantitative Computertomographie.....	10
2.4.4 In der Forschung befindliche Verfahren.....	12
2.4.4.1 Quantitativer Ultraschall.....	12
2.4.4.2 Hochauflösende Computertomographie.....	12
2.4.4.3 Hochauflösende Magnetresonanztomographie	13
2.4.5 Texturanalyse.....	15
2.4.6 Morphologische Parameter.....	16
<b>3. Material und Methoden</b> .....	<b>18</b>
3.1 Präparate.....	18
3.2 Bildgebung.....	19
3.2.1 Konventionelles Röntgen.....	19
3.2.2 Vergrößerungsradiographie (DIMA).....	19
3.2.3 Quantitative Computertomographie.....	19
3.2.4 Hochauflösende Magnetresonanztomographie.....	21
3.2.5 T <sub>2</sub> *-Messungen.....	22
3.3 Makroschnitte.....	23
3.4 Texturanalyse.....	24
3.4.1 Texturanalyseverfahren.....	24
3.4.1.1 MR-Aufnahmen.....	26
3.4.1.2 Präparateradiographie.....	28
3.4.2 Morphologische Parameter.....	28
3.5 Datenauswertung.....	29

---

<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>30</b>
4.1.	Absolutwerte der morphologischen Parameter in den makropathologischen Schnitten und in der MRT.....	30
4.1.1.	Trabekuläres Knochenvolumen (BV/TV).....	32
4.1.2.	Trabekuläre Separation (Tb.Sp.).....	33
4.1.3.	Trabekuläre Dicke (Tb.Th.).....	34
4.1.4.	Trabekuläre Anzahl (Tb.N.).....	35
4.2.	Korrelation der morphologischen Parameter der makropathologischen Knochenschnitte versus MRT.....	36
4.2.1.	Trabekuläres Knochenvolumen (BV/TV).....	38
4.2.2.	Trabekuläre Separation (Tb.Sp.).....	40
4.2.3.	Trabekuläre Dicke (Tb.Th.).....	41
4.2.4.	Trabekuläre Anzahl (Tb.N.).....	42
4.3.	Korrelation der verschiedenen Schwellenwert-Techniken.....	44
4.4.	Korrelation der $T_2^*$ -Relaxationszeit mit der Knochendichte	45
4.5.	Signal-zu-Rausch Verhältnis (SNR).....	45
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>46</b>
5.1.	Texturanalytische Verfahren.....	48
5.1.1.	Morphologische Parameter.....	48
5.1.2.	Ortsauflösung und Schichtdicke bei der Bildgebung...	49
5.1.3.	Schwellenwerttechnik bei der Bildnachbearbeitung...	52
5.2.	$T_2^*$ -Relaxationszeit im Vergleich zur Knochenmineraldichte....	54
5.3.	Klinischer Einsatz, Zukunftsperspektiven und Wertigkeit.....	55
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>57</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>59</b>
<b>8.</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>69</b>
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf</b> .....	<b>70</b>

## 1. Einleitung

Osteoporose ist eine metabolische Stoffwechselstörung des Knochens. Sie ist charakterisiert durch eine Reduktion der Knochenmasse und eine Alteration der trabekulären Knochenstruktur, die in einem erhöhten Frakturrisiko mündet [5,33]. Von den pathologischen Osteoporoseformen ist die sehr langsam verlaufende physiologische Altersosteoporose abzugrenzen [5,33,43]. Schon heute zählt die Osteoporose zu den häufigsten generalisierten Skeletterkrankungen der Bevölkerung und die Inzidenz wird in den nächsten Jahren mit der steigenden Lebenserwartung weiterhin zunehmen [15,17,46,57]. Momentan leiden ca. 30% der Frauen und ca. 10% der Männer nach dem 50. Lebensjahr an Osteoporose. Dies entspricht etwa 6 Millionen Menschen in Deutschland. Die Kosten der Therapie der Osteoporose und deren Folgen (Frakturversorgung, Rehabilitation, Pflege) werden für Deutschland auf 3 Milliarden Euro/Jahr beziffert [84]. Dabei stellt die Osteoporose ein großes sozioökonomisches Problem für das Gesundheitswesen dar, schränkt die Lebensqualität des Patienten ein und führt in der Folge, in einem nicht vernachlässigbaren Maße, zum Tode [91,97]. In den letzten Jahren wurden eine Reihe von Medikamenten entwickelt, die eine adäquate Präventionstherapie im präklinischen Krankheitsstadium ermöglichen [14,33,48,72,83,91]. Dabei ergibt sich das Problem, dass die Erkrankung größtenteils erst nach einem jahrelangem beschwerdefreien präklinischen Intervall im Stadium der manifesten Osteoporose mit der Frakturierung eines Knochens durch ein inadäquates Trauma diagnostiziert wird. Die therapeutische Effizienz ist aber zu diesem Zeitpunkt durch die über den langen Zeitraum stattgefundenen Knochenveränderungen stark eingeschränkt. Um diese Problematik zu minimieren, ist eine frühzeitige und optimale radiologische Diagnostik, die eine effiziente Therapie ermöglicht, von großer Relevanz.

In der heutigen klinischen Routinediagnostik werden vornehmlich die Zwei-Energie-Röntgenabsorptiometrie (DXA) und die Quantitative Computertomographie (QCT) angewendet [20,52,57]. Diese ionisierenden Methoden sind akkurate Messverfahren zur Bestimmung der Knochenmineraldichte (BMD), die sich als ein geeigneter Vorhersagewert für das Frakturrisiko etabliert haben. Allerdings existieren Überschneidungen der Knochendichtewerte von gesunden

Individuen und Patienten mit osteoporotischen Frakturen, so dass es problematisch erscheint, die Osteoporosediagnostik nur auf die Bestimmung der BMD zu stützen [7,52]. In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass die BMD als alleiniger Parameter nur insuffizient die Knochenstabilität wiedergibt und dass die trabekuläre Knochenarchitektur ein wichtiger Faktor bei der Einschätzung der Stabilität des Knochens darstellt [59,66,71,93]. Die besten Ergebnisse bei der Vorhersage des Osteoporosestatus wurden durch eine Kombination der Knochenstrukturparameter mit der BMD erzielt.

Diese strukturellen Veränderungen des trabekulären Knochens lassen sich radiologisch mit hochauflösenden tomographischen Verfahren wie die hochauflösende Computertomographie (HR-CT) und die hochauflösende Magnetresonanztomographie (HR-MRT) abbilden [20,52,57,75]. Mit der HR-MRT wird momentan das höchste Ortsauflösungsvermögen erreicht. Eine Vielzahl an morphologischen Strukturparametern, die auf der Histomorphologie des Knochens basieren, können anhand der gewonnenen Abbildungen analysiert werden und geben Aufschluss über die trabekuläre Knochenstruktur. Die Analyse der Strukturparameter beruht auf komplexen mathematischen Ansätzen, die an die jeweilige Bildgebungstechnik angepasst werden muss [57]. In-vitro Studien an klinischen MRT-Geräten zeigten gute Resultate bei der Vorhersage der biomechanischen Stabilität des Knochens [59]. In-vivo Untersuchungen demonstrierten das Potential der Magnetresonanztomographie Osteoporotiker ohne krankheitsbedingte Frakturen von solchen mit Frakturen zu diskriminieren [56,67,95]. In unterschiedlichen Studien wurden die Einflüsse der Bildgebung und der Bildnachbearbeitung auf die Strukturparameterbestimmung in der MRT untersucht [9,63,68]. Momentan existiert nur eine geringe Anzahl an Arbeiten, die Knochenstrukturparameter, die an in-vitro MRT-Geräten („small-bore“-Tomographen) bestimmt wurden, mit denen in histomorphologischen Knochenschnitten korrelierten [68].

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, wie Knochenstrukturparameter des Kalkaneus in HR-MRT-Aufnahmen, die mit einem klinischen in-vivo 1.5 Tesla MR-Tomographen aufgezeichnet wurden, mit denen in makro-pathologischen Knochenschnitten korrelieren. Dabei sollte der Einfluss der Schichtdicke bei der Bildgebung und der Schwellenwerttechnik bei der

Bildnachbearbeitung auf die Texturanalyse untersucht werden. Ferner sollten die Wechselbeziehungen zwischen der  $T_2^*$ -Relaxationszeit mit der Knochenmineraldichte (BMD) verifiziert werden.

## 2. Allgemeiner Teil

### 2.1 Definition der Osteoporose

Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Störung der Mikroarchitektur des Knochengewebes mit konsekutiv erhöhter Knochenbrüchigkeit und erhöhtem Frakturrisiko charakterisiert ist [40].

Die World Health Organisation (WHO) definierte 1994 eine Klassifikation der Osteoporose für Frauen nach drei Schweregraden. Diese Einteilung wurde in Anlehnung an die Zwei-Energie-Röntgenabsorptiometrie (DXA) eingeführt und kann nicht unverändert für andere Techniken angewendet werden [20,38]. Im klinischen Alltag hat sich eine Einteilung analog der WHO Definition auf der Basis quantitativ densitometrischer Messergebnisse eines Individuums im Vergleich zu einer geschlechts- und rassenspezifischen Kontrollgruppe etabliert. Hierbei werden die individuellen Patientenergebnisse mit einem T-score (Mittelwert der Spitzenknochenmasse der spezifischen Normbevölkerung) und einem Zscore (alterskorrelierter Mittelwert) korreliert [16,20,26,38,85].

Weicht der individuelle Knochenmineralgehalt bis zu -1 Standardabweichungen (SD) vom T-score ab, spricht man noch von normalen Verhältnissen. Eine Osteopenie bezeichnet einen Messwert mit einer SD von -1 bis -2,5 vom T-score. Eine Osteoporose liegt vor, wenn der Knochenmineralgehaltverlust unter -2,5 SD vom T-score liegt.

### 2.1. Pathophysiologie der Osteoporose

Bis zum Erreichen der maximalen Knochenmasse im 25.-30. Lebensjahr findet ein Knochenaufbau („bone modelling“) mit einer positiven Bilanz an Knochenmasse und Struktur statt. In den anschließenden adulten Jahren geht dieser Prozess in einen ständigen Knochenauf- und Abbau („bone remodelling“) mit einer negativen Bilanz über (1-3  $\mu\text{m}$  Verlust bei jedem Prozess gemessen an Wirbelkörpertrabekeln) [74]. Dieser physiologische Knochenumbauprozess ist ein

ständiges Wechselspiel zwischen Osteoblasten, Osteoklasten, Endostzellen („lining cells“) und Osteozyten. Osteoklasten differenzieren sich unter Einwirkung zum Teil noch unbekannter Mediatoren (Zytokine, Hormone, Wachstumsfaktoren) aus hämopoetischen Stammzellen des Knochenmarks. Nach Aktivierung der Osteoklasten lockert sich das Endostzellennetzwerk an diesem regionär umschriebenem Ort auf. An dieser Stelle lagern sich die Osteoklasten an und resorbieren Knochensubstanz. Sie bilden eine 30-50 µm tiefe Einfraßlakune, die „howship lacune“. Durch eine Vielzahl an Mediatoren treten nach einer Umschaltphase Osteoblasten mesenchymalen Ursprungs anstelle der Osteoklasten an die Oberfläche der „howship lacunen“ und sezernieren unmineralisiertes Osteoid. Erst mit einer Latenz bindet sich auf physikochemische Weise Hydroxylapatit an die Osteoidmatrix und verleiht dieser ihre Festigkeit [11,30,78]. Kommt es in diesem komplexen Wechselspiel zwischen den Zellen, Hormonen, Zytokinen und Wachstumsfaktoren zu einer erhöhten Knochenresorption (high turnover) wie durch Östrogenmangel oder zu einer Verringerung der Knochenneubildung (low turnover) wie bei exogener Kortisongabe oder Inaktivität, manifestiert sich die Osteoporose[11,30,78,83].

### 2.3 Pathomorphologie

Zu der Stabilität des Knochens tragen außer der Knochenmasse auch die Qualität der Knochenmatrix und die Mikroarchitektur bei. Die Knochenmasse wird zu ca. 75 % von der Kortikalis gebildet [78]. Jedoch manifestiert sich die Osteoporose vorwiegend in der Spongiosa, die einen etwa 8mal größeren Stoffwechselumsatz aufweist. Der spongiöse Knochen ist aus einem stab- und plattenartigen Trabekelwerk aufgebaut. Die Mikroarchitektur der Trabekel richtet sich nach den Spannungslinien mit quervernetzenden Trabekeln. Es bestehen regionale Heterogenitäten im Knochen und zwischen den verschiedenen Knochen. Bei der Osteoporose kommt es in einem vermehrten Umfang zu einer Anisotropie, einer Trabekelverschmälerung und einer Umwandlung von platten- zu stabartigen Trabekeln [10,11,13,28,30,74,88,96]. Durch Perforationen der Trabekel wird eine Zunahme um ca. 37% der "freien

Enden“ beobachtet [96]. Die Perforationen stellen einen entscheidenden Faktor für die Abnahme der Stabilität des Knochens aber auch für die Therapie dar, weil einmal durchtrennte Trabekel von Osteoblasten nicht wieder verknüpft werden können („uncoupling“) [73,74]. Es existieren verschiedene Möglichkeiten, die in einer Perforation eines Trabekels (Normdurchmesser 120-150  $\mu\text{m}$ ) enden [12,13,30,73,74]:

- i. „Killerosteoklasten“ resorbieren den Knochen. Dies führt zu abnorm tiefen Lakunen mit einer Tiefe von 90-110  $\mu\text{m}$  statt der normalen 30-50  $\mu\text{m}$ .
- ii. Durch normal tiefe Resorptionslakunen in verschmälerten Trabekel
- iii. Durch gleichzeitige normal tiefe Resorptionslakunen an gegenüberliegenden Seiten eines Trabekels

Perforationen gehen mit einem geringem Knochenmasseverlust einher. Sie beginnen in den quervernetzenden Trabekeln (beim Wirbelkörper in den horizontalen Trabekeln). Durch die Kontinuitätsunterbrechung verlängert sich die Distanz zwischen den bestehenden Quervernetzungen am Spannungstrabekel [13,30,37,74]. Daraus resultiert eine quadratische Stabilitätsabnahme (Euler Regel) [30,74]. An Bereichen mit Belastungsspitzen, am Wirbelkörper endplattennah, treten vermehrt Mikrokallusformationen auf. Mikrokallus und Osteophyten haben einen geringen Effekt auf die Stabilität, tragen jedoch erheblich zur Knochenmasse bei.

Dies lässt die Feststellung erklären, dass bei Vergleichen eines Normalkollektives mit einer Osteoporosegruppe die Knochenmasse im Gegensatz zur Stabilität nicht zwingend abweichen muss [7,11,30,74,89].

Am kortikalen Knochen kommt es durch eine erhöhte endostale Resorption bei einer verminderten periostalen Anlagerung zu einer Verschmälerung [74,88].

## 2.4 Osteoporosediagnostik

### 2.4.1 Konventionelle Röntgendiagnostik

Die konventionelle Röntgenbildgebung hat sich als ein Verfahren der Erstdiagnostik, der Differentialdiagnose der Osteoporose und der Verlaufskontrolle osteoporosebedingter Frakturen bewährt. Das konventionelle Röntgenbild mit einer Ortsauflösung bis zu 40  $\mu\text{m}$  eignet sich aber nicht zur Früherkennung der Osteoporose, da diese erst ab einem Knochenmasseverlust von 20-40 % im axialen Skelett augenscheinig wird [37]. Die morphologischen Veränderungen können anhand erhöhter Strahlentransparenz, Verschmälerung der Kortikalis, Rarefizierung der Trabekelstruktur, Deformitäten und durch osteoporosebedingte Frakturierung beurteilt werden [16,37]. Es wurden zur Klassifizierung diverse Indizes eingeführt. Hierzu zählen folgende [35,37,41]:

- i. Jhamaria Index am Kalkaneus. Der Index beruht auf der Beobachtung, dass es bei der Osteoporose zu einer charakteristischen Rarefizierung der Trabekelstruktur im Kalkaneus kommt. Es werden 5 Schweregrade mit Grad 5 für eine normale Knochenstruktur und Grad 1 für eine manifeste Osteoporose klassifiziert [35].
- ii. Singh-Index am Femur. Der Index beruht auf der Annahme, dass die Druck- und Zugtrabekel des proximalen Femurs bei einer Minderung des Knochenmineralgehaltes in charakteristischer Folge verloren gehen. Die Klassifikation aufgrund des röntgenologischen Erscheinungsbildes umfasst 7 Schweregrade, wobei Grad VII eine normale Knochenstruktur bezeichnet und Grad I eine ausgeprägte Osteopenie dokumentiert [37].
- iii. Barnett-Nordin Index der Wirbelsäule. Der Index basiert auf der Annahme, dass Osteoporose durch eine zunehmende Bikonkavität der Wirbelkörper gekennzeichnet ist. Er errechnet sich aus dem Quotienten der mittleren Höhe ( $H_m$ ) eines Lendenwirbelkörpers (in der Regel LWK 3)

dividiert durch die anteriore Höhe ( $H_a$ ), multipliziert mit 100. Unterschreitet  $H_m/H_a$  den Wert 80, wird eine Osteoporose diagnostiziert [35,41].

- iv. Radiological Vertebral Index (RVI) der Wirbelsäule. Beim RVI nach Meunier wird jeder Wirbelkörper von BWK 3 bis LWK 4 einzeln nach Schweregrad der Veränderung graduiert. Grad 1 bezeichnet einen normalen Wirbelkörper, Grad 2 einen bikonkaven Wirbelkörper und Deck- oder Grundplatteneinbrüche, Keilwirbel oder Kompressionsfrakturen werden mit Grad 4 bezeichnet. Die Summe der Gradzahlen entspricht dem RVI [35].
- v. Spinal Fracture Index (SFI) der Wirbelsäule. Der SFI nach Genant teilt die Frakturen der Wirbelkörper in die Schweregrade 0 bis 3 visuell ein. Grad 0 wird ein normaler Wirbelkörper bezeichnet und Grad 3 eine schwere Fraktur mit einer Minderung der Höhe um mindestens 40% [35].

Die Nachteile der konventionellen Röntgenbildgebung sind zahlreich. Hierzu zählen unter anderem Summationseffekte, die unterschiedlichen Weichteildicken, die subjektive Beurteilung, die Aufnahmeparameter und die Filmentwicklung [16,37,57]. Weitere Verfahren, wie die direkte radiographische Vergrößerung (DIMA: direct magnification), die Radiogrammetrie (Messung der kortikalen Dicke) und die Photodensitometrie (synchrones Röntgen eines Referenzphantoms) finden eingeschränkt Anwendung in der Osteoporose-diagnostik [20,22,37,57].

### 2.4.2 Absorptiometrie

Die Zwei-Energie-Röntgenabsorptiometrie (DXA: dual Xray absorptiometry) ist das am weitverbreiteste densitometrische Verfahren in der Osteoporose-diagnostik. Die DXA und die Ein-Energie-Röntgenabsorptiometrie (SXA: single X-ray absorptiometry) messen den Knochenmineralgehalt pro Fläche ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) [20,21]. Auf der Basis der DXA-Ergebnisse klassifizierte die WHO 1994 drei Osteoporosestadien (s.a. 2.1). Der ermittelte Wert wird zur diagnostischen Beurteilung mit einem T-score (junge, geschlechts- und ethnischgleiche Normbevölkerung) und/oder einem Z-score (geschlechts-, ethnischgleiche aber alterskorrelierte Population) in Bezug gestellt [16,26].

Bei der SXA und der DXA fährt in aller Regel eine Röntgenröhre in festgelegter Anordnung die Körperfläche ab und erstellt ein transversales Summationsbild. Die DXA unterscheidet sich von der SXA dadurch, dass sie zwei Absorptionenaufnahmen (statt einer bei der SXA) mit unterschiedlichen Strahlungsenergien (z.B. 40 KeV und 100 KeV) anfertigt. Die DXA beruht wie alle Zwei-Spektren-Verfahren auf der Tatsache, dass unterschiedliche Materialien Röntgenstrahlen energieabhängig unterschiedlich schwächen. Knochengewebe absorbiert bei niedrigerenergetischer Strahlung deutlich mehr als Weichteilgewebe; bei höheren Energien gleichen sich die Schwächungswerte der Gewebe an. Die Schwächung im Weichteilgewebe weist dagegen nur eine geringe Abhängigkeit von der Energie auf. Aus der Differenz der Schwächungswerte bei unterschiedlichen Strahlungsenergien kann so die Materialzusammensetzung bestimmt werden [16]. Aus diesem Grund kann die DXA direkt an besonders frakturgefährdeten Regionen, die mit einem breiten Weichteilmantel umgeben sind, wie der proximale Femur und die Wirbelkörper L<sub>1</sub>- L<sub>4</sub>, zur Knochendichtemessung eingesetzt werden. Die SXA bleibt auf periphere weichteilarme Regionen wie den Kalkaneus und den distalen Radius beschränkt. Falsch-hohe Knochendichtewerte können durch Summationsfehler, durch starke Lordosierung der LWS, durch Metallteile (z.B. Hosenknöpfe, Implantate), durch Verkalkung (z.B. der Aorta), durch Frakturen und durch Osteophyten entstehen. Mit einem lateralen an Stelle des hauptsächlich durchgeführten anterior-posterioren Strahlengangs der DXA an der LWS können ein Teil dieser

Fehlerquellen umgangen werden. Dies führt zu einer höheren Sensitivität bei jedoch deutlich erhöhten Präzisionsfehlern [16,21,26,36]. Trotz der geringen Präzisionsfehler von 1-1,5% bei a.p. und 2-3% bei lateralen Strahlengängen erscheinen Verlaufskontrollintervalle mittels DXA unter einem Jahr bei einem jährlichen alterungsphysiologischen Knochenmasseverlust von ca. 2% nicht sinnvoll [16,26,38,85,86]. Bei sekundären Osteoporosen kann es zu erheblich höheren Veränderungsraten kommen, so dass Intervalle von 6 Monaten sinnvoll sein können [22].

### **2.4.3 Quantitative Computertomographie**

Die Quantitative Computertomographie (QCT) ist zur Zeit die sensitivste Methode zur Bestimmung der Knochenmineraldichte. Durch überlagerungsfreie Schnittbilder hat man die Möglichkeit die spongiöse und die kortikale Knochenmineraldichte (BMD) in separat ausgewählten Messregionen volumetrisch zu bestimmen. Durch Korrelation der gemessenen Grauwerte in Hounsfield Einheiten (HE) mit einem synchron geröntgten Kalibrierungsstandard erhält man über eine Kalibrierungsgerade den Knochenmineralgehalt in mg Kalzium-Hydroxylapatit (HA)/cm<sup>3</sup>. Liegen die Knochendichtewerte bei der QCT unter 80 mg HA/cm<sup>3</sup> ist von einer Osteoporose, zwischen 80-120 mg HA/cm<sup>3</sup> von einer Osteopenie und größer 120 mg HA/cm<sup>3</sup> von einer normalen Knochendichte auszugehen. Zur diagnostischen Bewertung werden die Absolutwerte in Bezug zu einem alters- und geschlechtskorrigierten Normalkollektiv gestellt [26,45,85]. Im klinischen Gebrauch befinden sich analog zu der Absorptiometrie ein Ein-Energie-QCT (SE-QCT: single energy QCT) und ein Zwei-Energie-QCT (DE-QCT: dual energy QCT). Das hauptsächlich in der klinischen Diagnostik verwendete SE-QCT weist in Relation zum DE-QCT einen 4fach höheren Fehler auf. Doch dieser Nachteil wird durch eine bessere Reproduzierbarkeit und durch eine geringere Strahlendosis relativiert [26,85]. Eine periphere QCT (pQCT) ermöglicht, ähnlich wie die axiale QCT, eine selektive Bestimmung des Knochenmineralgehaltes in peripheren Knochenregionen wie am Radius und am Kalkaneus mit einer reduzierten Strahlenbelastung [22,39]. Die QCT der LWS ist

der DXA bei der Erkennung osteoporotischer Veränderungen, der Abschätzung des Frakturrisikos und durch kürzere Verlaufskontrollintervalle überlegen. Diese Vorteile gehen jedoch mit höheren Kosten und mit einer höheren Strahlenbelastung einher [16,20,25,26,31,76,87]. Die Strahlenexposition liegt bei der QCT mit etwa 60  $\mu\text{Sv}$  (bei Niedrigdosisprotokollen) deutlich über den Expositionswerten der DXA mit 1-20  $\mu\text{Sv}$ . Im Vergleich zu konventionellen Röntgenaufnahmen, die bei vielen Osteoporosepatienten zusätzlich erstellt werden und die pro Film eine Strahlendosis von 500-1000  $\mu\text{Sv}$  hervorrufen, fällt dieser Unterschied nicht nennenswert ins Gewicht [22].

## 2.4.4 In der Forschung befindliche Verfahren

### 2.4.4.1 Quantitativer Ultraschall

Der Quantitative Ultraschall (QUS) ist ein nicht ionisierendes, preiswertes Verfahren, das seit den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewinnt. Der QUS unterscheidet sich von der klinischen Sonographie. Er liefert keine Bildgebung des Knochengewebes, sondern ein quantitatives Messergebnis. Nachteilig ist seine Einschränkung auf das periphere Skelett. Klinische Studien haben einen signifikanten Unterschied der QUS-Parameter zwischen Normalpatienten und Osteoporotikern gezeigt [4,18,24,80,81,98]:

- i. Schallgeschwindigkeit (SOS: speed of sound)
- ii. Amplitudenabhängige Schallgeschwindigkeit (AD-SOS)
- iii. Breitband Ultraschall Abschwächung (BUA: broadband ultrasound attenuation)

Der QUS wird seinen Haupteinsatzbereich in Kombination mit klinischen Risikofaktoren bei der Frakturrisikoabschätzung in der Osteoporosediagnostik finden. Bei einem geringen Risikogradienten müsste keine weitere Diagnostik mittels ionisierender Knochendichtemessung durchgeführt werden [20,21,23,38].

### 2.4.4.2 Hochauflösende Computertomographie

Bei der hochauflösenden Computertomographie (HR-CT) handelt es sich um ein tomographisches Verfahren mit dem die Knochenstruktur abgebildet werden kann. Die HR-CT erreicht momentan mit klinischen Geräten eine maximale Ortsauflösung von ca. 400  $\mu\text{m}$  und eine minimale Schichtdicke von 1 mm. Damit liegt das Auflösungsvermögen der HR-CT über der Größendimension einzelner Trabekel, die sich zwischen 50-200  $\mu\text{m}$  befindet. Durch die Summation der einzelnen Trabekel kommt es zur Darstellung einer „pseudotrabekulären“ Struktur, die von Partialvolumen-Effekten geprägt ist [52,57]. In einer Reihe von

Studien wurden signifikante Korrelationen dieser „pseudotrabekulären“ Knochenstruktur mit biomechanischen Messungen an Knochen und der Knochenarchitektur nachgewiesen [10,94]. In der Entwicklung befinden sich Mikro-CT-Anlagen mit einer Ortsauflösung bis zu 1,4  $\mu\text{m}$ . Diese dienen eher der Erforschung der Pathomorphologie als der Diagnostik der Osteoporose [82]. Trotz Weiterentwicklungen in der Computertomographie auf dem Gebiet der Ortsauflösung wird immer der Nachteil der Strahlenbelastung bestehen bleiben.

#### **2.4.4.3 Hochauflösende Magnetresonanztomographie**

Mit der hochauflösenden Magnetresonanztomographie (HR-MRT) steht der radiologischen Osteoporosediagnostik ein nicht ionisierendes Verfahren zur Verfügung, das neben dem Knochendichteverlust auch die zweite Facette der Osteoporose, die Veränderungen der Mikroarchitektur des Knochen, beurteilen kann. Mit modernen klinischen (1.5 Tesla) Scannern wird eine Ortsauflösung bis zu 100  $\mu\text{m}$  in der Schichtebene und eine Schichtdicke bis zu 300  $\mu\text{m}$  erzielt [52]. Damit liegt die HR-MRT über der hochauflösenden Computertomographie (HR-CT), die eine Ortsauflösung von ca. 400  $\mu\text{m}$  und eine Schichtdicke von 1 mm erreicht [57]. Trotz dieser Ortsauflösung, die am Rande der erforderlichen Darstellung einzelner Trabekel (Größendimension 50-200  $\mu\text{m}$ ) liegt, werden Partialvolumen-Effekte beobachtet. Momentan bleiben diese hohen Ortsauflösungen der HR-MRT auf das periphere Extremitätenskelett wie den distalen Radius, die Phalangen und den Kalkaneus beschränkt [52]. In-vitro Mikro-MRT Geräte erzielen mit einem höheren (9.4 Tesla) Magnetfeld Ortsauflösungen um 50  $\mu\text{m}$  [57,96].

Eine Vielzahl von artefaktbedingenden Einflüssen müssen bei der Darstellung des trabekulären Knochens mit der MRT bedacht werden. Knochengewebe besitzt im Gegensatz zum Knochenmarkgewebe eine sehr geringe Menge an detektierbaren Protonen. Dies führt an den Grenzflächen zwischen den beiden Geweben zu Suszeptibilitätseffekten mit lokalen Magnetfeldinhomogenitäten. Durch diese Inhomogenitäten kommt es zu einer schnelleren Dephasierung der transversalen Magnetisierung und einer daraus resultierenden Verkürzung der transversal Relaxationszeit [21,42,90]. Bei Spin-Echo (SE) Sequenzen wird der

Einfluss der regionalen Magnetfeldinhomogenitäten durch eine Rephasierung der dephasierten Spins mittels eines zweiten Impulses (z.B. 90°-Impuls gefolgt von einem 180°-Impuls) verringert. Auf diese Weise wird die suszeptibilitätsunempfindliche transversale Relaxationszeit  $T_2$  gemessen. Bei Gradienten-Echo (GE) Sequenzen werden die Magnetfeldinhomogenitäten nicht ausgeglichen. Dies führt zu einer Beschleunigung der transversalen Relaxation, die durch die  $T_2^*$ -Zerfallszeit beschrieben wird [55]. An den Grenzflächen kommt es zu einem Signalverlust und Kantenanhebungsalgorithmen führen zu einer im Vergleich zu Spin-Echo-Sequenzen verbreiterten Darstellung der Trabekel [52,57,68]. Ein Hauptnachteil der Spin-Echo-Sequenzen sind die längeren Untersuchungszeiten [57,92], die durch die Anwendung von Fast-Spin-Echo (FSE) Sequenzen minimiert werden können [61]. Das Signal-zu-Rausch Verhältnis (SNR) zählt u.a. zu den limitierenden Faktoren der Ortsauflösung der MRT-Technik. Das SNR wird stark beeinflusst durch die Magnetfeldstärke, die Voxelgröße, die Bildgröße (field of view), die Schichtdicke und den Spulendurchmesser [53,60,96]. Weiterhin bestehen Zusammenhänge zwischen der Ortsauflösung und der Bandbreite des Empfängers sowie der Repetitionszeit (TR) [57]. Eine Erhöhung der Echozeit (TE) führt besonders bei den Gradienten-Echo-Sequenzen zu einer Zunahme der Trabekeldicke (Tb.Th.) und zu einer reziproken Abnahme des intertrabekulären Gewebes (Tb.Sp.) in der Abbildung. Deshalb werden Echozeiten kleiner als 10 ms empfohlen [68]. Akquisitionszeiten zwischen 10-20 min, die selbst bei den schnelleren Gradienten-Echo-Sequenzen durch eine hohe Anzahl von Repetitionen bedingt sind, bereiten der in-vivo Diagnostik Probleme.

In klinischen Studien wurden vergleichbare Ergebnisse bei der Vorhersage des Osteoporosestatus durch die HR-MRT und durch die Knochendichtebestimmung beobachtet. Eine Differenzierung zwischen Osteoporotikern und Kontrollgruppen anhand von Texturparametern, die mittels HR-MRT gewonnen wurden, konnte erzielt werden. Die Kombination beider Parameter verbesserte die Vorhersagekraft der Stabilität des trabekulären Knochens [56,64,65,95].

### 2.4.5 Texturanalyse

Unter der Textur eines Gewebes versteht man die räumliche Verteilung von Grauwerten in Röntgenaufnahmen [51]. Um aus dieser Information Strukturparameter berechnen zu können, müssen die verschiedenen Grauintensitäten einer der beiden Kategorien „Knochen“ oder „Knochenmark“ zugeordnet werden. Entsprechend der Zuordnung der Grauwerte können binäre Bilder erstellt werden, in denen dem Knochen oder dem Knochenmark die Werte 0 oder 1, bzw. die Elemente schwarz oder weiß, zugeordnet werden [44]. Die Unterscheidung wird durch einen Schwellenwert (Threshold) erreicht. Dabei stellt die Festlegung des Schwellenwertes zwischen den Intensitätswerten ein Problem dar. In der Magnetresonanztomographie werden Signalintensitäten hingegen in Röntgenaufzeichnungen Dichtewerte wiedergegeben. Um die Messergebnisse untereinander vergleichen zu können, muss die Schwellenwertermittlung standardisiert werden [51,64,68,96]. Eine standardisierte Methode ist die Darstellung der Intensitätswerte einer Zielregion (ROI) in einem Histogramm. Das Histogramm erfasst die statistische Häufigkeitsverteilung der auftretenden Intensitätswerte. Sie wird als Häufigkeitskurve dargestellt [47]. Eine Vielzahl von Schwellenwertalgorithmen können anhand des Histogramms definiert werden. Die Histogramme zeigen eine typische eingipflige Kurve in MRT-Aufnahmen und eine zweigipflige Kurve in Radiographien. Die Hauptursache der abweichenden Histogrammkurven liegt in den unterschiedlichen Ortsauflösungen. Die maximale Ortsauflösung klinischer MRT-Geräte mit einem Volumenelement (Voxel) von  $100 \times 100 \times 300 \mu\text{m}^3$  kann bei einer Trabekeldimension von  $50\text{-}200 \mu\text{m}$  zu Partialvolumeneffekten führen [44]. Hierbei enthält ein Voxel neben einem Trabekel auch Knochenmarkgewebe. Es ergibt sich eine Mischung der Signalintensitäten mit einem veränderten Gesamtsignal. Dadurch resultiert ein Histogramm mit einem aufsteigenden Schenkel der niedrigeren Signalintensitäten bis zu einem Gipfel. Die konventionelle Radiographie mit einer Ortsauflösung bis zu  $40 \mu\text{m}$  ermöglicht eine bessere Differenzierung zwischen Knochen und Knochenmark. Das Histogramm weist einen Gipfel für die Dichtewerte der Knochenphase und einen Gipfel für die Knochenmarkphase auf [44,64,68].

### 2.4.6 Morphologische Parameter

In der Beschreibung der Histomorphologie des Knochens existieren eine Vielzahl an Parametern wie [29,77,79] (Abb. 1):

- i. Trabekuläres Knochenvolumen (BV/TV): (bone volume/tissue volume): Anteil des mineralisierten Knochens und Osteoids am gesamten Knochengewebsvolumen in %
- ii. Trabekuläre Anzahl (Tb.N.): (trabecular number): Anzahl der Knochen trabekel pro Streckeneinheit in ( $\text{mm}^{-1}$ )
- iii. Trabekuläre Dicke (Tb.Th.): (trabecular thickness): Durchmesser der Knochen trabekel in  $\mu\text{m}$
- iv. Trabekuläre Separation (Tb.Sp.): (trabecular separation): Abstand der Knochen trabekel voneinander in  $\mu\text{m}$

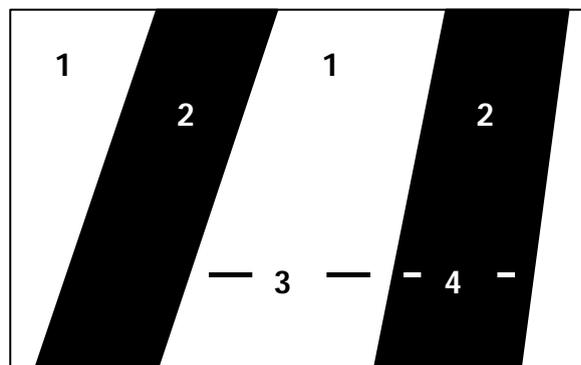


Abb. 1: Schematische Darstellung der histomorphologischen Parameter: (3) Trabekuläre Separation Tb.Sp., (4) Trabekuläre Dicke Tb.Th., Trabekuläres Knochenvolumen BV/TV ergibt sich aus dem Knochenvolumen (2) dividiert durch das Gesamtvolumen (2+1); Intertrabekuläresgewebe (1)

Analog zu den histomorphologischen Parametern wurden für röntgenologische und MR-tomographische Aufzeichnungen morphologische Parameter entwickelt. Eine synonyme Verwendung ist nicht zulässig, da sich Abweichungen

zwischen den Parametern durch Probleme der Summation, der geringeren Auflösung, der Suszeptibilität und/oder des Partialvolumen-Effekts ergeben können [51,52,57,58]. Morphologische und histomorphologische Parameter besitzen die Möglichkeit abweichende Korrelationen mit biomechanisch bestimmten Parametern hervorzurufen.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Präparate

Humane Kalkaneus Knochen von 30 Patienten im Durchschnittsalter von  $68.5 \pm 8.2$  Jahren (48-83 Jahre) wurden vom Anatomischen Institut der Universität Münster entnommen und bis auf die Kortikalis freipräpariert. Alle Knochen wurden serologisch, makro-pathologisch und radiologisch auf Frakturen und neoplastische Läsionen untersucht. Ausgenommen wurden Patienten mit maligne metastasierenden und sonstigen knochenverändernden Grunderkrankungen. Die Knochen wurden zur Lagerung in Formalin fixiert. Die Präparate wurden zusammen mit Markern, die mit einer Gadolinium-Diäthylentriaminpentaazetat (Gd-DTPA)- Lösung gefüllt wurden, in Paraffin zu einem Block eingegossen. Die Marker wurden im Bereich der Medianebene zum Auffinden der identischen Region in den MRT-Aufnahmen und den makro-pathologischen Schnitten sowie bodennah zur Identifizierung der Horizontalen im MRT positioniert (Abb. 5 b,c; Seite 25).

## 3.2 Bildgebung

### 3.2.1 Konventionelles Röntgen

Von allen 30 Kalkaneus Knochen wurde zum Ausschluss von pathologischen Knochenveränderungen wie Metastasen, Frakturen, primären Knochentumoren und entzündlichen Knochenerkrankungen eine konventionelle Röntgenaufnahme mit einem lateralen Strahlengang angefertigt.

### 3.2.2 Vergrößerungsradiographie (DIMA)

Von den 38 gewonnenen Knochenscheiben wurden direkt vergrößernde Röntgenaufnahmen (DIMA: direct magnification x-ray) mit einer 2fachen Vergrößerung erstellt. Verwendet wurde ein direktvergrößerndes Röntgengerät (DIMA-Soft, Feinfokus, Garbsen, Germany) für in-vitro Präparate. Die Knochenscheiben wurden in einem lateralen Strahlengang, einer Spannung von 25 kV und einer Belichtungszeit von 18 s geröntgt (Abb. 5a; Seite 25).

Als Film-Folien-System wurde ein Materialprüffilm (Kodak X-OMAT MA, Kodak Co. Inc., Rochester, NY) mit einer Ortsauflösung von mehr als 50 Linienpaare pro Millimeter (LP/mm), respektive  $5\ \mu\text{m}$ , verwendet. Die gewonnenen Röntgenbilder wurden zur Weiterverarbeitung mit einer Pixelgröße von  $50\ \mu\text{m}$  digitalisiert (Lumiscan LS 85, Lumisys, Sunnyvale, CA). Daraus resultierte eine Ortsauflösung von  $25\ \mu\text{m}$ .

### 3.2.3 Quantitative Computertomographie

Von 21 Kalkaneus Knochen wurde der Knochenmineralgehalt (BMD: bone mineral density) mit Hilfe der quantitativen Computertomographie (QCT) bestimmt. Die quantitative Computertomographie wurde an einem Tomoscan AVE1 (Philips, Best, Niederlande) im Bereich des Mittelmarkers durchgeführt. Es wurde ein klinisches Messprotokoll mit einer Schichtdicke von 1 mm, einer

Spannung von 120 kV und einer Stromstärke von 100 mA angewendet. Bei den Aufnahmen wurde synchron ein Festkörperphantom (QCT-Bone Mineral, Image Analysis Inc., California, USA) als Kalibrierungsstandard mitgeführt. Der Knochenmineralgehalt wurde in einer elliptischen Zielregion (ROI: region of interest) im dorsalen Knochenbereich ohne Lufteinlagerungen bestimmt (Abb. 2).

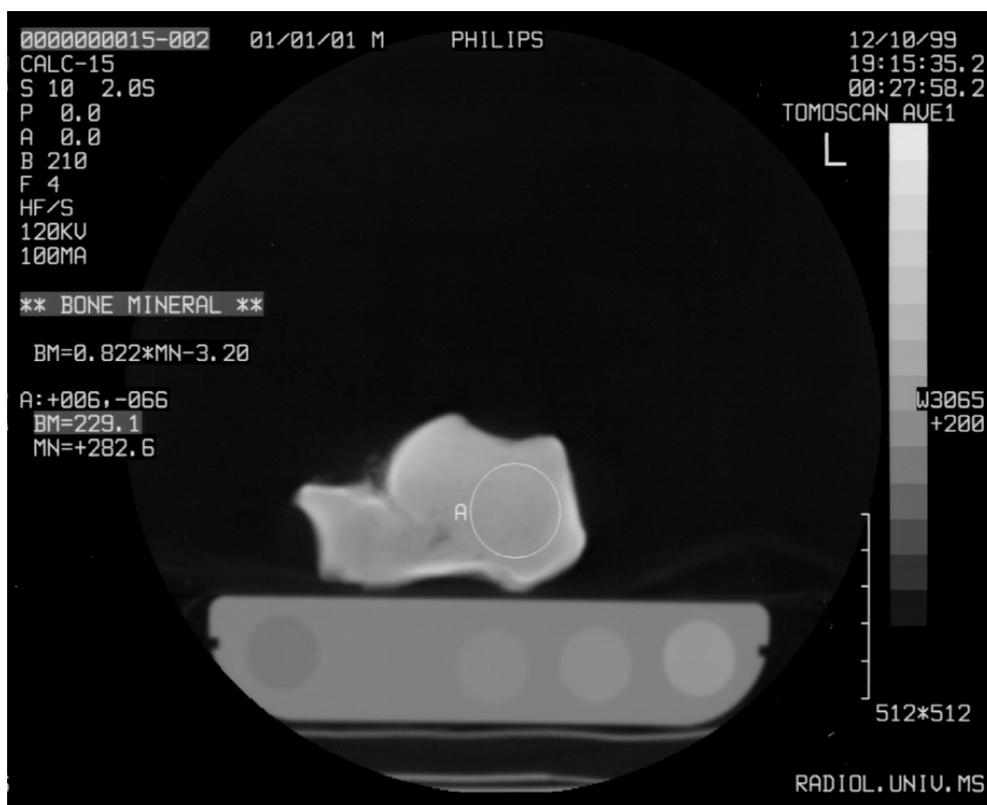


Abb. 2: QCT eines Kalkaneus mit einer elliptischen Messregion (ROI)

### 3.2.4 Hochauflösende Magnetresonanztomographie

Alle 30 Präparate wurden an einem klinischen 1.5 Tesla (T) Magnetresonanztomographen (Vision, Siemens, Erlangen, Germany) untersucht. Hochauflösende Schnittbilder wurden mit einer Schichtdicke von 0.9 mm und 0.3 mm in sagittaler Schichtführung aufgezeichnet. Die quadratischen Kalkaneus-Paraffinblöcke konnten leicht in der Spule positioniert werden. Die Schichtführung wurde parallel zu den sagittalen Gd-DTPA gefüllten Markern ausgerichtet (Abb. 5 b,c; Seite 25). Als Spule wurde der Prototyp einer 2-Element-Phased-Array Oberflächenspule (Siemens, Erlangen, Germany) verwendet (Abb. 3) [54]. Die maximale Gradientenstärke des MRT-Systems betrug 22 mT/m. Die Kalkaneus Knochen wurden mit einer von Kühn [44] entwickelten T1-gewichteten 3D-Spin-Echo Sequenz mit einer Echo Zeit (TE: echo time) von 13 ms, einer Repetitionszeit (TR: repetition time) von 50 ms und drei Akquisitionen untersucht. Bei einer Matrixgröße von 384 x 512 Pixel und einem Field of View (FOV) von 75 x 100 mm wurde eine Ortsauflösung von 0.195 x 0.195 mm<sup>2</sup> erzielt. Die Messesequenz erfolgte mit einem Flipwinkel von 150° und einer Slab-Thickness von 15 mm. Die Akquisitionszeit für die 0.9 mm dicken Schnittbilder betrug 10:16 min und 57:38 min für die 0.3 mm Abbildungen. Von den 0.9 mm Sequenzen wurden 16 Aufnahmen pro Kalkaneus, von den 0.3 mm Sequenzen wurden 60 Aufnahmen pro Kalkaneus aufgezeichnet. Für alle MRT-Aufzeichnungen mit einer Dicke von 0.3 mm und 0.9 mm wurde das Signal-zu-Rausch Verhältnis (SNR: signal-to-noise ratio) errechnet nach der Formel:

$$\text{SNR} = \frac{\text{SI Knochenmark}}{\text{SD Hintergrundrauschen}}$$

Hierbei stand SI für das Signal und SD für die Standardabweichung der Hintergrundunschärfe. Zur Messung des SNR wurden zirkuläre Zielregionen (ROIs) in den Bereich des Knochenmarks und in den Hintergrund platziert.



Abb. 3: Die verwendete 2-Element-Phased-Array Oberflächenspule

### 3.2.5 $T_2^*$ -Messungen

Von allen Präparaten wurde eine  $T_2^*$ -Sequenz mit einer Akquisitionszeit von 11 s, TE von 2.7 ms, TR von 153.1 ms, einer Akquisition, einem Field of View (FOV) von 105 x 210 mm, einem Flipwinkel von 30° und einer Matrixgröße von 64 x 128 Pixel aufgezeichnet.

### 3.3 Makroschnitte

Die Kalkaneus-Paraffinblöcke wurden an der in Paraffin eingelassenen Seite mit einem Kontaktkleber (Technovit 7210 VLC, Kulzer, Wehrheim, Germany) auf eine Plexiglasplatte aufgeklebt. Diese Plexiglasplatte diente der Befestigung an einer Diamantsäge (Exact 300 CP, Norderstedt, Germany). Mit der Diamantsäge wurde zuerst ein Schnitt an der paraffinfreien Knochen­seite gesägt (Abb. 4a). Das Paraffin wurde entfernt. Im Bereich des medianen Markers wurde eine Markierung auf dem Knochen angebracht. Auf die entstandene Schnittfläche wurde erneut eine Plexiglasplatte mit dem Kontaktkleber geklebt (Abb. 4b). Im Bereich des medianen Markers wurden Knochenscheiben mit einer Breite von 0.9 mm entnommen. Knochenscheiben mit Breitenabweichungen und/oder Inhomogenitäten wurden verworfen. Insgesamt wurden 38 Knochenscheiben (eine Knochenscheibe von 22 Knochen und zwei Knochenscheiben von acht Knochen) gewonnen.

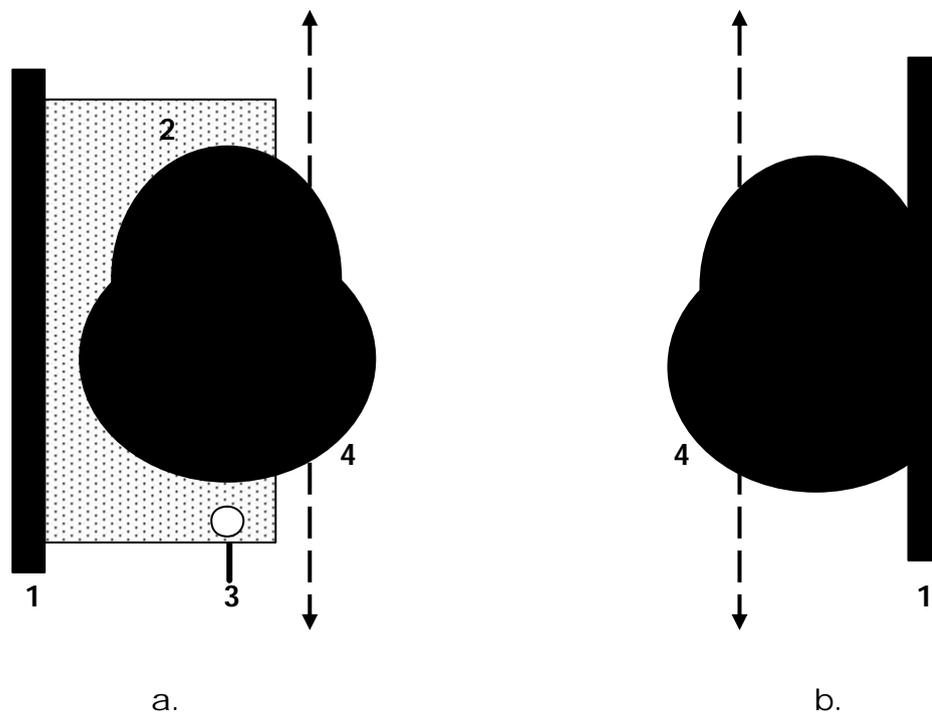


Abb. 4: a.) Erste Schnittebene  
 b.) Zweite Schnittebene mit Schnitt­richtung  
 (1-Plexiglasplatte, 2-Paraffin, 3-Marker, 4-Schnittebene)

### 3.4 Texturanalyse

#### 3.4.1 Texturanalyseverfahren

In 38 korrespondierenden Schichten wurde die Textur analysiert, indem in den MRT-Aufnahmen und den Präparateradiographien die morphologischen Strukturparameter in fünf identischen Zielregionen (ROIs) bestimmt wurden. Korrespondierende Knochenareale in den verschiedenen Aufzeichnungen wurden durch den Abstand zum Mittelmarker und durch übereinstimmende Knochenstrukturen ermittelt. Zirkuläre ROIs mit einer Größe zwischen 0.8 cm bis 2 cm wurden in Arealen ohne Luftartefakte in den MRT-Abbildungen und ohne Schnittartefakte in den Präparateradiographien platziert (Abb. 5). Insgesamt wurden 190 ROIs analysiert. Um den Einfluss des Schwellenwertes in der Bildweiterverarbeitung zu untersuchen, wurden verschiedene Algorithmen angewendet. Die Auswertung erfolgte an einer SUN/SPARK Workstation (Sun Microsystems, Mountain View, CA, USA) mittels einem an der „University of California at San Francisco“ (UCSF) entwickelten Softwarepaketes. Dieses basierte auf dem Programm IDL (Interactive Display Language, Research Systems Inc., CO, USA).

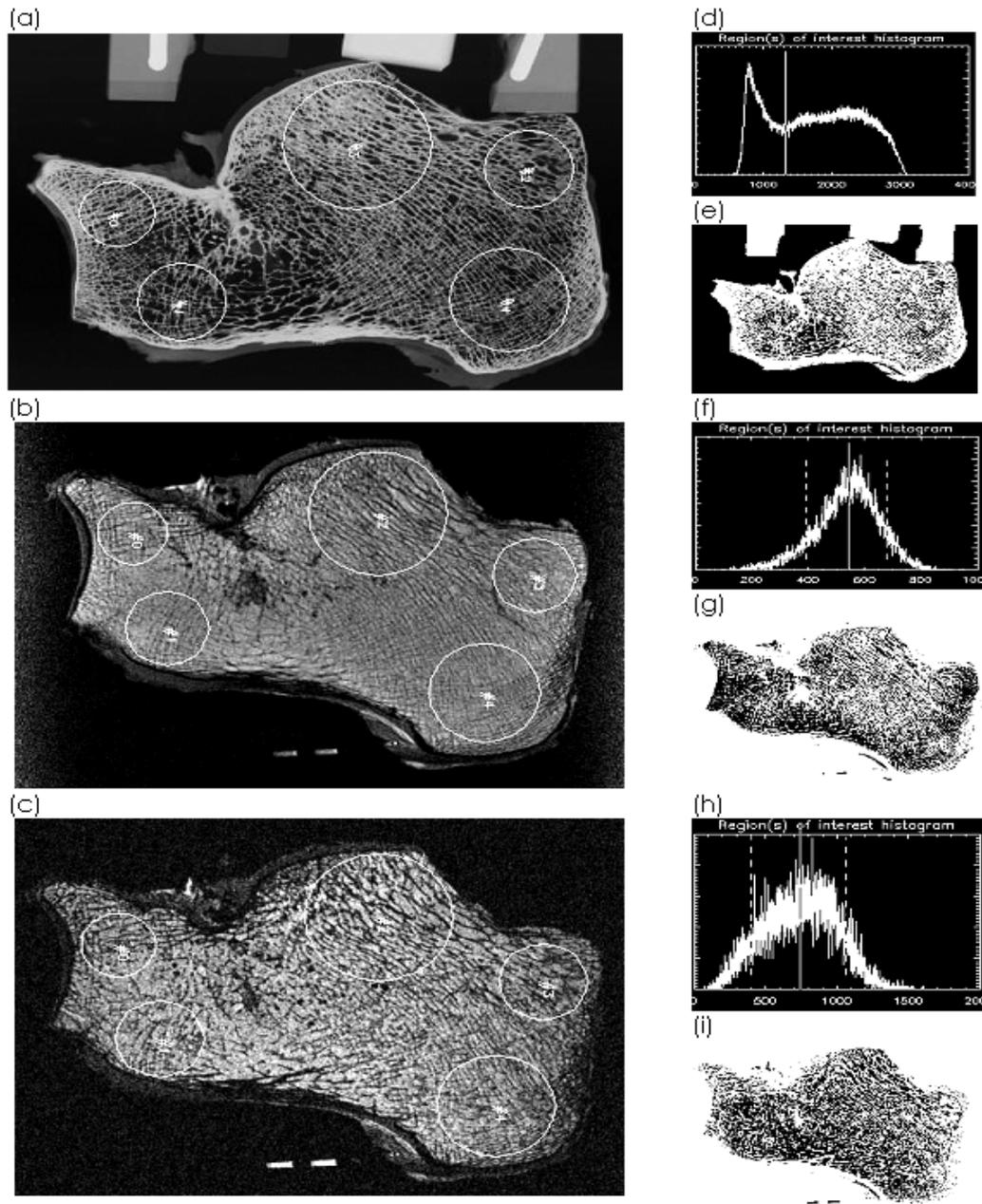


Abb. 5: Korrespondierende Radiographie eines makropathologischen Knochenschnittes, 0.9 mm und 0.3 mm hochauflösende MRT-Aufnahmen (a-c) eines Kalkaneus mit zirkulären Messregionen (ROIs). Darstellung der zugehörigen Histogramme und binärisierten Abbildungen (d-i). Mitabgebildet sind Gd-DTPA gefüllte Marker in den MRT-Aufzeichnungen.

### 3.4.1.1 MR-Aufnahmen

Um den Einfluss der Schwellenwerte auf die Bildweiterverarbeitung in den MRT-Aufnahmen zu untersuchen, wurde die Textur in den Zielregionen (ROIs) mit drei verschiedenen Schwellenwerttechniken binärisiert. Von jedem ROI wurde ein Histogramm der Signalintensitäten erstellt (Abb. 5).

Der Schwellenwert 1 (Threshold 1) entsprach der Spitze des Histogramms. Die Zielregion wurde in zwei annähernd gleich große Fraktionen heller und dunkler Pixel aufgeteilt (Abb. 6a).

Als Schwellenwert 2 (Threshold 2) wurde das von Majumdar beschriebene „Dual-Threshold-System“ angewendet [64]. Aus dem typischen eingipfligen Histogramm wurde die mittlere Signalintensität  $I_r$  bestimmt. Zusätzlich wurde die Signalintensität des trabekulären Knochen  $I_b$  aus einem repräsentativen Areal der Aufnahme festgelegt. Die Bestimmung der Signalintensität des Knochenmarks erfolgte entsprechend eines empirischen Modells. Bei diesem wurde dem Knochenmark die Signalintensität  $I_L$  zugeordnet, die den ansteigenden Abschnitt der Histogrammkurve halbierte. Es wurde davon ausgegangen, dass die Spitze des Histogramms einem Gemisch aus Signalintensitätswerten von Knochen und Knochenmark entspricht und die wahre Knochenmarksignalintensität tiefer liegt. Aus diesem Zusammenhang konnte man die Flächenfraktion ( $f$ ) des trabekulären Knochens entsprechend der folgenden Gleichung bestimmen:

$$I_r = fI_b + (1-f)I_L$$

Die berechnete Flächenfraktion  $f$  diente zur Schwellenwertbestimmung mit der eine Knochen- und eine Knochenmarksphase ermittelt wurde (Abb. 6b).

Der Schwellenwert 3 (Threshold 3) basierte auf der Definition der Knochenphase, die durch drei in der Kortikalis platzierte ROIs festgelegt wurde. Als Knochenmarkphase wurde der Wert der aufsteigenden Histogrammkurve definiert, der am halben Maximum der Histogrammkurve plus die Hälfte der Breite an dieser Stelle lag. Der Schwellenwert wurde in die Mitte zwischen der Knochen- und der Knochenmarksphase platziert (Abb. 6c).

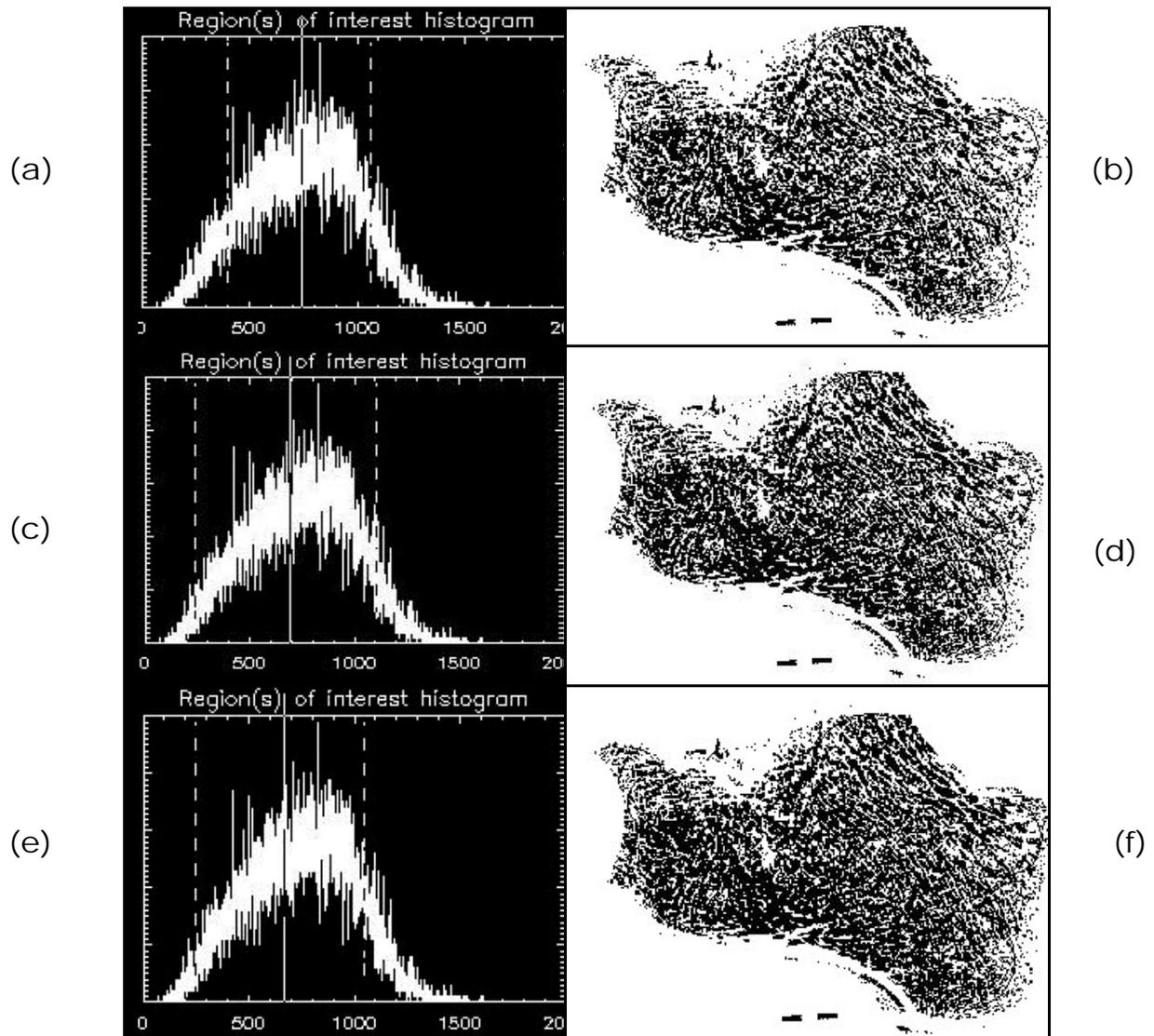


Abb. 6: MRT-Aufnahmen des Kalkaneus (Schichtdicke 0.3 mm) nach Binärisierung mit drei verschiedenen Schwellenwertalgorithmen samt der dazugehörigen Histogramme. Abbildung a und b zeigen Threshold 1, c und d Threshold 2 und e und f Threshold 3.

### 3.4.1.2 Präparateradiographie

Die Präparateradiographien der Knochenscheiben besaßen ein Histogramm mit zwei Gipfeln. Der eine Gipfel entsprach der Knochensubstanz und der andere dem intertrabekulären Markraumgewebe. Als Schwellenwert wurde der Minimumwert zwischen den beiden Spitzenwerten festgelegt (Abb. 5d).

### 3.4.2 Morphologische Parameter

In allen Zielregionen (ROIs) wurden nach der Binärisierung die morphologischen Parameter trabekuläres Knochenvolumen (BV/TV), trabekuläre Dicke (Tb.Th.), trabekuläre Separation (Tb.Sp.) und trabekuläre Anzahl (Tb.N.) bestimmt.

Die Methode der Bestimmung der morphologischen Parameter sei kurz beschrieben: Die Anzahl aller dunkler Pixel, die der Knochenphase entsprechen, wird als  $P_p$  definiert.  $P_p$  im Verhältnis zu allen Pixeln in der Zielregion wird dazu genutzt die Knochenfraktion (BV/TV) zu berechnen. Die vollständige Anzahl der Grenzlinien von hellen und dunklen Pixeln, die eine Schar paralleler Strahlen in einem Winkel  $T$ , der von 0-360 Grad in 10 Grad Inkrementen reicht, erfassen, wird bestimmt. Die Anzahl der Grenzlinien wird aufsummiert und der Mittelwert als  $P_L$  definiert. Der mittlere Wert der Weite der dunklen Pixel,  $T T$  ( $T T = \text{Tb.Th.}$ ), wird wie folgt berechnet [51]:

$$T T = \frac{P_p}{(P_L / 2)} = 2 * \frac{P_p}{P_L}$$

Aus den Parametern  $Tb.Th.$  ( $= TT$ ) und  $P_p$  berechnen sich die morphologischen Parameter:

1.  $Tb.N. = P_p / Tb.Th.$  Dieser Parameter ist ein Maß für die Anzahl der dunklen Pixelregionen in Relation zu allen Pixeln in der Zielregion entsprechend dem histomorphometrischen Maß der trabekulären Anzahl.
2.  $Tb.Sp. = (1 / Tb.N.) - Tb.Th.$  Dieser Parameter bestimmt die Weite der hellen Pixelregionen entsprechend der trabekulären Separation.

### 3.5 Datenauswertung

Von allen in den Zielregionen (ROIs) analysierten Strukturparametern wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen in den DIMA-Aufnahmen der Knochenscheiben und in den MRT-Abbildungen errechnet. Die morphologischen Parameter der Präparateradiographien und der MRT-Schnittbilder mit unterschiedlicher Schichtdicke, sowie der verschiedenen Schwellenwert-techniken wurden mit einem linearen Regressionsmodell und einem zweiseitigen t-Test untersucht [2]. Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0.01$  definiert. Dabei wurden alle korrespondierenden ROIs und alle ROIs in unterschiedlichen anatomischen Regionen korreliert. Die Korrelation der Knochenmineraldichte versus  $T_2^*$ -Relaxationszeit wurde mittels des Pearson-Korrelationskoeffizienten ( $r$ ) für bivariate Verteilungen und lineare Zusammenhänge berechnet. Bei der statistischen Auswertung kommt das Computerprogramm Statview 4.1 (Abacus Concepts, Berkeley, CA, USA) und die Software JMP (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) zur Anwendung.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Absolutwerte der morphologischen Parameter in den makro-pathologischen Schnitten und in der MRT

Absolutwerte und Standardabweichungen für die Strukturparameter trabekuläres Knochenvolumen (BV/TV), trabekuläre Separation (Tb.Sp.), trabekuläre Dicke (Tb.Th.) und trabekuläre Anzahl (Tb.N.), die in den Radiographien der makro-pathologischen Knochenschnitte und in den MRT-Aufnahmen mit einer Schichtdicke von 0.3 mm und 0.9 mm in Abhängigkeit der drei verschiedenen Schwellenwerttechniken bestimmt wurden, werden in Tabelle 1 gezeigt.

Die in den MRT-Abbildungen verwendete Schwellenwerttechnik beeinflusste stark die Absolutwerte. Es zeigten sich für das trabekuläre Knochenvolumen (BV/TV) die höchsten Werte mit Threshold 1 und die niedrigsten Werte mit Threshold 3 (Abb. 7; Seite 32). Die Differenzen zwischen den drei verschiedenen Schwellenwerttechniken waren in den dünneren MRT-Aufzeichnungen mit der Dicke von 0.3 mm geringer als in den dickeren Abbildungen mit 0.9 mm Schichtdicke. In den MRT-Abbildungen wies die trabekuläre Anzahl (Tb.N.) geringere Werte auf als in den makro-pathologischen Schnitten (Abb. 10; Seite 35). Demgegenüber erzielte die trabekuläre Separation (Tb.Sp.) 2,5 bis 6fach höhere Werte in der MRT.

In den Radiographien der makro-pathologischen Knochenschnitte zeigten das trabekuläre Knochenvolumen (BV/TV) und die trabekuläre Anzahl (Tb.N.) hohe Werte wohingegen die trabekuläre Separation (Tb.Sp.) nur einen relativ niedrigen Wert aufwies.

Tabelle 1: Absolutwerte mit Standardabweichungen (in Klammern) der morphologischen Parameter gemessen in den Radiographien der makropathologischen Knochenschnitte (Histo.) und in den HR-MRT Abbildungen mit 0.3 mm und 0.9 mm Schichtdicke.

Struktur- parameter	Histo.	0.9 mm HR-MRT Abbildung			0.3 mm HR-MRT Abbildung		
		Thres. 1	Thres. 2	Thres. 3	Thres. 1	Thres. 2	Thres. 3
BV/TV	0.597 (±0.138)	0.464 (±0.105)	0.277 (±0.121)	0.268 (±0.175)	0.455 (±0.137)	0.381 (±0.141)	0.345 (±0.124)
Tb.Sp. (mm)	0.155 (±0.044)	0.377 (±0.085)	0.699 (±0.31)	0.95 (±0.454)	0.427 (±0.148)	0.535 (±0.215)	0.588 (±0.23)
Tb.Th. (mm)	0.245 (±0.117)	0.331 (±0.077)	0.245 (±0.062)	0.217 (±0.039)	0.365 (±0.11)	0.318 (±0.097)	0.296 (±0.083)
Tb.N. (mm <sup>-1</sup> )	2.6 (±0.72)	1.4 (±0.158)	1.11 (±0.265)	0.796 (±0.388)	1.269 (±0.176)	1.197 (±0.205)	1.159 (±0.205)

#### 4.1.1 Trabekuläres Knochenvolumen (BV/TV)

Der höchste Wert des trabekulären Knochenvolumens wurde in den makropathologischen Schnitten mit 0.597 mit einer Standardabweichung von  $\pm 0.138$  gemessen. Mit dem Threshold 1 wurden annähernd gleich hohe Werte in den MRT-Aufzeichnungen mit den Schichtdicken von 0.3 mm mit 0.455 ( $\pm 0.137$ ) und 0.9 mm mit 0.464 ( $\pm 0.105$ ) erzielt. Threshold 2 und 3 ergaben für die jeweilige Schichtdicke ähnliche Ergebnisse. Für die 0.9 mm Aufzeichnungen wurde bei Threshold 2 ein trabekuläres Knochenvolumen von 0.277 ( $\pm 0.121$ ), für Threshold 3 ein Wert von 0.268 ( $\pm 0.175$ ), in den 0.3 mm dicken Abbildungen bei Threshold 2 ein Wert von 0.381 ( $\pm 0.141$ ) und bei Threshold 3 ein Wert von 0.345 ( $\pm 0.124$ ) bestimmt (Abb. 7).

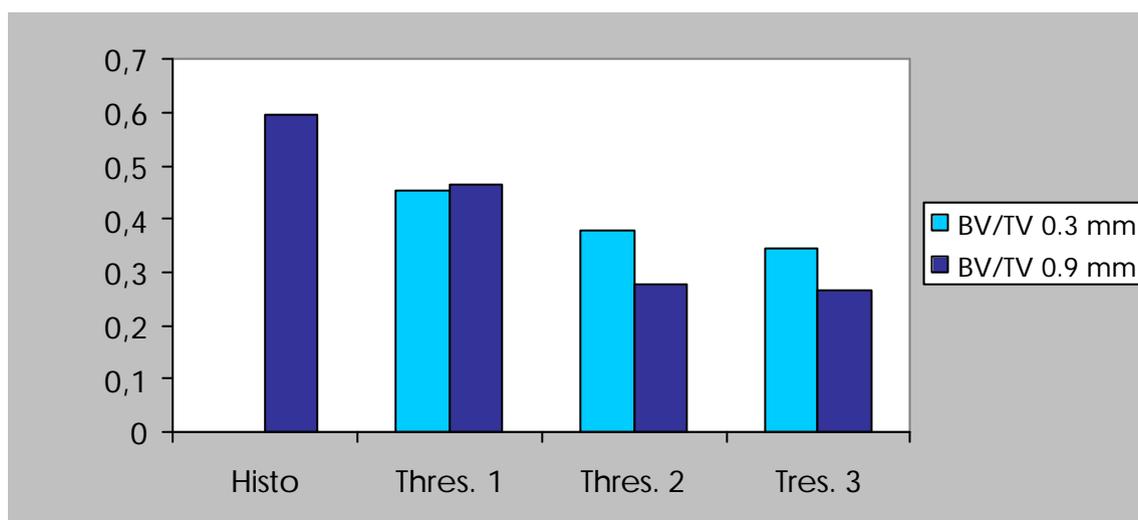


Abb. 7: Absolutwerte des trabekulären Knochenvolumens (BV/TV) in den makropathologischen Knochenschnitten (Histo.), für die 0.3 mm und die 0.9 mm MRT-Aufnahmen.

#### 4.1.2 Trabekuläre Separation (Tb.Sp.)

Der niedrigste Wert der trabekulären Separation wurde in den makropathologischen Schnitten mit 0.155 mm mit einer Standardabweichung von  $\pm 0.044$  mm gemessen. Eine große Breite der Ergebnisse zeigte sich in den 0.9 mm dicken Aufzeichnungen bei Threshold 1 mit 0.377 mm ( $\pm 0.085$  mm), Threshold 2 mit 0.699 mm ( $\pm 0.31$  mm) und Threshold 3 mit 0.95 mm ( $\pm 0.454$  mm). Im Gegensatz dazu ergaben sich bei den 0.3 mm dicken Abbildungen mit den drei verschiedenen Schwellenwerttechniken ähnliche Ergebnisse. Bei Threshold 1 wurde eine trabekuläre Separation von 0.427 mm ( $\pm 0.148$  mm), bei Threshold 2 von 0.535 mm ( $\pm 0.215$  mm) und bei Threshold 3 von 0.588 mm ( $\pm 0.23$  mm) erreicht (Abb. 8).

Die Ergebnisse in den MRT-Abbildungen waren um den Faktor 2.5-6 höher als in den makropathologischen Schnitten.

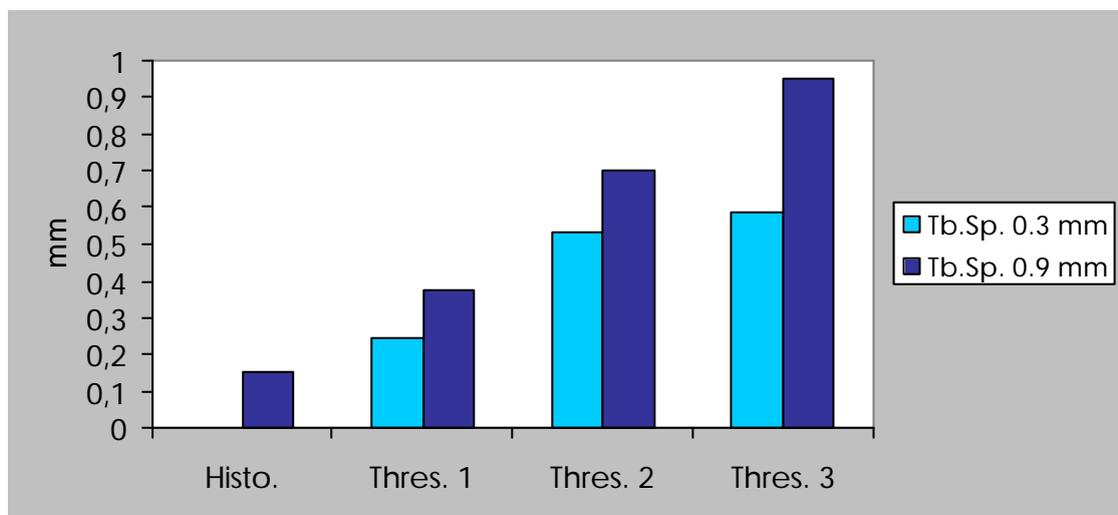


Abb. 8: Absolutwerte der trabekulären Separation (Tb.Sp.) in mm in den makropathologischen Knochenschnitten (Histo.), für die 0.3 mm und die 0.9 mm MRT-Aufnahmen.

### 4.1.3 Trabekuläre Dicke (Tb.Th.)

Die Absolutwerte der Trabekuläre Dicke zeigten keine großen Schwankungen in der MRT bei den verschiedenen Schichtdicken und den Schwellenwerttechniken sowie in den makropathologischen Knochenschnitten. In den makropathologischen Schnitten errechnete sich eine durchschnittliche Trabekeldicke von 0.245 mm ( $\pm 0.117$  mm). Für die 0.3 mm dicken MRT-Aufzeichnungen ergaben sich Dicken von 0.365 mm ( $\pm 0.11$  mm) bei Threshold 1, 0.318 mm ( $\pm 0.097$  mm) bei Threshold 2 und 0.296 mm ( $\pm 0.083$  mm) bei Threshold 3. In den 0.9 mm dicken MRT-Abbildungen variierte die trabekuläre Dicke zwischen 0.331 mm ( $\pm 0.077$  mm) bei Threshold 1, 0.245 mm ( $\pm 0.062$  mm) bei Threshold 2 und 0.217 mm ( $\pm 0.039$  mm) bei Threshold 3 (Abb. 9).

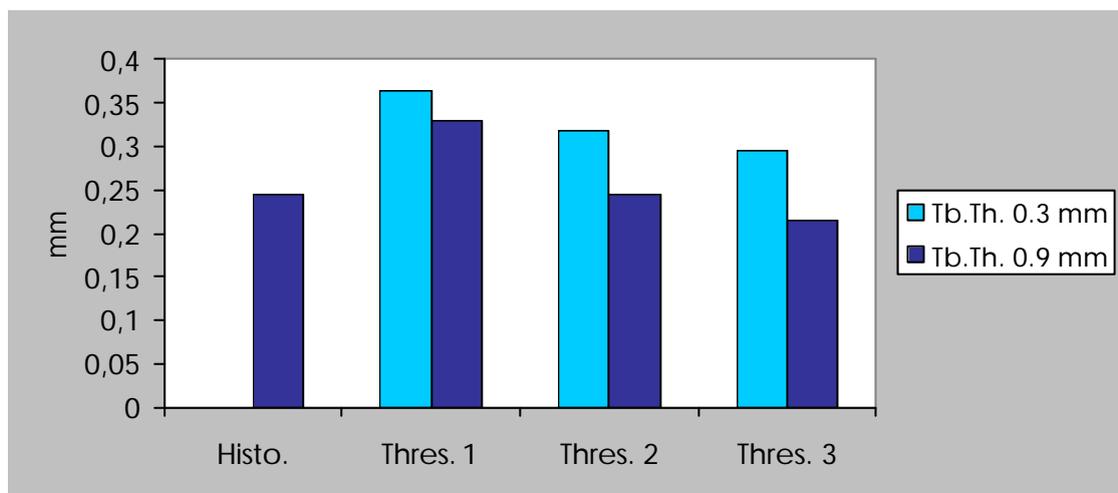


Abb. 9: Absolutwerte der trabekulären Dicke (Tb.Th.) in mm in den makropathologischen Knochenschnitten (Histo.), für die 0.3 mm und die 0.9 mm MRT-Aufnahmen.

#### 4.1.4 Trabekuläre Anzahl (Tb.N.)

Die größte Anzahl an Trabekeln pro mm zeigte sich in den makro-pathologischen Schnitten mit 2.6/mm mit einer Standardabweichung von  $\pm 0.72/\text{mm}$ . Bei den 0.3 mm dicken MRT-Aufnahmen ergaben sich in den drei verschiedenen Schwellenwerttechniken ähnliche Ergebnisse. Bei Threshold 1 wurde eine trabekuläre Anzahl von 1.269/mm ( $\pm 0.176/\text{mm}$ ), bei Threshold 2 von 1.197/mm ( $\pm 0.205/\text{mm}$ ) und bei Threshold 3 von 1.159/mm ( $\pm 0.2/\text{mm}$ ) erreicht. In den 0.9 mm dicken MRT-Abbildungen determinierte Threshold 1 die höchste Trabekelanzahl mit 1.4/mm ( $\pm 0.158/\text{mm}$ ) gefolgt von Threshold 2 mit 1.11/mm ( $\pm 0.265/\text{mm}$ ) und Threshold 3 mit 0.796/mm ( $\pm 0.388/\text{mm}$ ) (Abb. 10).

Die trabekuläre Anzahl wurde in Relation zu den MRT-Aufnahmen annähernd doppelt so hoch in den makro-pathologischen Schnitten gemessen.

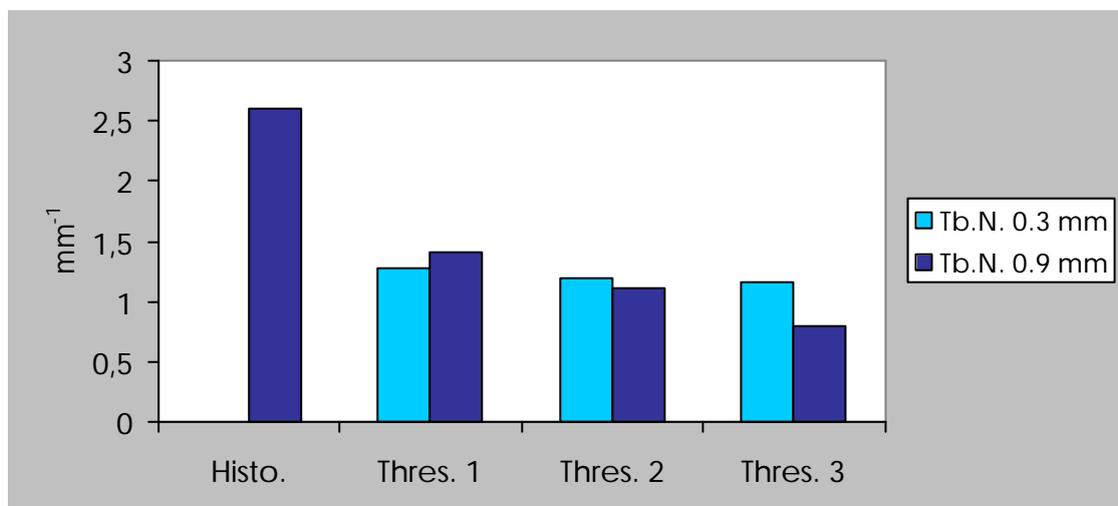


Abb. 10: Absolutwerte der trabekulären Anzahl (Tb.N.) in  $\text{mm}^{-1}$  in den makro-pathologischen Knochenschnitten (Histo.), für die 0.3 mm und die 0.9 mm MRT-Aufnahmen.

#### 4.2 Korrelation der morphologischen Parameter der makropathologischen Knochenschnitte versus MRT

Bei den Korrelationen der morphologischen Parameter in den makropathologischen Knochenschnitten versus in den MRT-Aufnahmen wurden signifikante Ergebnisse gefunden. Korrelationskoeffizienten ( $r$ ) mit Werten bis zu 0.75 ( $p < 0.01$ ) wurden erreicht. Dies verdeutlichen die Abbildungen 11 bis 15 visuell und die Tabelle 2 quantitativ.

Die höchsten Korrelationen wurden für das trabekuläre Knochenvolumen (BV/TV) und die trabekuläre Dicke (Tb.Th.) gefunden. Für das trabekuläre Knochenvolumen (BV/TV) ergaben sich leicht höhere Korrelationen mit den dünnen 0.3 mm MRT-Aufnahmen (Abb. 11; Seite 38), wohingegen die trabekuläre Dicke (Tb.Th.) gering höher mit den dickeren 0.9 mm MRT-Schichten korrelierte (Abb. 14; Seite 41). Die trabekuläre Separation (Tb.Sp.) zeigte signifikante Korrelationen in den 0.3 mm MRT-Schichten (Abb. 13; Seite 40). Diese korrelierten signifikant ( $p < 0.01$ ) höher als die 0.9 mm MRT-Schichtendicken mit den makropathologischen Schnitten. Für die trabekuläre Anzahl (Tb.N.) wurden nur signifikante Korrelationen bei Threshold 1 gefunden, während die anderen Schwellenwerte keine signifikanten (0.3 mm) oder negative (0.9 mm) Korrelationen erzielten (Abb. 15, Seite 42).

Korrelationen der Strukturparameter unterschiedlicher anatomischer Regionen (ROIs) des Kalkaneus in den MRT-Abbildungen mit denen in den makropathologischen Knochenschnitten zeigten keine Signifikanz.

Tabelle 2: Pearson-Korrelationskoeffizienten der Strukturparameter in den makropathologischen Knochenschnitten (Histo.) versus MRT-Abbildungen mit unterschiedlichen Schichtdicken (0.3 mm und 0.9 mm) und den verschiedenen Schwellenwerttechniken (\*p < 0.01).

Struktur-Parameter	Schichtdicke	Histo. versus HR-MRT Abbildung		
		Thres. 1	Thres. 2	Thres. 3
BV/TV	0.3 mm	0.65*	0.63*	0.70*
	0.9 mm	0.60*	0.60*	0.68*
Tb.N.	0.3 mm	0.60*	0.24	0.17
	0.9 mm	0.68*	-0.44*	-0.54*
Tb.Sp.	0.3 mm	0.63*	0.58*	0.60*
	0.9 mm	0.40*	0.04	0.20
Tb.Th.	0.3 mm	0.63*	0.68*	0.70*
	0.9 mm	0.73*	0.72*	0.75*

#### 4.2.1 Trabekuläres Knochenvolumen (BV/TV)

Das trabekuläre Knochenvolumen (BV/TV) zeigte zwischen den 0.3 mm dicken MRT-Abbildungen und den makropathologischen Knochenschnitten eine gering höhere Korrelation als mit den 0.9 mm dicken Aufzeichnungen. Die höchsten Korrelationen wurden für Threshold 3 mit 0.7 bei 0.3 mm und mit 0.68 bei dem 0.9 mm dicken MRT-Aufnahmen erzielt. In den 0.3 mm Abbildungen korrelierten die makropathologischen Schnitte versus MRT für Threshold 1 mit 0.65, für Threshold 2 mit 0.63 und in den 0.9 mm Aufzeichnungen sowohl für Threshold 1 wie für Threshold 2 mit 0.6 (Abb. 11, 12).

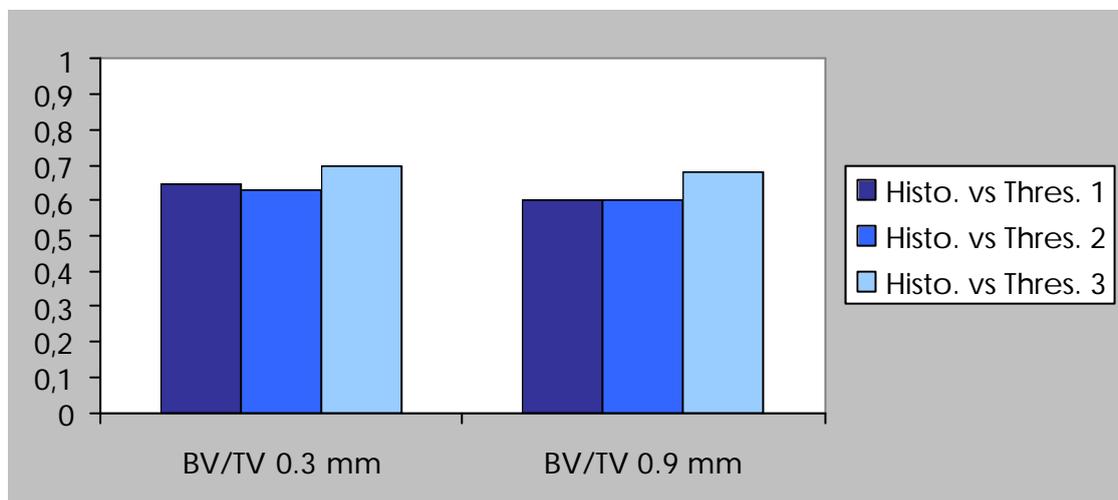


Abb. 11: Korrelation des trabekulären Knochenvolumens (BV/TV) in den makropathologischen Knochenschnitten (Histo.) versus MRT-Aufnahmen mit unterschiedlichen Schichtdicken von 0.3 mm und 0.9 mm.

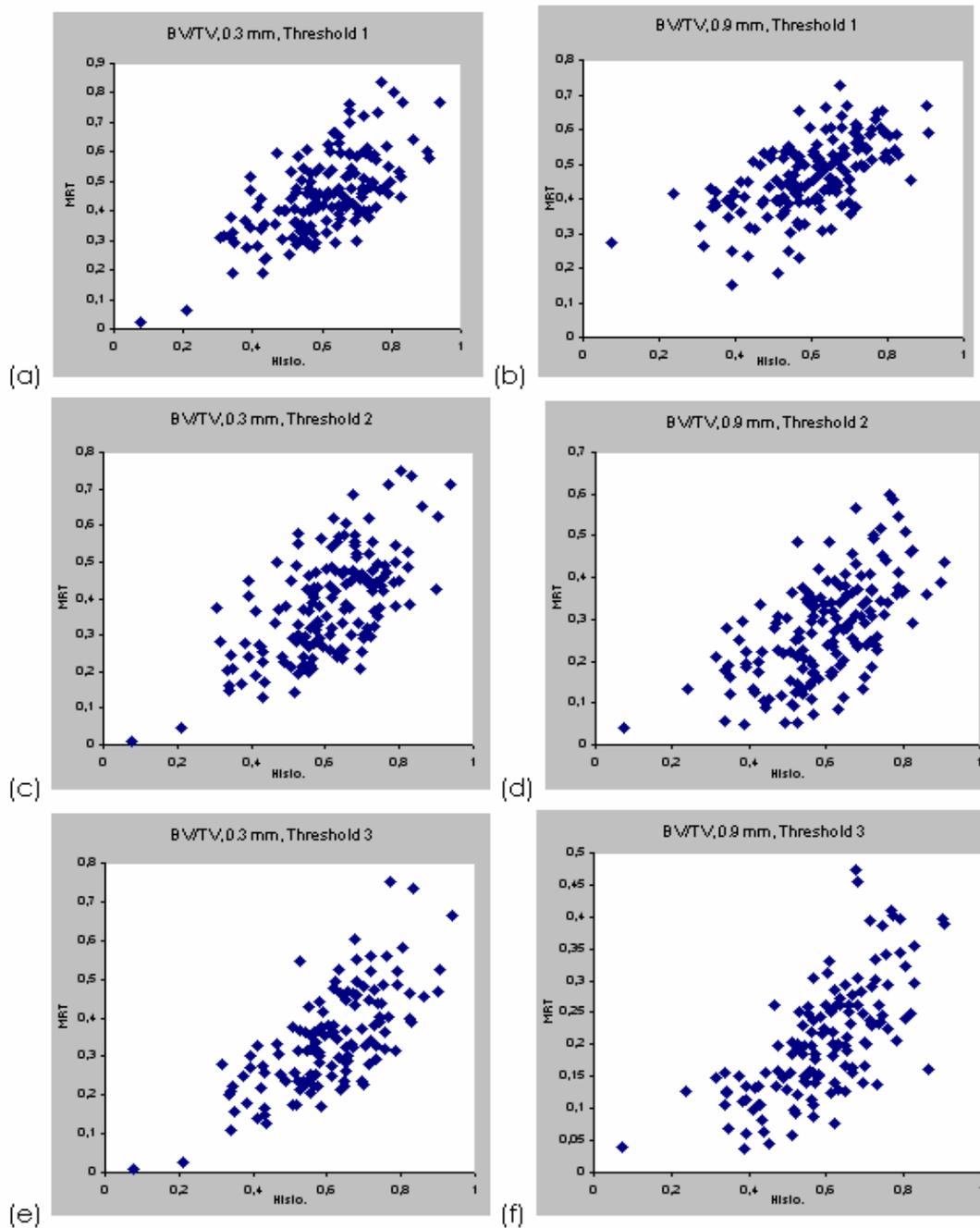


Abb. 12: Trabekuläres Knochenvolumen (BV/TV) in den makropathologischen Knochenschnitten.(Histo.) versus MRT-Aufnahmen mit unterschiedlichen Schichtdicken von 0.3 mm und 0.9 mm in 190 Messregionen (ROIs) mit drei verschiedenen Schwellenwertalgorithmen. Abbildung 12a zeigt Threshold 1 in der 0.3 mm MRT-Aufnahme; 12b Threshold 1 bei 0.9 mm; 12c Threshold 2 bei 0.3 mm; 12d Threshold 2 bei 0.9 mm; 12e Threshold 3 bei 0.3 mm; 12f Threshold 3 bei 0.9 mm.

#### 4.2.2 Trabekuläre Separation (Tb.Sp.)

Die trabekuläre Separation (Tb.Sp.) zeigte signifikante Korrelationen in den 0.3 mm MRT-Aufnahmen versus makropathologische Knochenschnitte. Die höchste Korrelation erzielten die 0.3 mm MRT-Aufzeichnungen von Threshold 1 mit 0.63. Threshold 2 korrelierte mit 0.58 und Threshold 3 mit 0.6. In den 0.9 mm MRT-Abbildungen erreichte nur Threshold 1 das Signifikanzniveau mit 0.4. Threshold 2 mit 0.04 und Threshold 3 mit 0.2 korrelieren nicht signifikant. Die Ergebnisse der Korrelationen mit den 0.3 mm MRT-Aufnahmen waren signifikant höher ( $p < 0.01$ ) als mit den 0.9 mm MRT-Schichtdicken (Abb. 13).

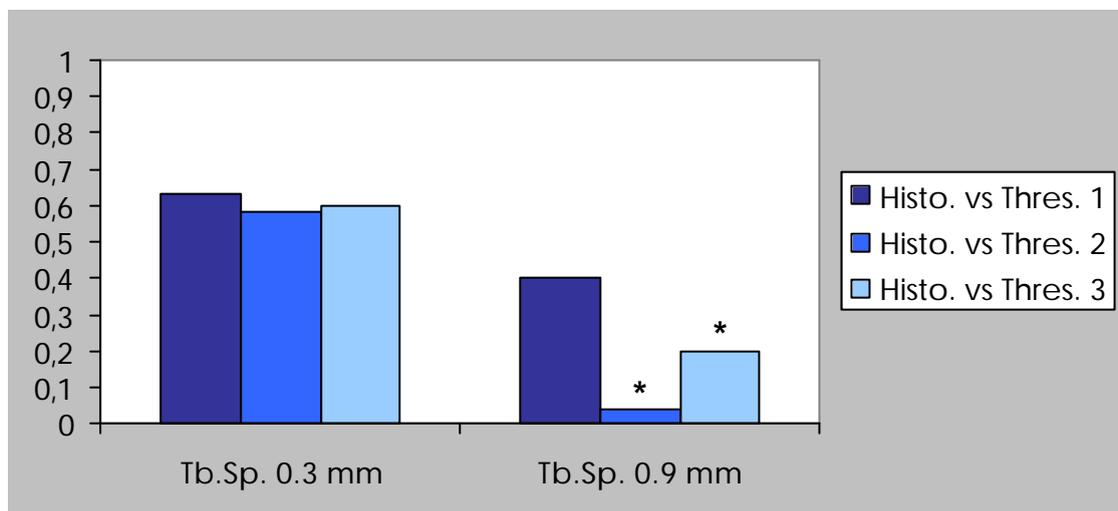


Abb. 13: Korrelation der trabekulären Separation (Tb.Sp.) in den makropathologischen Schnitten (Histo.) versus MRT-Aufnahmen mit unterschiedlichen Schichtdicken von 0.3 mm und 0.9 mm (nicht signifikante Korrelationen mit Stern).

### 4.2.3 Trabekuläre Dicke (Tb.Th.)

Die trabekuläre Dicke (Tb.Th.) korrelierte mit den 0.9 mm dicken MRT-Aufnahmen gering höher als mit dem 0.3 mm dicken MRT-Abbildungen versus makro-pathologische Knochenschnitte. Die höchste Korrelation wurde in den 0.9 mm MRT-Aufzeichnungen von Threshold 3 mit 0.75 erzielt. Threshold 1 korrelierte mit 0.73 und Threshold 2 mit 0.72 mit den makro-pathologischen Knochenschnitten. Bei den 0.3 mm Abbildungen zeigten die makro-pathologischen Knochenschnitte versus MRT Korrelationen für Threshold 3 mit 0.7, für Threshold 2 mit 0.68 und für Threshold 1 mit 0.63 (Abb. 14).

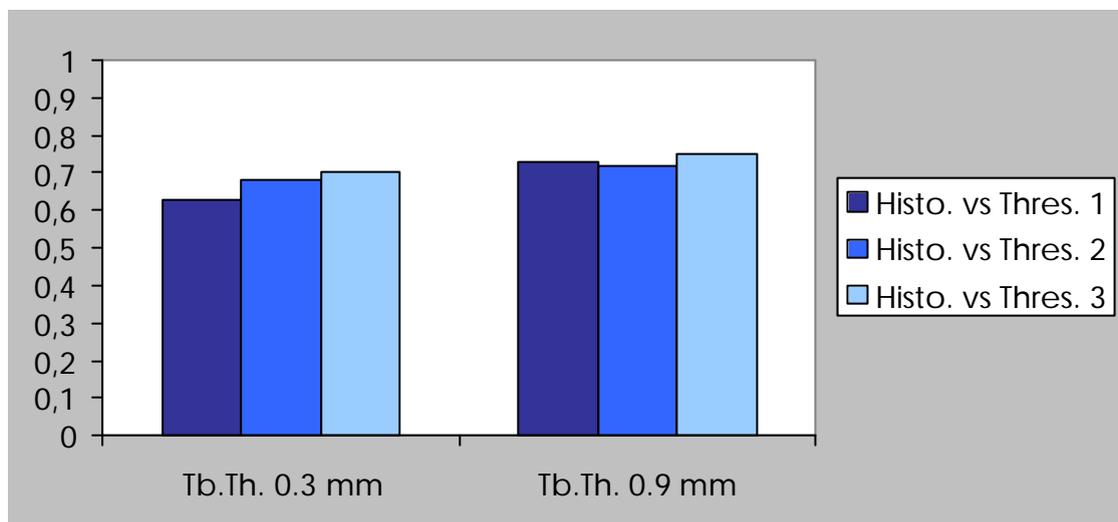


Abb. 14: Korrelation der trabekulären Dicke (Tb.Th.) in den makro-pathologischen Schnitten (Histo.) versus MRT-Aufnahmen mit unterschiedlichen Schichtdicken von 0.3 mm und 0.9 mm.

#### 4.2.4 Trabekuläre Anzahl (Tb.N.)

Bei der trabekuläre Anzahl (Tb.N.) wurden nur signifikante Korrelationen bei Threshold 1 in den MRT-Aufnahmen versus den makropathologischen Knochenschnitten gefunden (0.3 mm:  $r = 0.6$ ; 0.9 mm:  $r = 0.68$ ). Nicht signifikant korrelierten Threshold 2 mit 0.24 und Threshold 3 mit 0.17 bei den 0.3 mm MRT-Aufzeichnungen (Abb. 15). Die Trabekelanzahl in den 0.9 mm dicken MRT-Aufzeichnungen korrelierte signifikant negativ bei Threshold 2 mit  $-0.44$  und bei Threshold 3 mit  $-0.54$ .

Bei der Analyse der trabekulären Anzahl in den makropathologischen Knochenschnitten versus den 0.9 mm MRT-Abbildungen zeigten die Punktwolken in den Regionen mit geringer Tb.N. zwischen den verschiedenen Thresholds eine ungefähre Konstanz. In Regionen mit einer hohen Anzahl an Trabekeln in den makropathologischen Knochenschnitten ergaben sich in den MRT-Abbildungen mit den Thresholds 2 und 3 abnehmende Werte (Abb. 16).

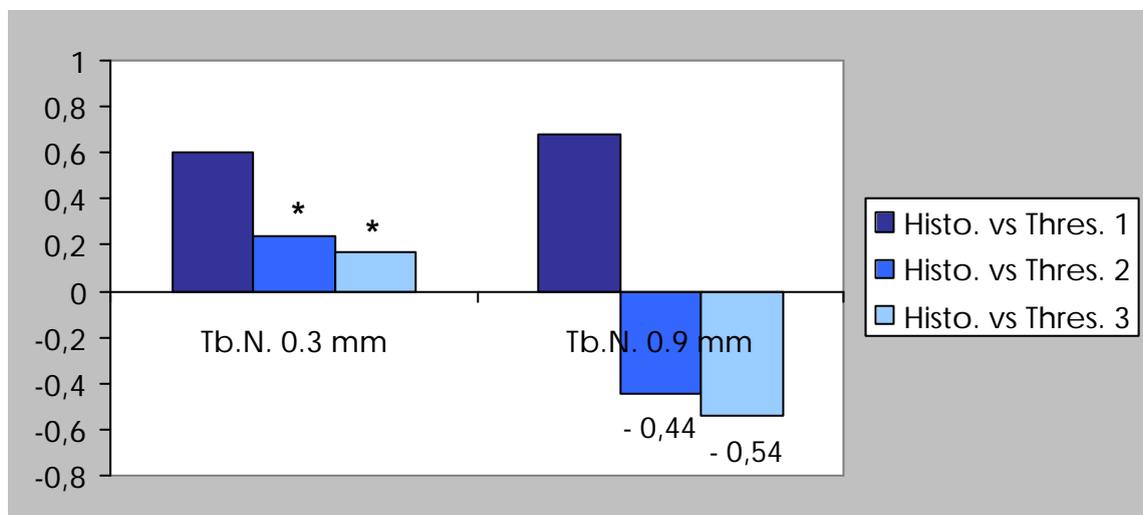


Abb. 15: Korrelation der trabekuläre Anzahl (Tb.N.) in den makropathologischen Schnitten (Histo.) versus MRT-Aufnahmen mit unterschiedlichen Schichtdicken von 0.3 mm und 0.9 mm (nicht signifikante Korrelationen mit Stern).

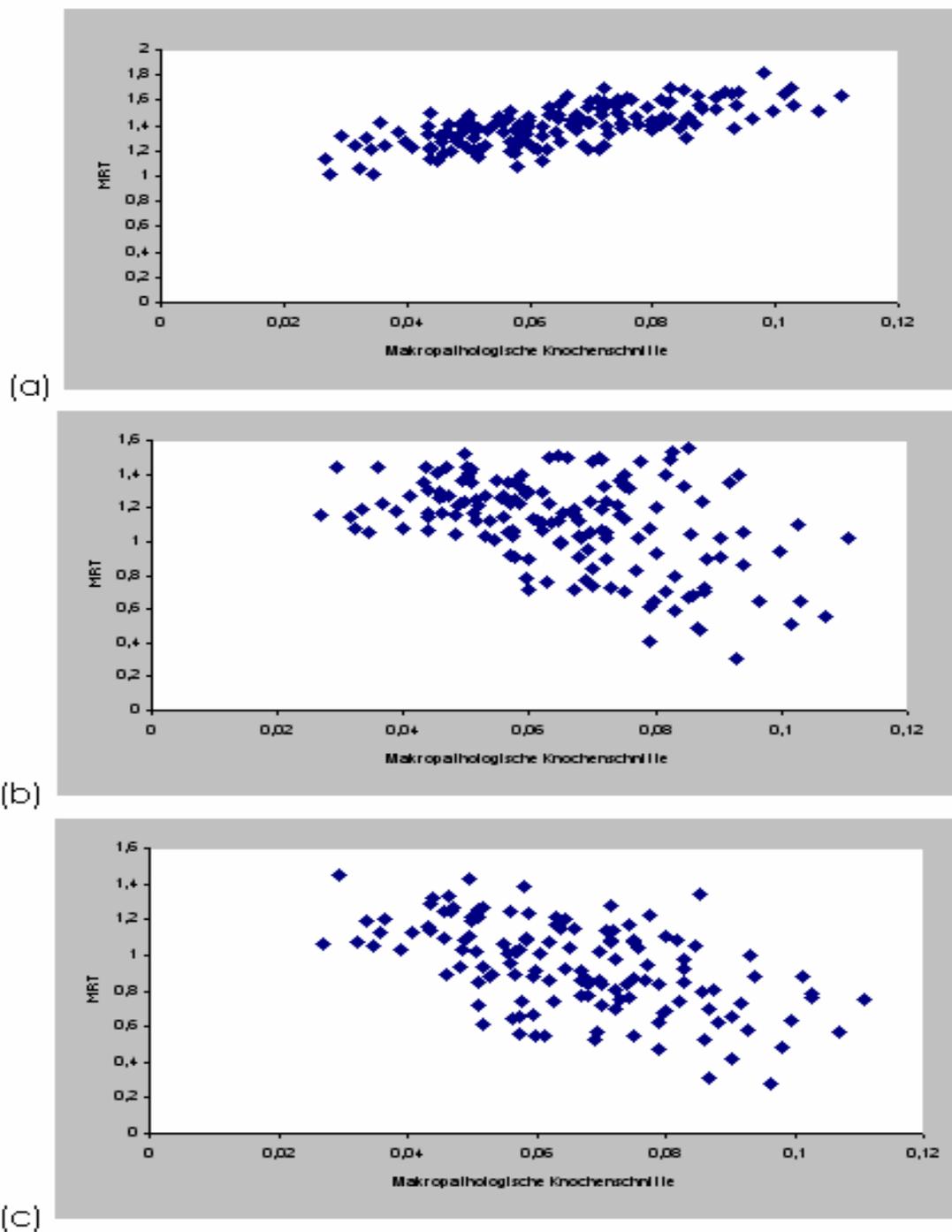


Abb. 16: Trabekuläre Anzahl (Tb.N.) in den makropathologischen Knochnerschnitten versus 0.9 mm MRT-Aufnahmen in 190 Messregionen (ROIs) mit drei verschiedenen Schwellenwertalgorithmen. Abbildung 17a zeigt Threshold 1, 17b Threshold 2 und 17c Threshold 3. Die Regionen in den Punktwolken mit geringer Tb.N. zeigen zwischen den verschiedenen Thresholds eine ungefähre Konstanz, während die Werte für die Tb.N. in der MRT bei Threshold 2 und 3 in Regionen mit hoher Tb.N. in den Knochnerschnitten abnehmen.

### 4.3 Korrelation der verschiedenen Schwellenwert-Techniken

Die Werte in Tabelle 3 zeigen die Korrelationen zwischen den drei verschiedenen Schwellenwerttechniken untereinander in den 0.3 mm und den 0.9 mm MRT-Aufnahmen.

Die Korrelationskoeffizienten zwischen den drei verschiedenen Schwellenwert-techniken untereinander lagen bei den 0.3 mm MRT-Abbildungen höher als bei den 0.9 mm MRT-Aufzeichnungen. Darunter korrelierte Threshold 1 versus 2 und 2 versus 3 höher als Threshold 1 versus 3.

Die höchsten Korrelationen bei dem Vergleich der Schwellenwertalgorithmen untereinander wurden bei dem trabekulären Knochenvolumen (BV/TV) und der trabekulären Dicke (Tb.Th.) gefunden. Die trabekuläre Separation (Tb.Sp.) korrelierte bei den 0.3 mm MRT-Abbildungen hoch und niedriger in den 0.9 mm Schichten. Das schlechteste Ergebnis ergab sich für die trabekuläre Anzahl (Tb.N.) bei den 0.9 mm MRT-Aufzeichnungen.

Tabelle 3: Korrelationen der drei verschiedenen Schwellenwerttechniken in Abhängigkeit der Strukturparameter und der Schichtdicke. Beachte die höheren Korrelationen in den 0.3 mm Schichtdicken.

Struktur- parameter	Schichtdicke	Korrelation der verschiedenen Schwellenwert-Techniken		
		1 vs. 2	2 vs. 3	1 vs. 3
BV/TV	0.3 mm	0.88	0.88	0.70
	0.9 mm	0.70	0.26	0.45
Tb.N.	0.3 mm	0.66	0.83	0.17
	0.9 mm	-0.03	0.51	-0.20
Tb.Sp.	0.3 mm	0.84	0.83	0.60
	0.9 mm	0.44	0.60	0.20
Tb.Th.	0.3 mm	0.90	0.91	0.70
	0.9 mm	0.80	0.88	0.75

#### 4.4 Korrelation der $T_2^*$ -Relaxationszeit mit der Knochendichte

Die durchschnittliche spongiöse Knochenmineraldichte (BMD), gemessen mittels QCT, betrug  $151,82 \text{ mg Hydroxylapatit/cm}^3$  ( $\pm 30,03 \text{ mg/cm}^3$ ). Die im Durchschnitt gemessene  $T_2^*$ -Relaxationszeit wurde mit  $5,57 \text{ ms}$  ( $\pm 0,72 \text{ ms}$ ) bestimmt.

Bei der Korrelation  $1/T_2^*$  versus BMD berechnete sich ein Pearson-Korrelationskoeffizient ( $p < 0,01$ ) von  $r = 0,65$  (Abb. 17). Nicht signifikante Ergebnisse ergaben sich bei der Korrelation von  $1/T_2^*$  versus den Strukturparametern.

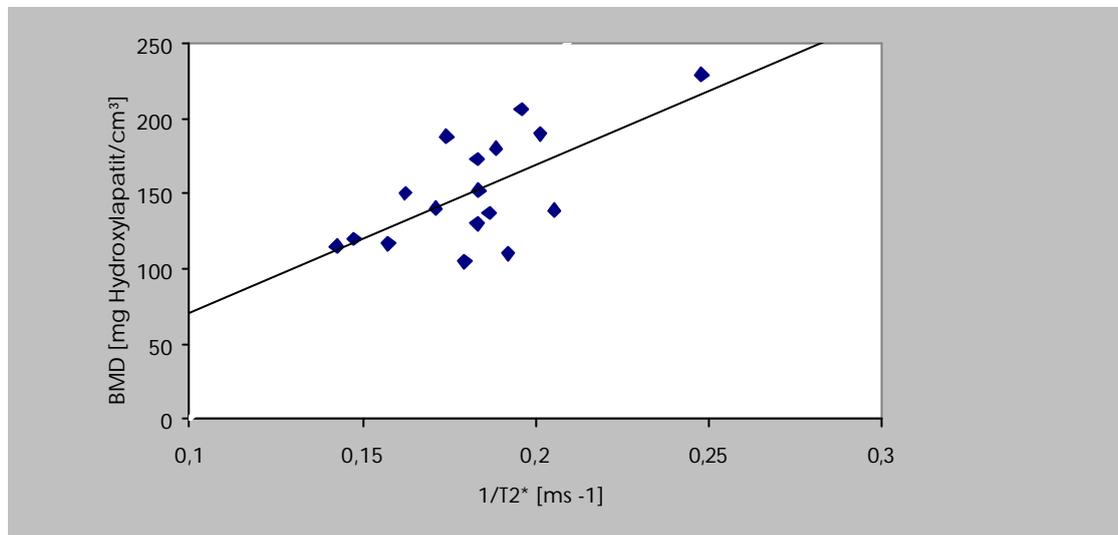


Abb. 17: Korrelation  $1/T_2^*$  in  $\text{ms}^{-1}$  versus BMD in  $\text{mg/cm}^3$ .

#### 4.5 Signal-zu-Rausch Verhältnis (SNR)

Das Signal-zu-Rausch Verhältnis (SNR) wurde für alle MRT-Aufnahmen bestimmt. Das SNR betrug bei den  $0,9 \text{ mm}$  MRT-Aufzeichnungen  $26,7$  und  $14,5$  bei den  $0,3 \text{ mm}$  MRT-Abbildungen.

## 5. Diskussion

Die Osteoporoseerkrankung des Skelettes besitzt zwei Facetten. Sie führt zu einem Verlust der Knochenmasse und zu einem Umbau der Knochenstruktur. Aus beiden Veränderungen resultiert eine erhöhte Frakturneigung. In der Osteoporosediagnostik hat sich momentan die Bestimmung der Knochenmineraldichte (BMD) als richtungsweisendes Kriterium etabliert. Die Messung der BMD ist ein guter Parameter für den Knochenmasseverlust. Um die Osteoporosediagnostik zu sensitivieren, ist eine Miterfassung der zweiten Facette der Erkrankung, der Umbau der trabekulären Knochenarchitektur, nötig. Dies ist invasiv durch eine aufwendige Knochenbiopsie möglich. An die Radiologie wurde nun die Forderung gestellt, eine der Biopsie äquivalente nicht-invasive Bildgebung der Osteoporosediagnostik zur Verfügung zu stellen. In Weiterentwicklungen der letzten Jahren zeigten die hochauflösenden tomographischen Verfahren wie die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) gute Resultate.

Die MRT besitzt als nicht ionisierendes Verfahren einen grundsätzlichen Vorteil gegenüber dem ionisierenden CT. Die Möglichkeiten der hochauflösenden MRT (HR-MRT) bei der Darstellung der trabekulären Knochenstruktur wurde schon in einer Vielzahl von Studien untersucht. In-vitro Studien an klinischen MRT-Geräten zeigten gute Resultate bei der Vorhersage der biomechanischen Stabilität des Knochens [59]. In-vivo Untersuchungen demonstrierten das Potential der MRT Osteoporotiker ohne krankheitsbedingte Frakturen von solchen mit Frakturen zu diskriminieren [56,67,95]. Die technischen Grundlagen der Analyse der trabekulären Knochenstruktur mit der MRT wurden von verschiedenen Wissenschaftlern erforscht [9,63,68]. Beim Vergleich der Darstellung der Mikroarchitektur des Knochens von optischen Bildern mit HR-MRT-Aufnahmen wurden signifikante Korrelationen erzielt [34,69].

Nach unserem Wissen war dies die erste Studie mit dem Ziel, (1) die morphologische Knochenstrukturparameter, die mit einem klinischen in-vivo MR-Tomographen aufgezeichnet wurden, mit denen von makropathologischen Knochenschnitten in korrespondierender Schichtdicke zu korrelieren. Dabei war die Fragestellung welchen Einfluss (2) die Ortsauflösung samt der Schichtdicke

bei der Bildgebung und (3) die unterschiedliche Schwellenwertalgorithmen in der Bildnachbearbeitung besitzen. Des Weiteren wurde (4) die Abhängigkeit der  $T_2^*$ -Relaxationszeit von der Knochenmineraldichte (BMD) untersucht.

## 5.1 Texturanalytische Verfahren

Mit der MRT stehen der Osteoporosedagnostik prinzipiell zwei unterschiedliche Methoden der Informationsgewinnung zur Verfügung. Sowohl die Bildgebung der Knochenstruktur als auch die Bestimmung der  $T_2^*$ -Relaxationszeit des Knochenmarks liefern Daten zur Knochenbeschaffenheit. Die Bildgebung bietet die Möglichkeit, die bei der Osteoporose entstehenden trabekulären Knochenarchitekturveränderungen, direkt radiologisch durch morphologische Parameter zu beschreiben. In einer Vielzahl von Studien konnte durch eine Verknüpfung dieser morphologischen Parameter mit der BMD die Osteoporosedagnostik und die Frakturrisikoabschätzung verbessert werden [56,59,67,95].

### 5.1.1 Morphologische Parameter

Die morphologischen Parameter wurden analog zu histomorphologischen Parametern definiert. Die histomorphologischen Parameter basieren auf der Beschreibung der Knochenstruktur in histologischen Dünnschnittschnitten. Dabei handelt es sich um beschreibende Parameter wie die trabekuläre Dicke (Tb.Th.), die trabekuläre Anzahl (Tb.N.) und die trabekuläre Separation (Tb.Sp.). Zwischen den morphologischen und den histomorphologischen Parametern wurden Abweichungen bei biomechanischen Wechselbeziehungen beobachtet, so dass Rückschlüsse untereinander nur eingeschränkt zulässig sind. Die in der vorliegenden Arbeit erzielten Absolutwerte der morphologischen Strukturparameter in den makropathologischen Knochenschnitten wurden mit Werten von histomorphologischen Dünnschnittschnitten des Knochens (Schichtdicke 5  $\mu\text{m}$ ) verglichen. Dabei entsprachen die gemessenen morphologische Strukturparameter trabekuläres Knochenvolumen (BV/TV), trabekuläre Anzahl (Tb.N) und trabekuläre Dicke (Tb.Th.) relativ stark dem histomorphologischen Wert, während die trabekuläre Separation nur eine niedrige Übereinstimmung zeigte. In einer histomorphologischen Studie von Amling et al. [1] wurde das trabekuläre Knochenvolumen (BV/TV) des

Kalkaneus mit 0.15 analysiert. Das trabekuläre Knochenvolumen (BV/TV) wurde in der vorliegenden Arbeit in den makropathologischen Knochenschnitten mit 0.6 bestimmt. Das in dieser Arbeit höhere trabekuläre Knochenvolumen lässt sich durch die breitere Schichtdicke von 0.9 mm erklären. Bei Erhöhung der Schichtdicke sind Partialvolumen-Effekte, die zu einer verbreiterten Darstellung der Trabekel führen, bekannt. Eine vergrößerte Darstellung der Trabekel mündet in einer Zunahme des trabekulären Knochenvolumens und einer Reduzierung des intertrabekulären Gewebevolumens.

Bei dem Vergleich von Strukturparameter in den verschiedenen anatomischen Regionen des Kalkaneus präsentierte Lin et al. [49] signifikante Unterschiede ( $p < 0.01$ ). In der vorliegenden Arbeit wurden ebenfalls die Strukturparameter zwischen den verschiedenen anatomischen Regionen in den makropathologischen Knochenpräparaten und in den MRT-Aufnahmen miteinander verglichen. Es ergab sich vergleichbar wie bei Lin et al. [49] keine Signifikanz ( $p > 0.05$ ) zwischen den verschiedenen anatomischen Knochenregionen. Dies spiegelt die Heterogenität der trabekulären Knochenstruktur in den unterschiedlichen Knochenregionen des Kalkaneus wider.

### 5.1.2 Ortsauflösung und Schichtdicke bei der Bildgebung

Eine hohe Anzahl artefaktbedingender Einflüsse sind bei der Analyse der morphologischen Strukturparameter in MRT-Aufnahmen bekannt. Zu diesen Faktoren zählen bei der Bildgebung die Ortsauflösung und die Schichtdicke sowie die Schwellenwerttechnik bei der Bildnachbearbeitung. Bei den momentan erreichten Ortsauflösungen der klinischen MRT-Gräten werden Partialvolumen-Effekte hervorgerufen, die Abweichungen zwischen den histomorphologischen und den morphologischen Strukturparametern bedingen.

In einer Studie zeigten Hipp et al. [34], dass die Strukturparameter zwischen MRT-Aufnahmen und optischen Bildern hoch signifikant miteinander korrelierten. Hipp et al. [34] setzten ein experimentelles 8.6 Tesla (T) MRT-Gerät mit einem 25 mm Bore-Magneten und einer Ortsauflösung von 92  $\mu\text{m}$  ein. Sie erzielten

Werte für das trabekuläre Knochenvolumen (BV/TV) von  $r^2 = 0.81$ , für die trabekuläre Anzahl (Tb.N) von  $r^2 = 0.53$  und für die trabekuläre Separation (Tb.Sp.) von  $r^2 = 0.73$ . Wie in der vorliegenden Arbeit waren die Ergebnisse für die trabekuläre Anzahl (Tb.N) am schlechtesten. Das im Vergleich zu dieser Arbeit höhere Ortsauflösungsvermögen des experimentellen MRT-Gerätes bei Hipp et al. [34] befindet sich in der Größendimension einzelner Trabekel. Da diese hohen Ortsauflösungen nur geringe Partialvolumen-Effekte hervorrufen, lassen sich die höheren Korrelationen erklären. Momentan können jedoch vergleichbare Ortsauflösungen an klinischen in-vivo MR-Tomographen mit geringeren Gradienten und geringeren Feldstärken um 1.5 Tesla noch nicht erreicht werden.

In einer in-vitro Studie von Majumdar et al. [69] wurden morphologische Knochenparameter von kubischen Knochenpräparaten aus dem distalen menschlichen Radius per HR-MRT und per Mikro-CT bestimmt und miteinander korreliert. Die Aufnahmen wurden mit einem 1.5 Tesla MR-Tomographen (Voxelgröße  $156 \times 156 \times 300 \mu\text{m}$ ) und einem Mikro-CT Gerät (XTM: higher-resolution X-ray tomographic microscopy) mit einer Voxelgröße von  $18 \mu\text{m}^3$  angefertigt. Es wurde eine standardisierte Schwellenwerttechnik für alle MRT-Abbildungen angewendet. Beim Vergleich der zwei Aufnahmetechniken stellten die Autoren fest, dass die Kernspintomographie das trabekuläre Knochenvolumen (BV/TV) sowie die trabekuläre Dicke (Tb.Th.) um den Faktor 3 und die fraktale Dimension um den Faktor 1.4 überschätzt, aber im Gegensatz dazu die trabekuläre Separation (Tb.Sp.) um den Faktor 1.6 unterschätzt.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei einer vergleichbaren Ortsauflösung ( $25 \mu\text{m}$ ), jedoch einer breiteren Schichtdicke ( $900 \mu\text{m}$ ), für die trabekuläre Dicke (Tb.Th.) ein ähnliches Ergebnis erzielt. Abweichend zur Studie von Majumdar et al. [69] wurden in dieser Arbeit beim Vergleich der MRT-Aufzeichnungen mit den Präparateradiographien für das trabekuläre Knochenvolumen (BV/TV) ein ca. 2.2fach geringerer Wert und für die trabekuläre Separation (Tb.Sp.) ein bis zu 6.1fach höherer Wert erzielt. Bei der Analyse der Differenzen in den Ergebnissen muss man neben der breiteren Schichtdicke der makropathologischen Knochenschnitte im Vergleich zu den Mikro-CT-Aufzeichnungen auch die verwendeten MRT-Sequenzen mit in Betracht ziehen. In der vorliegenden

Arbeit kam eine 3D-Spin-Echo Sequenz zum Einsatz, während in der Studie von Majumdar et al. [69] eine modifizierte 3D-Gradienten-Echo Sequenz eingesetzt wurde. Bei Gradienten-Echo Sequenzen ist bekannt, dass sie zu einer vergrößerten Darstellung des trabekulären Knochenvolumens (BV/TV) und zu einer Reduzierung der trabekuläre Separation (Tb.Sp.) führen (s. auch 2.4.4.3).

Interessant sind die Ergebnisse bei den Korrelationen der trabekulären Separation (Tb.Sp.) der makropathologischen Knochenschnitte mit den 0.3 mm MRT-Aufzeichnungen. Diese korrelierten hoch, wohingegen die Wechselbeziehung mit den 0.9 mm MRT-Aufnahmen niedriger gemessen wurde. Dieses Resultat könnte durch Partialvolumen-Effekte erklärt werden, die bei den dickeren 0.9 mm MRT-Schichtdicken einen größeren Ausmaß besitzen. Bei einer Verbreiterung der Schichtdicke kommt es zu einer verstärkten Summation der hintereinander liegenden Trabekel und einer daraus resultierenden Zunahme des Partialvolumen-Effektes.

In diesem Zusammenhang müssen auch die Signal-zu-Rausch Verhältnisse (SNR), die einen limitierenden Faktor bei der in-vivo Darstellung der trabekulären Knochenstruktur darstellen, diskutiert werden. Das SNR wurde in den 0.9 mm Schichtdicken bei einer Akquisitionszeit von 10:16 min mit einem schlechteren Wert von 26.7 gemessen. Bei einer Akquisitionszeit von 57:38 min bei den 0.3 mm Schichtdicken verbesserte sich das SNR auf 14.5. Jedoch sind Akquisitionszeiten in diesem hohen Zeitbereich, wie sie bei den 0.3 mm Schichtdicken liegen, nicht in der klinischen in-vivo Diagnostik anwendbar. Gegen diese hohe Aufnahmezeiten sprechen in der klinischen Anwendung Probleme durch Bewegungsartefakte, Geräteausnutzung und Kosten. In einer Studie von Chung et al. [8] wurden, um eine sichere Darstellung der trabekulären Knochenstruktur zu gewährleisten, SNRs zwischen 5 bis 10 gefordert. Um dieser Forderung gerecht zu werden, müssten die Akquisitionszeiten bei den 0.3 mm breiten MRT-Aufnahmen noch weiter erhöht werden.

### 5.1.3 Schwellenwerttechnik bei der Bildnachbearbeitung

Die MRT-Bildgebung stellt die Knochenstruktur in einer räumlichen Verteilung von Grauwerten, der Textur, dar. Um die morphologischen Strukturparameter aus den gemessenen Grauwertintensitäten berechnen zu können, muss die Textur binärisiert werden. Dabei werden die Grauwerte ab einem festgelegten Schwellenwert einer der beiden Kategorien „Knochen“ oder „Knochenmark“ bzw. den Werten 0 oder 1 zugeordnet. Der verwendete Schwellenwertalgorithmus bei der Binärisierung kann große Veränderungen bei der Berechnung der Strukturparameter bewirken. An eine adäquate Schwellenwertbestimmung werden Anforderungen wie eine hohe Reproduzierbarkeit, eine hohe Genauigkeit und eine Standardisierung gestellt. In der vorliegenden Arbeit wurden drei auf einem Histogramm basierende Schwellenwerttechniken angewendet.

Bei der Korrelation der trabekulären Anzahl (Tb.N.) zwischen den MRT-Aufnahmen und den makropathologischen Knochenschnitten wurden in der vorliegenden Arbeit ausschließlich signifikante Ergebnisse bei der Anwendung von Threshold 1 gefunden. In den anderen Thresholds zeigten die Abbildungen mit einer Schichtdicke von 0.3 mm keine Signifikanz und von 0.9 mm eine negative Korrelation. Bei allen drei Schwellenwertalgorithmen ergaben sich unterschiedliche Absolutwerte für die trabekuläre Anzahl (Tb.N.) in den MRT-Abbildungen, wobei alle drei unter dem Wert von  $2.6 \text{ mm}^{-1}$  der makropathologischen Knochenschnitte lagen. Bei Threshold 1 wurde der höchste Absolutwert für die trabekuläre Anzahl erzielt. Konsekutiv führte dies zu dem größten absoluten trabekulären Knochenvolumen (BV/TV) unter den drei verschiedenen Algorithmen. Bei den Schwellenwertalgorithmen 2 und 3 wurde eine abnehmende trabekuläre Anzahl ermittelt. Dieses abweichende Verhalten der letzteren beiden Algorithmen bei der Binärisierung lässt sich durch einen Verlust der dünneren Trabekel und einem Persistieren der dickeren Trabekel erklären. Dies demonstrieren die Punktwolken in Abbildung 12 (Seite 39). Sie zeigen geringe Abweichungen zwischen den drei Schwellenwerten in Knochenregion mit einer niedrigen Gesamtanzahl an Trabekeln (entsprechend

relativ geringe Anzahl dünner Trabekel, die bei der Binärisierung verloren gehen kann). Im Gegensatz dazu weisen diese große Abweichungen in Knochenregionen mit einer hohen trabekulären Anzahl auf (entsprechend relativ hohe Anzahl dünner Trabekel). In diesen Regionen mit einer hohen Gesamtanzahl dicker und dünner Trabekel geht eine große Anzahl der dünnen Trabekeln bei der Anwendung der Schwellenwertalgorithmen 2 und 3 verloren, die unter Threshold 1 zur Darstellung kommen. In der Summe nimmt die trabekuläre Anzahl (Tb.N) bei den Thresholds 2 und 3 ab. In der Folge verringern sich die Korrelationskoeffizienten zwischen sowohl Threshold 2 als auch Threshold 3 versus den makropathologischen Knochenschnitten.

Bei dem Vergleich der morphologischen Parameter in Abhängigkeit der verschiedenen Schwellenwerte mit den makropathologischen Knochenschnitten zeigten sich signifikant höhere Korrelationen mit den dünneren 0.3 mm MRT-Schichten als mit den 0.9 mm Schichtdicken. Die Abweichungen lassen sich durch Partialvolumen-Effekte, die in den dickeren Schichten ein größeres Ausmaß besitzen, erklären. Dies verdeutlicht, dass dünnere MRT-Abbildungen unanfälliger auf verschiedene Schwellenwertalgorithmen reagieren und eine höhere Genauigkeit aufweisen.

Zusammenfassend muss aus den Ergebnissen gefolgert werden, dass alle drei in der vorliegenden Arbeit angewendeten Schwellenwertalgorithmen nur eine eingeschränkte Genauigkeit aufwiesen. Hierbei zeigten die angewendeten Schwellenwerte eine höhere Genauigkeit in den dünneren MRT-Aufnahmen.

## 5.2 $T_2^*$ -Relaxationszeit im Vergleich zur Knochenmineraldichte

Die MRT bietet neben der Bildgebung der Knochenstruktur die Möglichkeit der weniger aufwendigen Bestimmung der  $T_2^*$ -Relaxationszeit. In verschiedenen Untersuchungen konnte ein positiver Zusammenhang zwischen der suszeptibilitätsbedingten Dephasierung der transversalen Magnetisierung des Knochenmarks und der Knochenmineraldichte (BMD) gezeigt werden [32,27,55,62].

In Studien von Machann et al. [62] und Guglielmi et al. [32] wurden die BMD und die Knochenstruktur des Kalkaneus mit der transversalen Relaxationszeit  $T_2^*$  korreliert. Machann et al. [62] untersuchte 35 Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine Osteoporoseerkrankung bestand. Er korrelierte das mit einer 3D-Gradienten-Echo Sequenz erzielte  $T_2^*$ -Signal mit der Knochendichte, die an einem QCT gemessen wurde. Die Autoren fanden signifikante Korrelationen zwischen den MRT-Messungen und der BMD. In Studien von Grampp et al. [27] und Link et al. [55] wurden vergleichbar signifikante Korrelationen erzielt. In der vorliegenden Arbeit korrelierte  $1/T_2^*$  versus BMD, die per QCT bestimmt wurde, korrespondierend signifikant. Auf der Basis der Suszeptibilität zwischen trabekulärem Knochen und Knochenmark lassen sich die Ergebnisse erklären. In Knochen mit hoher trabekulärer Mineraldichte kommt es zu einer starken Dephasierung der transversalen Magnetisierung mit schnellem  $T_2^*$ -Verfall (kurze  $T_2^*$ -Zerfallszeit). Bei geringer BMD wird nur eine geringe Dephasierung mit einer langen  $T_2^*$ -Relaxationszeit beobachtet.

Bei der Korrelation der  $T_2^*$ -Relaxationszeit mit den morphologischen Strukturparametern in den makropathologischen Knochenschnitten und in den MRT-Aufzeichnungen ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse.

In weiteren Arbeiten bleibt zu diskutieren, ob die  $T_2^*$ -Relaxationszeit eine zusätzliche Information zu der Knochendichte liefert, während die morphologischen Strukturparameter, die in dieser Arbeit mit einer Spin-Echo Sequenz analysiert wurden, zusätzliche Informationen zur biomechanischen Knochenstabilität und zum Frakturstatus von Osteoporotikern bereitstellt.

### 5.3 Klinischer Einsatz, Zukunftsperspektiven und Wertigkeit

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass bei der Darstellung der Knochenstruktur mit der HR-MRT eine Reihe von Faktoren zu beachten sind. Die meisten der Korrelationen der morphologischen Strukturparameter in den MRT-Aufnahmen und in den makropathologischen Knochenschnitten waren signifikant. Um eine genauere Darstellung der Knochenstruktur zu ermöglichen, sind die MRT-Aufnahmeparameter und die Strukturanalysetechniken aufgrund ihrer eingeschränkten Genauigkeit weiterhin zu optimieren. Forschungsaufgaben für die Zukunft beinhalten die Entwicklung von verbesserten standardisierten Schwellenwerttechniken und höhere Ortsauflösungen insbesondere bei der Schichtdicke. Zur Optimierung der Standardisierung erwies sich ein Kalibrierungsphantom analog zum OCT als hilfreich. Da das MRT nicht Dichteunterschiede, sondern Protoneneffekte misst, können die verwendeten Kalibrierungsphantome aus der Röntgendiagnostik nicht direkt für die Kernspintomographie übernommen werden. Es gilt spezielle MRT-Kalibrierungsphantome zu entwickeln. In in-vivo Studien wurde die Genauigkeit der Schwellenwertbestimmung durch eine Verringerung der Schichtdicke und einer Erhöhung der Ortsauflösung gesteigert [56,67,95]. Mit schnelleren Gradienten und verbesserten Spulendesigns können in naher Zukunft die Ortsauflösungen noch weiter erhöht werden und konsekutiv die Probleme bei der Schwellenwertbestimmung reduziert werden. Das Optimum in der Weiterentwicklung der in-vivo MRT-Geräte wäre ein Ortsauflösungsvermögen und eine Schichtdicke von weniger als 100  $\mu\text{m}$ . Auf diese Weise könnten die Trabekel in ihrer natürlichen Größendimension ohne Verzerrungen durch Partialvolumen-Effekte dargestellt werden. Um der räumlichen Trabekelarchitektur des Knochens gerecht zu werden, sollten die morphologischen Parameter statt in zwei-dimensionalen in drei-dimensionalen MRT-Aufnahmen bestimmt werden.

Ein grundlegendes Problem dieser Arbeit lag in der Tatsache, dass die makropathologischen Knochenschnitte mit einer Schichtdicke von 0.9 mm nicht als wahrer „Goldstandard“ für die trabekuläre Struktur des Knochens

gelten können. Partialvolumen-Effekte, die weniger durch die Ortsauflösung in der Schichtebene von 25  $\mu\text{m}$  als viel mehr durch die der Schichtdicke von 900  $\mu\text{m}$  hervorgerufen werden, stellen ein Problem dar. Zusammenfassend lässt sich jedoch festhalten, dass das Ziel dieser Arbeit nicht war histomorphologische Dünnschnittschnitte des trabekulären Knochens mit HR-MRT Aufnahmen zu vergleichen, vielmehr galt es makro-pathologische Knochenschnitte mit HR-MRT Abbildungen in korrespondierenden Schichtdicken miteinander zu korrelieren.

Von dieser Studie ergeben sich zwei wichtige Erkenntnisse für die Interpretation von Ergebnissen klinischer Studien:

1. Die trabekuläre Knochenstruktur lässt sich bis zu einem gewissen Grad durch die hochauflösende Magnet-Resonanz-Tomographie (HR-MRT) darstellen. Trotz der weitgehend signifikanten Korrelationen zwischen den MRT-Aufnahmen und den Knochenschnitten bleiben noch Probleme zu erforschen und zu lösen.
2. Die Schwellenwertalgorithmen haben bei der Binärisierung der MRT-Aufnahmen zur Strukturanalyse einen großen Einfluss auf die Ergebnisse der morphologischen Strukturparameter. Um diesen Einfluss zu reduzieren, wird eine minimale Schichtdicke, die nur minimale Partialvolumen-Effekte hervorruft, empfohlen. Der Strukturparameter, der am stärksten den Modifikationen der Schwellenwertalgorithmen unterliegt, ist die trabekuläre Anzahl (Tb.N.).

## 6. Zusammenfassung

Osteoporose ist eine Stoffwechselkrankheit, die mit einem Verlust an Knochenmasse und Struktur einhergeht. Sie besitzt hohe sozioökonomische Folgen. Ihre Inzidenz wird in den nächsten Jahren mit der steigenden Lebenserwartung zunehmen.

In der klinischen Routinediagnostik werden vornehmlich die Quantitative Computertomographie (QCT) und die Zwei-Energie Absorptiometrie (DXA) verwendet. Diese Methoden geben Aufschluss über die Knochenmineraldichte (BMD), stellen jedoch nicht die Knochenstruktur dar. In der Osteoporosediagnostik gilt es neben der etablierten Bestimmung der BMD die Analyse der trabekulären Knochenstruktur miteinzubeziehen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, wie Knochenstrukturparameter des Kalkaneus in HR-MRT-Aufnahmen, die mit einem klinischen in vivo 1.5 Tesla MR-Tomographen aufgezeichnet wurden, mit denen in makro-pathologischen Knochenschnitten korrelieren. Dabei sollte der Einfluss der Schichtdicke bei der Bildgebung und der Schwellenwerttechnik bei der Bildnachbearbeitung auf die Texturanalyse untersucht werden. Ferner sollten die Wechselbeziehungen zwischen der  $T_2^*$ -Relaxationszeit mit der Knochenmineraldichte (BMD) verifiziert werden.

Mit einem klinischen 1.5 Tesla HR-MRT wurden 30 humane Kalkaneusknochen mit einer drei-dimensionalen T1-gewichteten Spin-Echo Sequenz (einer Ortsauflösung von 0.195 mm und einer Schichtdicke von 0.3 mm und 0.9 mm) untersucht und die  $T_2^*$ -Relaxationszeit gemessen. An den Knochen wurde eine Mineraldichtebestimmung mittels QCT durchgeführt. Es wurden 38 makro-pathologische Knochenschnitte mit einer Schichtdicke von 0.9 mm angefertigt und mit einer direkt vergrößernden Röntgentechnik aufgezeichnet. In korrespondierenden Knochenschnitten wurden Strukturparameter, die auf der Histomorphologie des Knochens basierten, analysiert. Die Bestimmung des Schwellenwertes bei der Bildnachbearbeitung erfolgte mit drei verschiedenen Algorithmen.

Es wurden signifikante Korrelationen der trabekulären Strukturparameter in den MRT-Aufnahmen und in den makro-pathologischen Knochenschnitten

gefunden. Die höchsten Korrelationskoeffizienten wurden für die trabekuläre Dicke (Tb.Th.) mit  $r = 0.75$  und für das trabekuläre Knochenvolumen (BV/TV) mit  $r = 0.7$  ( $p < 0.01$ ) berechnet. Die schlechtesten Ergebnisse wurden für die trabekuläre Anzahl (Tb.N.) mit nicht signifikanten und negativen Korrelationen erzielt. Die bei der Bildnachbearbeitung angewendeten Schwellenwert-techniken zeigten einen signifikanten Einfluss auf diese Korrelationen ( $p < 0.01$ ). Dabei wurden geringere Schwankungen bei den dünneren MRT-Schichtdicken beobachtet. Die Knochenmineraldichte korrelierte signifikant mit der  $T_2^*$ -Relaxationzeit.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die trabekuläre Struktur des Knochens in HR-MRT Aufzeichnungen signifikant mit der in makropathologischen Knochenschnitten ( $p < 0.01$ ) korreliert. Sie lässt sich somit bis zu einem gewissen Grad durch die HR-MRT vorhersagen, unterliegt aber einer Vielzahl an Limitationen, die noch weiter untersucht werden müssen. Zu den Hauptproblemen zählen die Schichtdicke mit Partialvolumen-Effekten bei der Bildgebung und die Schwellenwerttechnik bei der Bildnachbearbeitung.

## 7. Literaturverzeichnis

- (1) Amling M. A., Herden S., Pösl M., Hahn M., Ritzel H., Delling G. (1996) Heterogeneity of the skeleton: comparison of the trabecular microarchitecture of the spine, the iliac crest, the femur, and the calcaneus. *Journal of Bone and Mineral Research* 11 (1): 36-45
- (2) Armitage P, Berry G. (1994) *Statistical methods in medical research*. Blackwell, Oxford, London, Boston.
- (3) Bauer D.C., Glüer C.C., Genant H.K., Stone K.L., (1995) Quantitative ultrasound and vertebral fracture in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research* 10 (3): 353-358
- (4) Blake G.M., Herd R.J., Miller C.G., Fogelman I. (1994) Should broadband ultrasonic attenuation be normalized for the width of the calcaneus? *British Journal of Radiology* 67 (804): 1206-1209
- (5) Braunwald E., Isselbacher K.J., Petersdorf R.G., Wilson J.D., Martin J.B., Fauci A.S. (1987) *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill Book Company, New York, Bd 2, 11 Aufl, S 1889
- (6) Buitrago-Tellez C.H., Bonnaire F., Schulze C., Gufler H., Hönninger A., Kuner E., Langer M. (1997) Quantitative CT des proximalen Femurs. *Fortschr. Röntgenstr.* 167 (6): 627-632
- (7) Cann C., Genant H., Kolb F.O., Ettinger B. (1985) Quantitative computed tomography for prediction of vertebral fracture risk. *Bone* 6 (1): 1-7
- (8) Chung H-W., Wehrli F.W., Williams J.L., Kugelmass S.D., Wehrli S.L. (1995) Quantitative analysis of trabecular microstructure by 400 MHz nuclear magnetic resonance imaging. *Journal of Bone and Mineral Research* 10 (5): 803-811
- (9) Chung H-W., Wehrli F.W., Williams J.L., Wehrli S.L. (1995) Three dimensional nuclear magnetic resonance microimaging of trabecular bone. *Journal of Bone and Mineral Research* 10 (10): 1452-1461
- (10) Ciarelli T.E., Fyhrie D.P., Schaffler M.B., Goldstein S.A. (2000) Variations in three-dimensional cancellous bone architecture of the proximal femur in female hip fractures and in controls. *Journal of Bone and Mineral Research* 15 (1): 32-40

- (11) Dambacher M.A. (1994) Calciumhormone, Skelett und Mineralstoffwechsel. In: Siegenthaler W. (Hrsg) Klinische Pathophysiologie. Thieme, Stuttgart, 7. Aufl, S 279-299
- (12) Delling G., Hahn M., Vogel M. (1993) Pathophysiologie der Osteoporose. Radiologe 33 (8): 433-438
- (13) Dempster D.W. (2000) The contribution of trabecular architecture to cancellous bone quality. Journal of Bone and Mineral Research 15 (1): 20-23
- (14) Dören M. (2001) Hormonersatztherapie und SERMs. „Osteoporose 2001“ Der Internist 9: 15-18
- (15) Felsenberg D. (2001) Überlegungen zur Epidemiologie der Osteoporose. „Osteoporose 2001“ Der Internist 9: 4-5
- (16) Felsenberg D., Gowin W. (1999) Knochendichtemessung mit Zwei-Spektren- Methoden. Radiologe 39 (3): 186-193
- (17) Fujita T. (2001) Global assessment of risk factors for osteoporosis. Journal of Bone and Mineral Metabolism 19: 131-132
- (18) Funke M., Kopka L., Vosschenrich R., Fischer U., Überschär A., Östmann J.W., Grabbe E. (1995) Broadband ultrasound attenuation in the diagnosis of osteoporosis: correlation with osteodensitometry and fracture. Radiology 194 (1): 77-81
- (19) Genant H.K., Wu C.Y., van Kuijk C., Nevitt M.C. (1993) Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. Journal of Bone and Mineral Research 8 (9): 1137-1148
- (20) Glüer C.C. (2000) The use of bone densitometry in clinical practice. Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism 14 (2): 195-211
- (21) Glüer C.C. (Hrsg) (1998) Knochendensitometrie bei Osteoporose. Osteoporose: Atlas der radiologischen Diagnostik und Differentialdiagnose. Fischer, Stuttgart : S 204-226
- (22) Glüer C.C., Barkmann R. (2001) Aktuelle Kontroversen in der Osteoporosedagnostik. „Osteoporose 2001“ Der Internist 9: 6-10
- (23) Glüer C.C., Barkmann R., Heller M. (1999) Quantitativer Ultraschall. Radiologe 39 (3): 213-221

- (24) Glüer C.C., Wu C.Y., Jergas M., Goldstein S.A., Genant H.K. (1994) Three quantitative ultrasound parameters reflect bone structure. *Calcified Tissue International* 55 (1): 46-52
- (25) Grampp S., Genant H.K., Mathur A., Lang P., Jergas M., Takada M., Glüer C.C., Lu Y., Chavez M. (1997) Comparisons of noninvasive bone mineral measurements in assessing age related loss, fracture discrimination and diagnostic classification. *Journal of Bone and Mineral Research* 12 (5): 697-711
- (26) Grampp S., Henk C.B., Imhof H. (1999) Die klinische Anwendung der Densitometrie. *Radiologie* 39 (3): 222-227
- (27) Grampp S., Majumdar S., Jergas M., Newitt D., Lang P., Genant H. K. (1996) Distal radius: in vivo assessment with quantitative MR Imaging, peripheral quantitative CT, and dual X-ray absorptiometry. *Radiology* 198 (1): 213-218
- (28) Groll O., Lochmüller E.M., Bachmeier M., Willnecker J., Eckstein F. (1999) Precision and intersite correlation of bone densitometry at the radius, tibia and femur with peripheral quantitative CT. *Skeletal Radiology* 28 (12): 696-702
- (29) Grote H.J., Roessner A. (1998) Knochenhistologie. In: Glüer C.C. (Hrsg) Osteoporose. Atlas der radiologischen Diagnostik und Differentialdiagnose. Fischer, Stuttgart : S 44-56
- (30) Grote H.J., Roessner A. (1998) Pathomorphologie der Osteoporose. In: Glüer C.C. (Hrsg) Osteoporose. Atlas der radiologischen Diagnostik und Differentialdiagnose. Fischer, Stuttgart : 5-33
- (31) Guglielmi G., Grimston S.K., Fischer K.C., Pacifici R. (1994) Osteoporosis: diagnosis with lateral and posteroanterior dual x-ray absorptiometry compared with quantitative computer tomography. *Radiology* 192 (3): 845-850
- (32) Guglielmi G., Selby K., Blunt B.A., Jergas M., Newitt D.C., Genant H.K., Majumdar S. (1996) Magnetic resonance imaging of the calcaneus: preliminary assessment of trabecular bone-dependent regional variations in marrow relaxation time compared with dual X-ray absorptiometry. *Academic Radiology* 3 (4): 336-343

- (33) Herold G. (Hrsg.) (2000) Innere Medizin. Herold, August Haas Straße, Köln, S. 608-611
- (34) Hipp J.A., Jansujwicz A., Simmons C.A., Snyder B.D. (1996) Trabecular bone morphology from micro-magnetic resonance imaging. *Journal of Bone and Mineral Research* 11 (2): 286-297
- (35) Jergas M. (1998) Wirbelkörperfrakturen. In: Glüer C.C. (Hrsg) Osteoporose. Atlas der radiologischen Diagnostik und Differentialdiagnose. Fischer, Stuttgart : S 99-117
- (36) Jergas M., Breitensteiner M., Glüer C.C., Yu W., Genant H.K. (1995) Estimates of volumetric bone density from projectional measurements improve the discriminatory capability of dual X-ray absorptiometry. *Journal of Bone and Mineral Research* 10 (7): 1101-1110
- (37) Jergas M., Schmid G. (1999) Konventionelle Radiologie der Osteoporose und Röntgenabsorptiometrie. *Radiologe* 39 (3): 174-185
- (38) Kanis J.A., Glüer C.C. (2000) An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporosis International* 11 (3): 192-202
- (39) Kann P.H. (2001) Osteodensitometrie und Ultraschalluntersuchungen des Knochens. *Orthopäde* 30: 437-443
- (40) Keck E. Das Ergebnispapier der „Consensus Development Conference 1993 über Diagnose, Prophylaxe und Behandlung der Osteoporose“. *Osteologie* 1993, 2: 181-184 ref. in Glüer C.C. (Hrsg)(1998) Osteoporose. Fischer, Stuttgart : 18
- (41) Kessler S. (1998) Radiologisch- morphologische Untersuchungsverfahren. In: Glüer C.C. (Hrsg) Osteoporose. Atlas der radiologischen Diagnostik und Differentialdiagnose. Fischer, Stuttgart : S 59-61
- (42) Köchli V.D., Marinček B. (1998) Wie funktioniert MRI? Springer, Berlin Heidelberg New York, 2. Aufl.
- (43) Kreitner K.F. (1998) Osteoporose. In: Thurn P., Bücheler E. Lackner K.J., Thelen M. Einführung in die radiologische Diagnostik. Thieme, Stuttgart, Aufl. 10, S. 68-73

- 
- (44) Kühn B., Stampa B., Heller M., Glüer C.C. (1997) Hochauflösende Darstellung und Quantifizierung der trabekulären Knochenstruktur der Fingerphalangen mit der Magnetresonanztomographie. Zeitschrift für medizinische Physik 7: 162-168
- (45) Lackner K.J. (1998) Osteocomputertomographie. In: Thurn P. Einführung in die radiologische Diagnostik. Thieme, Stuttgart, 10 Aufl, S 21-22
- (46) Lau E.M.C., Cooper C. (2001) Risk factors for osteoporosis in Europe. Journal of Bone and Mineral Metabolism 19 (3): 142-145
- (47) Laubenberger T., Laubenberger J. (1994) Technik der medizinischen Radiologie. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 6. Auflage
- (48) Lehmann R., Allolio B. (1998) Osteoporose Therapie. Internist 39 (12): 1253-1263
- (49) Lin J., Ameling M., Newitt D.C., Selby K., Srivastav S.K., Delling G., Genant H.K., Majumdar S. (1998) Heterogeneity of trabecular bone structure in the calcaneus using high resolution magnetic resonance imaging (MRI). Osteoporosis international 8 (1): 16-24
- (50) Lin J.C., Grampp S., Link T.M., Kothari M., Newitt D.C., Felsenberg D., Majumdar S. (1999) Fractal analysis of proximal femur radiographs: Correlation with biomechanical properties and bone mineral density. Osteoporosis International 9: 516-524
- (51) Link T.M. (1997) Habilitationsschrift. Evaluation der Texturanalyseverfahren zur Osteoporosediagnostik
- (52) Link T.M., Lin J.C., Newitt D., Meier N., Waldt S., Majumdar S. (1998) Computergestützte Strukturanalyse des trabekulären Knochens in der Osteoporosediagnostik. Radiologe 38 (10): 853-859
- (53) Link T.M., Lindner N., Häußler M., Reimer P., Allkemper T., Jerosch J., Peterfy C., Majumdar S., Peters P.E. (1997) Artificially produced cartilage lesions in small joints: detection with optimized MRI - sequences. Journal of Magnetic Resonance Imaging 15 (8): 949-956
- (54) Link T.M., Lotter A., Daldtrup-Link H. (2000) Clinical application of a prototype of a phased-array coil for high-resolution MR imaging of the wrist. European Radiology 10: 134

- (55) Link T.M., Majumdar S., Augat P., Lin J.C., Newitt D., Lane N.E., Genant H.K. (1998) Proximal femur: assessment for osteoporosis with  $T_2^*$  decay characteristics at MR Imaging. *Radiology* 209: 531-536
- (56) Link T.M., Majumdar S., Augat P., Lin J.C., Newitt D., Lu Y., Lane N.E., Genant H.K. (1998) In vivo high resolution MRI of the calcaneus: differences in trabecular structure in osteoporosis patients. *Journal of Bone and Mineral Research* 13 (7): 1175-1182
- (57) Link T.M., Majumdar S., Grampp S., Guglielmi G., Kuijk van C., Imhof H., Glüer C., Adams J.E. (1999) Imaging of trabecular bone structure in osteoporosis. *European Radiology* 9 (9): 1781-1788
- (58) Link T.M., Majumdar S., Konermann W., Meier N., Lin J.C., Newitt D., Ouyang X., Peters P.E., Genant H.K. (1997) Texture analysis of direkt magnification radiographs: correlation with bone mineral density and biomechanical properties. *Academic Radiology* 4 (3): 167-176
- (59) Link T.M., Majumdar S., Lin J.C., Newitt D., Augat P., Ouyang X., Mathur A., Genant H.K. (1998) A comparative study of trabecular bone properties in the spine and femur using high resolution MRI and CT. *Journal of Bone and Mineral Research* 13 (1): 122-132
- (60) Link T.M., Majumdar S., Peterfy C., Daldrup H.E., Uffmann M., Dowling C., Steinbach L., Genant H.K. (1998) High resolution MRI of small joints: impact of spatial resolution on diagnostic performance and SNR. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 16 (2): 147-155
- (61) Machann J., Raible A., Schnatterbeck P., Lutz O., Claussen C.D., Schick F. (2001) Osteodensitometry of human heel bones by MR spin-echo imaging: comparison with MR gradient-echo imaging and quantitative computed tomography. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 14 (2): 147-155
- (62) Machann J., Schnatterbeck P., Raible A., Lutz O., Claussen C.D., Schick F. (2000) Magnetic resonance osteodensitometry in human heel bones: Correlation with quantitative computed tomography using different measuring parameters. *Investigative Radiology* 35 (7): 393-400
- (63) Majumdar s., Genant H. (1995) Magnetic resonance imaging in osteoporosis. *European Radiology* 20 (3): 193-197

- (64) Majumdar S., Genant H.K., Grampp S., Newitt D.C., Truong V.H., Lin J.C., Mathur A. (1997) Correlation of trabecular bone structure with age, bone mineral density and osteoporotic status: in vivo studies in the distal radius using high resolution magnetic resonance imaging. *Journal of Bone and Mineral Research* 12 (1): 111-118
- (65) Majumdar S., Kothari M., Augat P., Newitt D.C., Link T.M., Lin J.C., Lang T., Lu Y., Genant H.K. (1998) High-resolution magnetic resonance imaging: three dimensional trabecular bone architecture and biomechanical properties. *Bone* 22 (5): 445-454
- (66) Majumdar S., Lin J., Link T.M., Millard J., Augat P., Ouyang X., Newitt D.C., Gould R., Kothari M., Genant H.K. (1999) Fractal analysis of radiographs: assessment of trabecular bone structure and prediction of elastic modulus and strength. *Medical Physics* 26 (7): 1330-1340
- (67) Majumdar S., Link T.M., Augat P., Lin J.C., Newitt D., Lane N.E., Genant H.K. (1999) Trabecular bone architecture in the distal radius using MR imaging in subjects with fractures of the proximal femur. *Osteoporosis International* 10 (3): 231-239
- (68) Majumdar S., Newitt D., Jergas M., Gies A., Chiu E., Osman D., Keltner J., Keyak J., Genant H. (1995) Evaluation of technical factors affecting the quantification of trabecular bone structure using magnetic resonance imaging. *Bone* 17 (4): 417-430
- (69) Majumdar S., Newitt D., Mathur A., Osman D., Gies A., Chiu E., Lotz J., Kinney J., Genant H. (1996) Magnetic resonance imaging of trabecular bone structure in the distal radius: relationship with X-ray tomographic microscopy and biomechanics. *Osteoporosis International* 6 (5): 376-385
- (70) Meier N. et al. (1995) Digital bone structure analysis from computer tomographs of the human lumbar spine. CAR, Springer
- (71) Millard J., Augat T., Link T.M., Kothari M., Newitt D.C., Genant H.K., Majumdar S. (1998) Power spectral analysis of vertebral trabecular bone structure from radiographs: orientation dependence and correlation with bone mineral density and mechanical properties. *Calcified Tissue International* 63: 482-489

- (72) Minne H.W., Pfeifer M., Pollähne W. (2001) Pharmakotherapie der Osteoporose. „Osteoporose 2001“ Der Internist 9: 20-25
- (73) Moskilde L. (1990) Consequences of the remodelling process for vertebral trabecular bone structure: a scanning electron microscopy study. Bone and Mineral 10: 13-35
- (74) Moskilde L. (1998) The effect of modelling and remodelling of human vertebral body architecture. Technology and Health Care 6: 287-297
- (75) Ouyang X., Selby K., Lang P., Engelke K., Klifa C., Fan B., Zucconi F., Hottya G., Chen M., Majumdar S., Genant H.K. (1997) High resolution magnetic resonance imaging of the calcaneus: age-related changes in trabecular structure and comparison with dual X-ray absorptiometry measurements. Calcified Tissue International 60 (2): 139-147
- (76) Pacifici R., Rupich R., Griffin M., Chines A., Susman N., Avioli L.V. (1990) Dual energy radiography versus quantitative computer tomography for the diagnosis of osteoporosis. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 70 (3): 705-710
- (77) Parfitt A.M. (1988) Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols and units. Bone and Mineral 4 (1): 1-5
- (78) Parfitt A.M. (1998) A structural approach to renal bone disease. Journal of Bone and Mineral Research 13 (8): 1213-1220
- (79) Parfitt A.M., Drezner M., Glorieux F. (1987) Bone histomorphometry: Standardization of nomenclature, symbols and units: Report of the ASBMR histomorphometry nomenclature committee. Journal of bone and Mineral Research 2: 595-610
- (80) Parker C.R., Freemont A.J., Blackwell P.J., Grainge M.J., Hosking D.J. (1999) Cross-sectional analysis of renal transplantation osteoporosis. Journal of Bone and Mineral Research 14 (11): 1943-1951
- (81) Peretz A., De Maertelaer V., Moris M., Wouters M., Bergmann P. (1999) Evaluation of quantitative Ultrasound and dual X-ray absorptiometry measurements in women with and without fractures. Journal of Clinical Densitometry 2 (2): 127-133

- (82) Peyrin F., Salome M., Cloetens P., Laval-Jeantet A.M., Ritman E., Rügsegger P. (1998) Micro- CT examinations of trabecular bone samples at different resolutions: 14, 7 and 2 micron level. *Technology and Health Care* 6: 391-401
- (83) Pietschmann P., Peterlik M. (1999) Pathophysiologie und Therapie der Osteoporose. *Radiologe* 39 (3): 228-234
- (84) Pollähne W., Minne H.W. (2001) Epidemiologie, Diagnostik und klinisches Bild der Osteoporose. *Bundesgesundheitsblatt* 44 (1): 32-36
- (85) Prevrhal S., Genant H.K. (1999) Quantitative Computertomographie. *Radiologe* 39 (3): 194-202
- (86) Prior J.C., Vigna Y.M., Barr S.I., Kennedy S., Schulzer M., Li D.K. (1996) Ovulatory premenopausal women lose cancellous spinal bone: five year prospective study. *Bone* 18 (3): 261-267
- (87) Reinbold W.D., Genant H.K., Reiser U.J., Harris S.T., Ettinger B. (1986) Bone mineral content in early-postmenopausal and postmenopausal osteoporotic women: comparison of measurement methods. *Radiology* 160 (2): 469-478
- (88) Ritzel H., Amling M., Hahn M., Maas R., Delling G. (1998) Quantitative Morphologie der Wirbelkörperkortikalis. *Radiologe* 38 (4): 315-320
- (89) Ross P.D., Davis J.W., Vogel J.M., Wasnich R.D. (1990) A critical review of bone mass and the risk of fractures in osteoporosis. *Calcified Tissue International* 46 (3): 149-161
- (90) Schild H.H. (1997) MRI made easy. Schering Berlin, 2. Aufl.
- (91) Schulte H.M. (1997) Osteoporose: Diagnose, Therapie und Prophylaxe. *Gynäkologie* 30: 352-356
- (92) Uhlenbeck D. (1996) Optimierte Untersuchungstechnik. In: Mödder U. (Hrsg) MRT und MRA des Kopfes. Thieme, Stuttgart New York: S 1-8
- (93) Vesterby A., Mosekilde L., Gundersen H.J., Melsen F., Holme K., Sorensen S. (1991) Biologically meaningful determinants of the in vitro strength of lumbar vertebrae. *Bone* 12 (3): 219-224

- (94) Waldt S., Meier N., Renger B., Lenzen H., Fiebich M., Rummeny E.J., Link T.M. (1999) Strukturanalyse hochauflösender Computertomogramme als ergänzendes Verfahren in der Osteoporosedagnostik. Fortschr. Röntgenstrahlen 171 (2): 136-142
- (95) Wehrli F.W., Hwang S.N., Ma J., Song H.K., Ford J.C., Haddad J.G. (1998) Cancellous bone volume and structure in the forearm: noninvasive assessment with MR microimaging and image processing. Radiology 206 (2): 347-357
- (96) Wehrli F.W., Hwang S.N., Song H.K. (1998) New architectural parameters derived from micro- MRI for the prediction of trabecular bone strength. Technology and Health Care 6: 307-320
- (97) Weiske R., Lingg G.M. (1998) Zusammenfassung, Schlußfolgerung und Ausblick. In: Glüer C.C. (Hrsg) Osteoporose. Atlas der radiologischen Diagnostik und Differentialdiagnose. Fischer, Stuttgart : S 243
- (98) Wendt B., Cornelius A., Otto R. (1996) Osteoporosedagnostik mit Ultraschalldensitometry am Kalkaneus. Radiologe 36 (1): 58-63

## 8. Danksagung

In den letzten Zeilen möchte ich denen Dank sagen, die mir seit dem ersten Schritt hilfreich zur Seite standen.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. Thomas M. Link, der diese Arbeit außergewöhnlich gut betreute. Er erwies sich als ein kompetenter Koordinator und als ein beständiger Ratgeber. Er vermittelte mir mit großem Interesse die Grundlagen des Stoffgebietes und förderte Wissen, das über die Grenzen des Themenbereichs hinausreichte.

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Dipl. Physiker Albrecht Lotter und Herrn Dr. Volker Vieth für ihre freundliche unkomplizierte Hilfsbereitschaft während der gesamten Zeitspanne. Unterstützend begleitete mich Herr Prof. Dr. Walter Heindel und die amerikanischen Forscher Frau Prof. Dr. Sharmila Majumdar und Herr David Newitt. Diesen gilt mein Dank, zum Teil, unbekannter Weise.

Meine besondere Dankbarkeit spreche ich meinen Eltern Margit und Joachim R. Persigehl aus, die mir meinen Weg ermöglicht haben und mir stets liebevoll neue Denkhorizonte aufzeigen. Für die fast unsichtbare, aber trotzdem so wichtige menschliche Unterstützung bedanke ich mich von ganzen Herzen bei meiner „Großoma“ Gretl Wahl, meiner Oma Gertrud Schloßstein, meiner Großtante Elisabeth Schloßstein, meiner Partnerin Monique Henderikx, meinem Bruder Markus Persigehl, meinen Verwandten und den von mir so geschätzten Freunden.

Danke

## 9. Lebenslauf

Name: Thorsten Persigehl  
 Geburtsdatum: 5.12.1974  
 Geburtsort: Fritzlar/Hessen  
 Staatsangehörigkeit: deutsch  
 Eltern: Margit Persigehl (geb. Wahl)  
 Joachim Robert Persigehl  
 Geschwister: Markus Persigehl

### Schulausbildung

1981-1985 Grundschole Fritzlar  
 1985 Förderstufe Fritzlar  
 1985-1987 Orientierungsstufe Realschole Ahrweiler  
 1987-1994 Are-Gymnasium Bad Neuenahr  
 Abschluss mit der Allgemeinen Hochschulreife

### Zivildienst

1994-1995 Naturschutzakademie Gut Sunder/Celle

### Hochschulausbildung

3/1996 Erstimmatrikulation zum Medizinstudium an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms Universität Bonn  
 3/1998 Ärztliche Vorprüfung  
 3/1999 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
 Immatrikulation an der Westfälischen Wilhelms Universität Münster  
 3/2001 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
 6/2002 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

### Beruflicher Werdegang

Seit 8/2002 Arzt im Praktikum im Institut für Klinische Radiologie am Universitätsklinikum Münster