

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

**Hochauflösende MRI gegen Mehrschicht-CT –
Welche Technik stellt den trabekulären Knochen am Besten dar?**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Christoph Stehling

aus Meschede

2004

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. J. Steinbeck

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. W. Heindel

Tag der mündlichen Prüfung: 13.1.2004

Aus dem Institut für Klinische Radiologie
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. W. Heindel -

Referent: Prof. Dr. T.M. Link

ZUSAMMENFASSUNG

Hochauflösende MRI gegen Mehrschicht-CT –
Welche Technik stellt den trabekulären Knochen am Besten dar?

Christoph Stehling

Begründung und Ziel: Das Ziel dieser Studie war es, Strukturparameter des trabekulären Knochens von hochauflösendem (HR-MR) und Multislice CT (MS-CT) Bildern zu akquirieren und mit den kontaktradiographischen Aufnahmen von korrespondierenden Probeschnitten zu vergleichen.

Material und Methoden: HR-MR- und MS-CT-Bilder wurden von 39 distalen Radiuspräparaten angefertigt. Für die HR-MR war die Ortsauflösung $0,152 \times 0,153 \text{ mm}^2$ mit einer Schichtdicke von 0,9 und 0,3 mm bei Benutzung einer 3D-T1 gewichteten spinecho Sequenz. Für die MS-CT war die Ortsauflösung $0,247 \times 0,247 \text{ mm}^2$ mit einer Kollimation von 1 mm. Mit Hilfe einer Diamantsäge wurden 117 0,9 - 1 mm dicke Schnitte von diesen Proben angefertigt und kontaktradiographische Bilder erstellt. In den entsprechenden Schnitten wurden Strukturparameter ermittelt analog zur Knochenhistomorphometrie.

Ergebnisse: Es wurden signifikante Korrelationen zwischen MR- und CT-ermittelten Strukturparametern sowie den in der kontaktradiographischen Aufnahme ermittelten Strukturparameter nachgewiesen ($p < 0,01$). R-Werte bis zu 0,75 wurden für die HR-MR-Aufnahmen ermittelt und bis zu 0,7 für die MS-CT. Im Durchschnitt zeigen die Strukturparameter höhere Korrelationen für die im MR als für die im CT ermittelten Daten. Für die MR-Daten war der Einfluss des so genannten „Threshold“ Algorithmus, der für die Binarisierung der Bilder benutzt wurde, beträchtlich.

Schlussfolgerung: Die im HR-MR und MS-CT des distalen Radius ermittelten trabekulären Knochenstrukturparameter korrelierten signifikant mit den in den korrespondierten Makroschnitten bestimmten Parameter ($p < 0,01$). Bei der Prädiktion der Knochenstruktur ist die HR-MR der MS-CT tendenziell überlegen.

Tag der mündlichen Prüfung: 13.1.2004

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung	1
2 Allgemeiner Teil.....	3
2.1 Definition der Osteoporose.....	3
2.1.1 Pathophysiologie.....	5
2.1.2 Pathomorphologie	6
2.1.3 Therapie	7
2.2 Diagnostische Verfahren	9
2.2.1 Konventionelles Röntgen	9
2.2.2 Zwei-Spektren-Röntgenabsortiometrie (DXA)	10
2.2.3 Computertomographie.....	12
2.2.3.1 Quantitative Computertomographie	13
2.2.3.2 Mehrschicht-CT.....	14
2.2.4 Magnetresonanztomographie.....	15
2.2.5 Texturanalyse.....	17
2.2.6 Morphologische Parameter	19
3 Material und Methoden.....	21
3.1 Präparate.....	21
3.2 Diagnostische Verfahren	22
3.2.1 Konventionelles Röntgen	22
3.2.2 DXA.....	23
3.2.3 MRT	24
3.2.4 Multislice-CT.....	27
3.2.5 Makroskopische Schnitte und direkt vergrößerndes Röntgen (DIMA)	28
3.3 Datenauswertung	29
3.3.1 Texturanalyse.....	29
3.3.2 Morphologische Parameter	32
3.3.3 Datenanalyse	33

4	Ergebnisse	34
4.1	Korrelationen	36
4.1.1	HR- MR versus Kontaktradiogramm.....	36
4.1.2	MS-CT versus Kontaktradiogramm	39
4.1.3	HR-MR versus MS-CT	40
5	Diskussion	41
5.1	Hochauflösende MRT (HR-MRT)	42
5.2	Multislice CT (MS-CT)	43
5.3	Bildbearbeitung und Strukturparameter.....	44
5.4	In vivo Studien.....	46
5.5	Grenzen.....	47
5.6	Schlussfolgerung.....	48
6	Literaturverzeichnis.....	49
7	Danksagung	59
8	Lebenslauf.....	60

1 **Einleitung**

Die Osteoporose steht als eine häufig auftretende Volkskrankheit im Zentrum des öffentlichen Interesses. Sie ist eine metabolische Stoffwechselstörung des Knochens und charakterisiert durch die Reduktion der Knochenmasse und der trabekulären Knochenstruktur, die zu einem erhöhten Frakturrisiko führt [4, 32, 99].

Die pathologischen Osteoporoseformen sind von der langsam verlaufenden physiologischen Altersosteoporose zu unterscheiden. Mit einer Altersstruktur der Bevölkerung, deren Schwerpunkt sich im Laufe der nächsten Jahre und Jahrzehnte progredient in die 2. Lebenshälfte verschiebt, gewinnt die Osteoporose zunehmende volkswirtschaftliche Bedeutung. Die Inzidenz wird in den nächsten Jahren bei steigender Lebenserwartung weiterhin zunehmen [22, 24, 46, 55]. Zurzeit 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, wie Frakturversorgung, Rehabilitation und Pflege, werden für Deutschland auf ca. 3 Milliarden Euro/Jahr beziffert [85].

Ein großes Problem der Erkrankung ist, dass sie größtenteils erst nach einem jahrelang beschwerdefreien präklinischen Intervall im Stadium der manifesten Osteoporose diagnostiziert wird. Dann ist es meist schon zu einer Frakturierung eines Knochens durch ein inadäquates Trauma gekommen. In Europa hat sich die Inzidenz von Wirbelfrakturen auf 300 - 400 % für Frauen und mehr als 400 % für Männer während der letzten 30 Jahre gesteigert [77]. Um dies zu verhindern, ist eine frühzeitige radiologische Diagnostik sehr wichtig. In der heutigen klinischen Routinediagnostik hat sich die Knochendichtemessung, wie DXA (Dual-energy-X-ray-absorptiometry) und QCT (quantitative Computertomographie) etabliert [26, 52, 55]. Es hat sich aber gezeigt, dass sich die Knochendichten bei gesunden Patienten und solchen mit osteoporotischen Frakturen überschneiden [5, 13, 42, 90].

Eine Anzahl von Studien hat dargestellt, dass die Knochendichte (bone mineral density = BMD) als alleiniger Parameter die Knochenstabilität nur insuffizient wiedergibt und die trabekuläre Knochenstruktur zusätzliche Informationen zu

der Knochendichte (BMD) liefert. Sie ist ein wichtiger Faktor in der Vorhersage der Knochenstärke in vitro und in der Unterscheidung von Patienten mit und ohne osteoporotischen Wirbel- und proximalen Femurfrakturen [48, 53, 54, 57, 59, 61, 63, 67, 68, 71, 95]. Eine kleine Anzahl an Studien hat ebenfalls gezeigt, dass Strukturparameter aus MR-Bildern signifikant mit solchen korrelieren, die man aus optischen hochauflösenden und mikroskopischen Bildern bekommen hat. Deshalb könnte die MR-Technik für die Voraussage von wahrer trabekulärer Knochenstruktur geeignet sein [34, 70]. Jedoch wurde nach unserem Wissen nur eine Studie ausgeführt, die Strukturparameter mit einem klinischen Scanner und in vivo Bilder erstellten MR-Bildern mit solchen korreliert, die in makromorphologischen Schnitten von ganzen knöchernen Präparaten mit gleicher Schichtdicke bestimmt wurden [96].

Computertomographie (CT) wird ebenfalls für die Strukturanalyse des trabekulären Knochens genutzt und einige Studien zeigen viel versprechende Erfolge [6, 58, 76, 98]. Normal hochauflösende CT mit einer maximalen Ortsauflösung von 0,4 mm zeigt mehr ein Strukturbild als ein Bild der wahren trabekulären Knochenstruktur [59]. Das Multislice-Spiral-CT (MS-CT) ist eine neue Technik, die eine wesentlich höhere räumliche Auflösung hat als eine Standard-CT-Untersuchung und sollte die Darstellung der trabekulären Knochenstruktur verbessern. Diese Technik könnte auch in Bereichen mit hämatopoetischem Knochenmark und mehr zentraleren Bereichen des Skeletts genutzt werden, jedoch ist sie für die Analyse der trabekulären Knochenstruktur noch nicht in Studien eingesetzt worden.

Ziele der Studie:

Ziele dieser Studie waren es (I) die trabekulären Knochenstrukturparameter aus den HR-MR und MS-CT Bildern als geeignet zur Darstellung der wahren Knochenstruktur darzustellen und (II) die aus HR-MR und MS-CT ermittelten Strukturparameter in ihrer Voraussage der trabekulären Knochenstruktur miteinander zu vergleichen.

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 [1]. Da diese Definition nicht berücksichtigt, dass es sich bei der Osteoporose um eine sehr langsam progrediente Stoffwechselerkrankung handelt, in deren Verlauf es zu Stadien mit verminderter Knochenmasse und Knochenstruktur ohne eingetretene Frakturen kommt, wurde der Definition folgende Stadieneinteilung angeführt [33, 94]:

1. altersentsprechende Osteoporose
2. präklinische Osteoporose
3. manifeste Osteoporose mit eingetretenen Frakturen

Weiterhin wird die Osteoporose in eine primäre und in sekundäre Osteoporoseformen unterteilt [84]. Die primäre Osteoporose teilt sich auf in die seltene juvenile Osteoporose und in die Involutionsosteoporose. Riggs und Melton [91] unterscheiden diese Involutionsosteoporose nochmals in eine postmenopausale und eine senile Form. Die sekundäre Osteoporose kann durch verschiedene Ursachen ausgelöst werden, diese sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1:

Wichtige Ursachen von sekundären Osteoporoseformen

Chronische Glukokortikoidbehandlung	Chronische Polyarthrit
Hypogonadismus	Diabetes mellitus
Hyperthyreose	Antikoagulantientherapie
Alkoholismus	Immobilisation
Malabsorption	Organtransplantationen
Lebererkrankungen	

Ein grundlegendes Problem bei der Diagnostik und der Therapie der Osteoporose ist es, dass es in der Regel erst im dritten Stadium der Erkrankung zu einer klinischen Symptomatik kommt. Zur Festlegung der therapeutischen Prozedere ist die Osteoporosediagnostik von zentraler Bedeutung. Untersuchungsmethoden sind erforderlich, um potentiell frakturgefährdete Menschen herauszufiltern. Die Knochendichtebestimmung ist zurzeit die am häufigsten, fast ausschließlich, eingesetzte radiologische Untersuchungsmethode zur Diagnostik der Osteoporose. Entsprechend den WHO-Kriterien wird die Osteoporose durch die Knochendichte bestimmt [37, 52]. Generell werden die individuellen quantitativen, densitometrischen Messergebnisse eines Patienten mit einer alters-, geschlechts- und rassenspezifischen Kontrollgruppe verglichen. Gewöhnlich wird die gemessene Knochenmineraldichte als Z-Wert (Z-Score) und/oder T-Wert (T-Score) angegeben. Der Z-Wert zeigt die individuellen Patientenergebnisse als Abweichung vom altersentsprechenden Mittelwert, dividiert durch die Standardabweichung dieses Mittelwertes. Er repräsentiert somit eher die Abweichung von einem alters- und geschlechtsbezogenen Normalwert ohne Berücksichtigung einer Frakturrisikoschwelle. Der T-Wert bezieht sich auf die Spitzenknochenmasse junger gesunder Erwachsener und wird ähnlich wie der Z-Wert berechnet. Dieser Wert berücksichtigt nicht das Alter des Patienten, sondern geht von einer Frakturrisikoschwelle aus [23, 26, 28, 39, 86].

Weicht der individuelle Knochenmineralgehalt bis zu -1 Standardabweichung (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. Diese Werte gelten aber nur für die DXA des proximalen Femur und der Wirbelsäule.

2.1.1 Pathophysiologie

Der Knochen ist nicht statisch sondern dynamisch. Zwei grundsätzlich unterschiedliche Prozesse beeinflussen das menschliche Skelett durchweg im Leben: gestalten und umgestalten. Während der Kindheit und im jungen Erwachsenenalter wächst das menschliche Skelett und erreicht seine endgültige Größe und Form. Mit dem 25. bis 30. Lebensjahr ist die maximale Knochenmasse erreicht und ein paar Jahre später beginnt der altersentsprechende Knochenverlust. Dieser Knochenverlust ist im Umbaumechanismus begründet, durch den Knochen während des Lebens ständig erneuert wird. Jedoch geht bei jedem Umformungsprozess eine kleine Menge Knochen verloren [74].

Im Knochengewebe werden folgende Zellen gefunden: Osteoblasten, Osteoklasten, „lining cells“ und Osteozyten. Die Osteoklasten sind mehrkernige Zellen, die den Knochenabbau (die Knochenresorption) durchführen. Sie stammen von hämatopoetischen Stammzellen ab, die unter der Einwirkung von bestimmten Zytokinen, Hormonen und Wachstumsfaktoren zu Osteoklasten differenzieren. Die Knochenumbauprozesse („bone remodeling“) werden durch die Osteoklasten initiiert, die in ihren Lakunen kleine Knochenareale lysieren. Durch bisher relativ wenig erforschte Mechanismen kommt es zu einem Umschwung von der Knochenresorption zur Knochenneubildung, nachdem eine bestimmte Menge an Knochengewebe resorbiert wurde. Die Knochenneubildung wird von den Osteoblasten durchgeführt. Die Osteoblasten stammen von den mesenchymalen Stammzellen ab. Der neu gebildete Knochen ist zuerst unmineralisiert (Osteoid) und erhält durch die Einlagerung von Hydroxylapatit seine mechanische Festigkeit [84]. Kommt es in diesem komplexen Wechselspiel zwischen den Zellen, Hormonen, Zytokinen und Wachstumsfaktoren zu einer erhöhten Knochenresorption (high turnover), wie z. B. durch Östrogenmangel, oder zu einer Verringerung der Knochenneubildung (low turnover) wie bei exogener Kortisongabe oder Inaktivität, manifestiert sich die Osteoporose [14, 30, 81].

2.1.2 Pathomorphologie

Die Knochenmasse wird zu 75 % aus der Kortikalis gebildet [81]. Die Osteoporose manifestiert sich jedoch zunächst am spongiösen Knochen, der aus einem Maschenwerk von Trabekeln besteht (Breite ca. 120 μm). Die Mikroarchitektur dieses feinen Strukturgefüges macht die Stabilität des Knochens aus. Beim normalen Umbauprozess treten Resorptionslakunen mit einer Tiefe von 30 - 50 μm auf [77]. Kommt es zu extrem tiefen Lakunen mit einer Tiefe von bis zu 110 μm , können die plattenartig angeordneten Trabekel leicht durchtrennt werden [72, 73]. Dieser Vorgang wird als Perforation bezeichnet [97]. Der Vorgang ist irreversibel, die Osteoblasten sind nicht in der Lage, die Trabekel wieder zu verknüpfen. Dieses führt zum sog. „uncoupling“ [72, 74]. Das Ausmaß der Osteoporose ist von der Perforationsfrequenz abhängig. Verantwortlich für die tiefen zur Perforation führenden Resorptionslakunen sind abnorme Osteoklasten, die auch als „Killerosteoklasten“ bezeichnet werden [15, 16, 17]. Obwohl es zu einem extremen Stabilitätsverlust kommen kann, ist der Verlust an Knochenmasse eher gering. Dieses zeigte sich bei Messungen der Knochenmasse bei Patienten mit Osteoporose im Vergleich zu skelettgesunden Kontrollpersonen [5, 13, 42, 90]. Die Tragfähigkeit des Knochens wird neben der Masse wesentlich von der Mikroarchitektur bestimmt. Durch die Perforation werden plattenartige Strukturelemente in stabartige Trabekel umgewandelt [8, 14, 19, 29, 30, 74, 92, 101]. Trotz minimalem Knochenmasseverlust führt die „Verstabung“ zu einer dramatischen Stabilitätseinbuße. Für die histologische Diagnose der Osteoporose ist daher der Verlust der intertrabekulären Verknüpfung von entscheidender Bedeutung [15, 16, 17].

Ein weiterer Indikator für die Stabilität des Knochengerüsts sind die so genannten Mikrokalusformationen, die ohne Frakturereignis in Arealen mit Spannungsspitzen entstehen. Bei bestimmten Osteoporoseformen treten Mikrokallusformationen derart häufig auf, dass sie in einem hohen Prozentsatz zur Knochenmasse beitragen und die Knochendichtemessungen daher fälschlicherweise zu hoch bewertet werden. Andererseits können die Mikrokallusformationen auch zu einer überschießenden lokal begrenzten Knochenneubildung führen, die neue Knochenbälkchen entstehen lässt [31].

2.1.3 Therapie

Die zur Behandlung der Osteoporose zur Verfügung stehenden Pharmaka werden nach ihrem Wirkmechanismus in drei Gruppen eingeteilt [47, 84]:

1. Substanzen, welche die Knochenresorption hemmen (Kalzium, Östrogene, SERM, Kalzitonin, Bisphosphonate),
2. Substanzen, welche die Knochenformation stimulieren (Fluoride),
3. sonstige Substanzen (Vitamin D, Vitamin D Metabolite, Anabolika).

Kalzium:

Eine niedrige Kalziumaufnahme mit der Nahrung stellt einen gut dokumentierten Risikofaktor für die Osteoporose bzw. für Frakturen dar. Die Kalziumsupplementation kann somit dem Knochendichteverlust vorbeugen.

Östrogen/Gestagen-Hormonersatztherapie:

Das Östrogendefizit stellt einen sehr wichtigen Faktor in der Pathogenese der postmenopausalen Osteoporose dar. Mit Hilfe einer Östrogen/Gestagen-Hormonersatztherapie ist eine effiziente Osteoporoseprophylaxe möglich. Es bestehen jedoch wesentliche Risiken, wie Mammakarzinomrisiko und Thromboembolierisiko. Daher ist eine sorgfältige Risikoabwägung erforderlich.

SERM:

SERM (selective estrogen reseptor modulator) wie z. B. Raloxifen sind Substanzen, die im Bereich des Knochens und der Lipide östrogenartige, im Bereich von Brust und Uterus jedoch östrogenantagonistische Wirkungen entfalten. Sie führen bei postmenopausalen Frauen zu einem Anstieg der Knochendichte und zu einer günstigen Beeinflussung des Lipoprofils [18].

Kalzitonin:

Kalzitonin ist ein natürlich vorkommendes Polypeptid, das die Knochenresorption hemmt. In vielen Studien zeigt sich ein Anstieg der Knochendichte, vor allem bei Patienten mit einem erhöhten Knochenumsatz („high turnover“) [9]. Nach einer Therapiedauer von einem Jahr wird häufig ein Nachlassen der

Wirkung („escape phenomenon“) beobachtet. Wegen seiner analgetischen Wirkung wird Kalzitonin häufig in der Akutbehandlung von osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen eingesetzt.

Bisphosphonate:

Bisphosphonate sind Derivate des Pyrophosphats; sowohl in vitro als auch in vivo konnte nachgewiesen werden, dass Bisphosphonate potente Hemmer der Knochenresorption sind. Sie normalisieren den Knochenumsatz und führen somit zu einer positiven Knochenbilanz [25]. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass z. B. Alendronat bei Osteoporosepatienten das Auftreten von neuen Wirbelkörper-, Radius-, und Schenkelhalsfrakturen signifikant reduziert [3]. Aufgrund dieser Daten haben diese Substanzen einen festen Platz in der Behandlung der Osteoporose.

Fluoride:

Sie wirken über eine Stimulation der Knochenneubildung im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Substanzen. Die Frakturdaten zur Fluoridtherapie sind widersprüchlich und können durch die geringe therapeutische Breite dieser Präparate bedingt sein.

Vitamin D:

Osteoporose ist zwar eigentlich keine Vitamin D - Mangelkrankung, trotzdem ist in bestimmten Situationen die Therapie mit diesem Vitamin sinnvoll. Durch ein Defizit an Vitamin D kann bei älteren Patienten eine Mischform zwischen Osteoporose und Osteomalazie vorliegen.

Vitamin D - Metabolite:

Für die Therapie stehen Calcitriol, die bereits aktivierte Form des Vitamin D, und Alfacalcidol zur Verfügung. Bei Langzeittherapie haben sie eine protektive Wirkung vor Wirbelkörperfrakturen. Jedoch sind engmaschige Blut- und Harnkontrollen erforderlich, um unerwünschte Wirkungen wie Hyperkalziurie oder Hyperkalzämie rechtzeitig zu erkennen.

2.2 Diagnostische Verfahren

2.2.1 Konventionelles Röntgen

In der Osteoporosediagnostik können mit konventionellen Röntgenaufnahmen morphologische Veränderungen des Skeletts dargestellt werden, wie erhöhte Strahlentransparenz, Verdünnung der Kortikalis, Rarefizierung der Trabekelstruktur, Rahmenwirbelbildung in der Wirbelsäule und Sinterungsfrakturen. Eine Quantifizierung der Knochenmasse oder eine Beurteilung der Knochenfestigkeit ist nicht möglich [23]. Ein Nachteil der konventionellen Radiographie ist auch, trotz hoher Ortsauflösung (bis 40 μm), dass sie lediglich ein Summationsbild der Trabekelstruktur des Knochens liefert [52]. Knochensubstanzverluste werden erst ab einem Masseverlust von ungefähr 30 - 50 % sichtbar gemacht, es ist insofern ein relativ unempfindliches Verfahren [38]. Die konventionelle Röntgendiagnostik ist aber weit verbreitet, und sie behält eine große Bedeutung in der Differentialdiagnose der Osteopenien sowie in der Beurteilung der Komplikationen der Osteopenie, den Frakturen [35]. Als es noch keine objektiven Methoden zur Bestimmung des Knochenmineralgehaltes gab, wurden mehrere Indizes zur Bestimmung des Schweregrades der Osteoporose entwickelt.

Eine Methode zur Diagnose der Osteoporose ist der Bikonkavitäts-Index der Wirbelsäule von Barnett und Nordin. Ein Nachteil dieses Indexverfahrens ist, dass lediglich der vom Zentralstrahl getroffene Lendenwirbelkörper benutzt wird. Dieser braucht nicht repräsentativ für den Knochenmineralstatus der gesamten Wirbelsäule zu sein [36]. Für die Verlaufskontrolle ist die Auswertung eines einzelnen Wirbelkörpers ebenso problematisch.

Das Indexverfahren nach Singh zur Diagnose des Schweregrades einer Osteoporose beruht auf einer Erfassung der trabekulären Strukturen des proximalen Femurs. Die Vorstellung war, dass Druck- und Zugtrabekel des proximalen Oberschenkels bei einer Minderung des Knochenmineralgehaltes in charakteristischer Weise verloren gehen [35]. Der Singh-Index findet aufgrund schwerer Reproduzierbarkeit außerhalb einiger Studien keine konsequente Anwendung in der Klinik.

2.2.2 Zwei-Spektren-Röntgenabsortiometrie (DXA)

Zur Bestimmung der Knochendichte werden sog. integrale absorptiometrische Methoden eingesetzt. Im Unterschied zu Schnittbildverfahren wird hier der Knochenmineralgehalt nicht pro Volumen sondern pro Fläche bestimmt. Bei diesem Verfahren wird das zu untersuchende Objekt punktförmig (Pencil- oder single-beam-Technik) abgetastet. Dabei fährt eine Strahlenquelle in festverbundener Anordnung mit einem Detektorsystem über das zu untersuchende Objekt hinweg und misst dabei die Schwächung einer definierten Strahlung. Grundsätzlich trägt jede im Strahlengang gelegene verkalkte Struktur zur Schwächung bei.

Physikalisch kann bei einer Aufnahme mit nur einem Spektrum (SXA: single X-ray absorptiometry) aus dem Schwächungswert nicht auf die Materialzusammensetzung des Objektes geschlossen werden. Zur materialelektiven Quantifizierung sind daher Zwei-Spektren-Untersuchungen (DXA: dual X-ray absorptiometry) notwendig. Durch den Einsatz von 2 unterschiedlichen Energiespektren kann weitgehend selektiv die Schwächung durch den Knochen berechnet werden unabhängig vom umgebenden Weichteilgewebe. Knochenapatit (mit Kalzium als Material mit hoher Ordnungszahl) absorbiert bei niederenergetischer Strahlung deutlich mehr als Weichteilgewebe; bei höheren Energiewerten gleichen sich die Schwächungswerte eher an und sind vorwiegend von der Dichte des Gewebes abhängig. Die Schwächung im Weichteilgewebe weist dagegen nur eine geringe Abhängigkeit von der Energie auf. Es kann also aus der Differenz der Schwächungswerte bei unterschiedlichen Strahlungsenergien auf die Materialzusammensetzung rückgeschlossen werden.

Knochen besteht aus Knochenapatit sowie aus gelbem und rotem Knochenmark. Das gelbe Knochenmark (Fettmark) hat eine geringe Dichte und schwächt daher die Röntgenstrahlung weniger als das rote Knochenmark, welches weichteil- bzw. wasseräquivalente Dichte aufweist. Dieser Fettfehler kann auch mit Hilfe der Zwei-Energie-Messungen reduziert werden [23].

Bei der Knochendichtemessung wird die Lendenwirbelsäule von L1 - L4, der proximale Femur, der gesamte Körper, der Kalkaneus oder der distale Radius [89] untersucht. Bei der Messung können einige Fehler auftreten. Bei sehr starker Lordosierung der Lendenwirbelsäule überlagern sich die entsprechen-

den Wirbelkörperanteile, so dass eine Abgrenzung der einzelnen Wirbelkörper nur sehr schwer möglich ist. Es sollten auch keine Metallteile wie Hosenkнопfe oder Reißverschlüsse in den Untersuchungsbereich gelangen. Eine weitere mögliche Fehlerquelle sind Verkalkungen außerhalb der Wirbelsäule, wie z. B. der Aorta. Auch degenerativ veränderte Wirbelgelenke, Frakturen und Skoliosen führen zu einer deutlichen Erhöhung der Dichtewerte [39].

Die WHO hat 1994 mit Hilfe der Osteodensitometrie die Osteoporosestadien klassifiziert [37], wie schon in Kapitel 2.1 beschrieben. Die Bestimmung der Knochendichte ist ein weit verbreitetes diagnostisches Mittel für die Erhebung des Skelettstatus und ein wichtiger Indikator des künftigen Frakturrisikos eines Patienten [28]. Jedoch gibt es starke Beweise, dass auch die trabekuläre Knochenstruktur einen hohen Stellenwert in der Osteoporosediagnostik hat, besonders im Bezug auf die Knochenstabilität [40, 56, 57, 60, 63, 79].

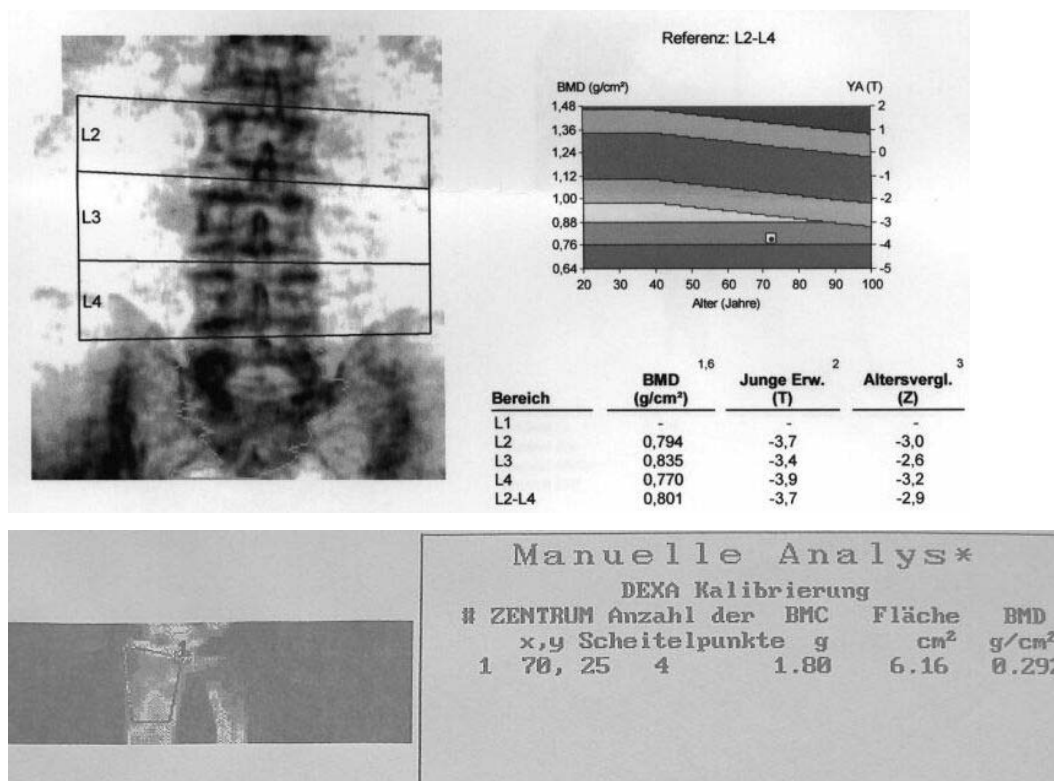


Abbildung 1: Knochendichtemessung der Wirbelsäule und des Radius

2.2.3 Computertomographie

Im Gegensatz zu röntgenologischen Aufnahmetechniken ermöglicht die Computertomographie die Darstellung einer Transversalebene des Körpers, eines so genannten Transversalschnittbildes. Auch hier wird die unterschiedliche Schwächung der Strahlung einer Röntgenröhre durch menschliches Gewebe genutzt. Dazu rotiert eine Röntgenröhre in der Schnittebene, also um die Längsachse des Patienten. Die durch den Patienten durchgetretene Strahlung wird von Detektoren gemessen, die sich gegenüber der Röntgenröhre befinden. Der nächste Schritt war die Entwicklung eines so genannten Spiral-CT, bei dem während kontinuierlicher Rotation und Datenaufnahme der Patient auf seiner Liege gleichförmig durch die CT-Öffnung gefahren wird, so dass der Fokus der Röhre effektiv auf einer Spiralbahn um den Patienten herum liegt [83].

Die hochauflösende Computertomographie hat mit klinischen Geräten eine maximale Ortsauflösung von ca. 400 μm bei einer Schichtdicke von 1 mm. Damit liegt die Ortsauflösung der CT deutlich über der, die zur Darstellung einzelner Trabekel (Größendimension 50 - 200 μm) erforderlich wäre. Mit klinischen Geräten liefert die hochauflösende CT daher lediglich ein Summationsbild der Trabekelstruktur, das deutlich von Partialvolumeneffekten geprägt ist [52, 55]. Derzeit werden so genannte Mikro-CT-Anlagen mit einer Ortsauflösung von 100 - 200 μm entwickelt und in experimentellen Studien getestet [20, 44, 45, 75]. Diese Geräte sind nur im peripheren Extremitätenskelett einsetzbar. Die hochauflösende Computertomographie wurde von mehreren Autoren in experimentellen und klinischen Studien eingesetzt [21]. Es konnte gezeigt werden, dass CT-Bilder des distalen Radius sinnvolle Hilfsmittel bei der Diagnostik der Osteoporose sind [10, 12].

2.2.3.1 Quantitative Computertomographie

Die quantitative Computertomographie (QCT) ist die einzige Methode, die eine direkte Messung der Dichte (in mg Hydroxylapatit/cm³) des trabekulären Knochens erlaubt und dabei drei-dimensional die Knochendichte erfasst. Durch Korrelation der gemessenen Grauwerte in Hounsfield Einheiten (HE) mit einem synchron geröntgten Referenzphantom erhält man über eine Kalibrierungsgerade den Knochenmineralgehalt. Zur diagnostischen Bewertung werden die Absolutwerte in Bezug zu einem alters- und geschlechtskorrigierten Normalkollektiv gestellt [28, 86].

Im klinischen Gebrauch befinden sich analog zu der Absorptimetrie 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 gegenüber dem DE-QCT einen vierfach höheren Fettfehler auf. Doch dieser Nachteil wird durch eine bessere Reproduzierbarkeit und durch eine geringere Strahlendosis relativiert [28, 86].

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. 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 [23, 26, 28].

2.2.3.2 Mehrschicht-CT

Die aktuellen Mehrschicht-Spiral-CT (MS-CT) Systeme erlauben die simultane Akquisition von mehreren Schichten pro Röhrenrotation, es bietet somit einen neuen Zugang zu einer Vielzahl klinischer Anwendungen. Untersuchungsprotokolle können dabei im Hinblick auf maximale Volumenabdeckung, kürzeste Untersuchungsdauer, bestmögliche Ortsauflösung im Volumen oder bestmögliche zeitliche Auflösung optimiert werden. Das bedeutsamste Potential der Mehrschicht-Spiral CT scheint nach ersten Erfahrungen in der Nutzung der erhöhten Volumen-Scann-Geschwindigkeit zur Steigerung der axialen Auflösung für bestmögliche 3D Bildqualität zu liegen. Untersuchungen mit Submillimeter-Kollimierungen sind in adäquater Scann-Zeit und mit ausreichender Dosis erst durch die Mehrschichttechnik möglich [41, 78]. Damit ergeben sich in der klinischen Routine sehr hochwertige Innenohr- und Gelenkaufnahmen und wie in unserer Studie hochauflösende Aufnahmen des distalen Radius mit einer Ortsauflösung von 0,247 x 0,247 mm.

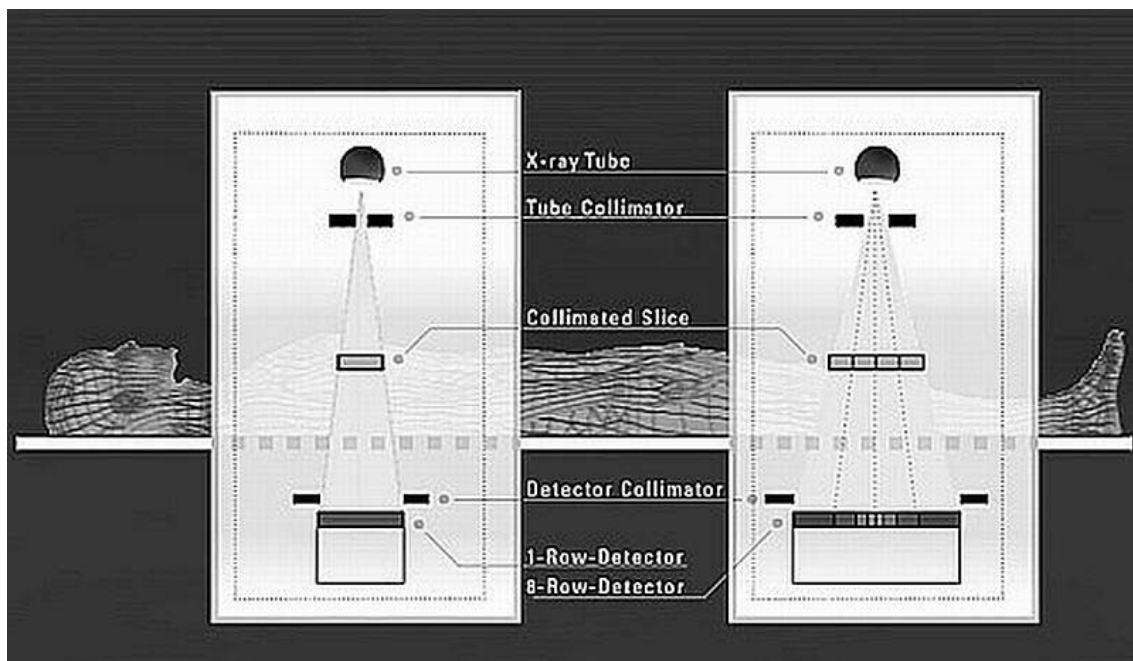


Abbildung 2: Vergleich Einzelschicht-CT mit Mehrschicht-CT

2.2.4 Magnetresonanztomographie

Bei der Magnetresonanztomographie (MRT) wird im Gegensatz zur konventionellen Röntgendiagnostik oder zur Computertomographie keine ionisierende Strahlung verwendet. Es beruht auf dem Verfahren der Magnetresonanz. Von außen wird ein starkes Magnetfeld angelegt. Die Wasserstoffatome richten sich durch einen kurzen Hochfrequenzimpuls aus. Sie führen eine rotierende Bewegung aus, den so genannten Kernspin. Nach Abschalten des Feldes kehren die Protonen unter Aussendung von elektromagnetischen Wellen in ihre Ausgangsverteilung zurück. Durch Überlagerungen eines homogenen magnetischen Hauptfeldes mit einem Gradientenfeld werden Magnetresonanzmessungen ermöglicht, bei denen aus den von der Feldstärke abhängigen Resonanzsignalen zusätzlich auf deren Entstehungsort geschlossen werden kann. Die Signale einer aus verschiedenen Aufnahmepositionen abgetasteten transversalen Körperschicht lassen sich so mit Hilfe eines Rechners zu einem zwei- oder dreidimensionalen Bild der Schicht zusammensetzen [87].

Die hochauflösende Magnetresonanztomographie (HR-MR) mit klinischen Geräten hat im Vergleich zur Computertomographie eine höhere Ortsauflösung bis zu 100 μm in der Ebene und eine Schichtdicke bis zu 250 μm . Diese Auflösungen wurden in vitro in Knochenproben und in vivo für die Phalangen, den distalen Radius und den Kalkaneus gefunden [43, 49, 54, 59, 65, 70, 100]. Diese Technik macht es möglich, den trabekulären Knochen hochauflösend und non-invasiv darzustellen. Ein Nachteil ist jedoch, dass eine Anwendung bisher nur am peripheren Extremitätenskelett möglich ist (Radius, Kalkaneus) und die Untersuchungszeit pro Sequenz in einer Größenordnung von 10 - 20 min liegt [52].

Bei der MR-Bildgebung ist die Darstellung des trabekulären Knochens von der genauen Sequenz abhängig, in welcher die Radiofrequenzimpulse und Magnetfeldgradienten verwendet werden. Weitere wichtige Faktoren sind die spezifischen Zeitintervalle und die Details der Bildgebungssequenz, die ein MR-Bild erzeugt. Es werden zwei verschiedene Klassen von Bildgebungssequenzen, spin-echo basierende und gradienten-echo basierende Sequenzen, verwendet, um Bilder der trabekulären Knochenstruktur zu erhalten. In Spin-

Echo-Sequenzen wird ein 180 Grad Radiofrequenzimpuls verwendet, um ein Echosignal zu bekommen. Dieses Echo wird dann zur Bilderzeugung genutzt. In einer Gradientenechosequenz wird eine Umkehrung des Magnetfeldgradienten zur Echoerzeugung verwendet. Aufgrund der verschiedenen physikalischen Prinzipien, welche Bildkontrast und Darstellung beherrschen, gibt es Unterschiede zwischen 2 Bildern mit gleicher Auflösung aber unterschiedlicher Bildgebungssequenzen. Der Suszeptibilitätsunterschied (die Empfindlichkeit eines Materials magnetisiert zu werden) in beiden Sequenzen zwischen Knochen und Knochenmark hat Auswirkungen auf die Darstellung des trabekulären Knochens [64]. Die Gradienten-Echo-Sequenz ist artefaktanfälliger, sie stellt im Vergleich zur Spin-Echo-Sequenz die Trabekel breiter dar. Andererseits begrenzen ein schlechtes Signal-zu Rausch-Verhältnis und eine sehr lange Untersuchungszeit die klinische Anwendbarkeit der Spin-Echo-Sequenz [52].

Des Weiteren hat die Echozeit einen bedeutsamen Einfluss auf die Darstellung der Trabekeldichte (Tb.Th. siehe Abschnitt 2.2.6), des intertrabekulären Raumes (Tb.Sp.) und der Knochenfraktion (BT/TV). Mit zunehmender Echozeit werden die Trabekel breiter, während der intertrabekuläre Raum kleiner wird. Die Anwendung der kürzest möglichen Echozeit ($TE < 10\text{ms}$) wird daher empfohlen [69]. Im Vergleich zur CT verändern bei der MRT eine Vielzahl von Parametern die Darstellung der trabekulären Struktur, auch gibt es eine ungleich höhere Anzahl an artefaktbedingten Einflüssen. Zur Erzielung einer möglichst vergleichbaren Struktur ist somit eine weitestgehende Standardisierung der Untersuchungstechnik erforderlich [52].

2.2.5 Texturanalyse

Unter der Textur eines Gewebes versteht man die räumliche Verteilung von Grauwerten. Diese Verteilung, wie sie z. B. in Röntgenaufnahmen vorliegt, erlaubt Rückschlüsse auf die Struktur des abgebildeten Gewebes [51]. Um aus dieser Information Strukturparameter berechnen zu können, müssen die verschiedenen Grauintensitäten einer der beiden Kategorien „Knochen“ oder „Knochenmark“ zugeordnet werden. Um eine Unterscheidung zu erreichen, muss ein so genannter Schwellenwert (Threshold) angewendet werden. Im MRT stellt sich das Knochenmark hell dar, während die trabekulären Strukturen eine niedrige Signalintensität aufweisen. Es werden hierbei Bildelemente mit einer Signalintensität, die kleiner ist als der Schwellenwert, als Knochen, alle anderen Bildelemente als Knochenmark interpretiert. Entsprechend dieser Zuordnung der Bildelemente können Binärbilder erstellt werden, in denen Knochen der Wert null und Knochenmark der Wert eins zugeordnet wird [43].

Bei der MRT ist die Festlegung des Schwellenwertes durch das Fehlen eines Kalibrierungsstandards erschwert, auch werden bei der MRT nicht die Dichtewerte, wie bei CT- und Röntgenaufnahmen, sondern Signalintensitäten bestimmt. Um die Messwerte untereinander vergleichen zu können, muss die Schwellenwertermittlung standardisiert werden [51, 65, 69]. In einem Histogramm können die Intensitätswerte einer Zielregion (Region of interest-ROI) dargestellt werden. Es stellt die statistische Häufigkeitsverteilung der auftretenden Intensitätswerte meist als Kurve dar. Mit Hilfe des Histogramms können Schwellenwertalgorithmen definiert werden.

In MR-Aufnahmen sind die Histogramme eingipflig. Dieses erklärt sich aus der Ortsauflösung des MRT's. Bei einer Ortsauflösung von $100 \times 100 \times 300 \mu\text{m}$ im Vergleich zu einem typischen Durchmesser der Trabekel von $100 - 200 \mu\text{m}$ kommt es zu Partialvolumeneffekten. Ein Voxel (dreidimensionaler Pixel) enthält neben einem Trabekel noch Knochenmark, wodurch die Signalintensität dieses Voxels, je nach Volumenanteil von Knochen und Knochenmark, stark variieren und bei der Segmentierung zu einer fehlerhaften Zuordnung führen kann [43].

Bei der konventionellen Radiographie wird eine Ortsauflösung von bis zu $40 \mu\text{m}$

erreicht. Knochen und Knochenmark können wie in den kontaktradiographischen Bildern besser differenziert werden. Hier zeigt das Histogramm einen zweigipfligen Verlauf für die Dichte der Knochen- und Knochenmarkphase [65, 69].

2.2.6 Morphologische Parameter

Auf der mikroskopischen Ebene lässt sich die trabekuläre Knochenstruktur quantitativ mit Hilfe der Histomorphometrie beschreiben. Definiert werden folgende strukturelle Parameter [80, 82] (Abbildung 3):

1. das trabekuläre Knochenvolumen (BV/TV= bone volume/tissue volume):
Anteil des mineralisierten Knochens und Osteoids am gesamten Knochengewebsvolumen in %.
2. die trabekuläre Anzahl (Tb.N.= trabecular number):
Anzahl der Knochentrabekel pro Streckeneinheit in mm^{-1}
3. die trabekuläre Dicke (Tb.Th.= trabecular thickness):
Durchmesser der Knochentrabekel in μm
4. die trabekuläre Separation (Tb.Sp.= trabecular separation):
Abstand der Knochentrabekel voneinander in μm
Dieser letztgenannte strukturelle Index errechnet sich aus dem Kehrwert der trabekulären Anzahl ($1/\text{Tn.N.}$) abzüglich der trabekulären Dicke (Tb.Th.)

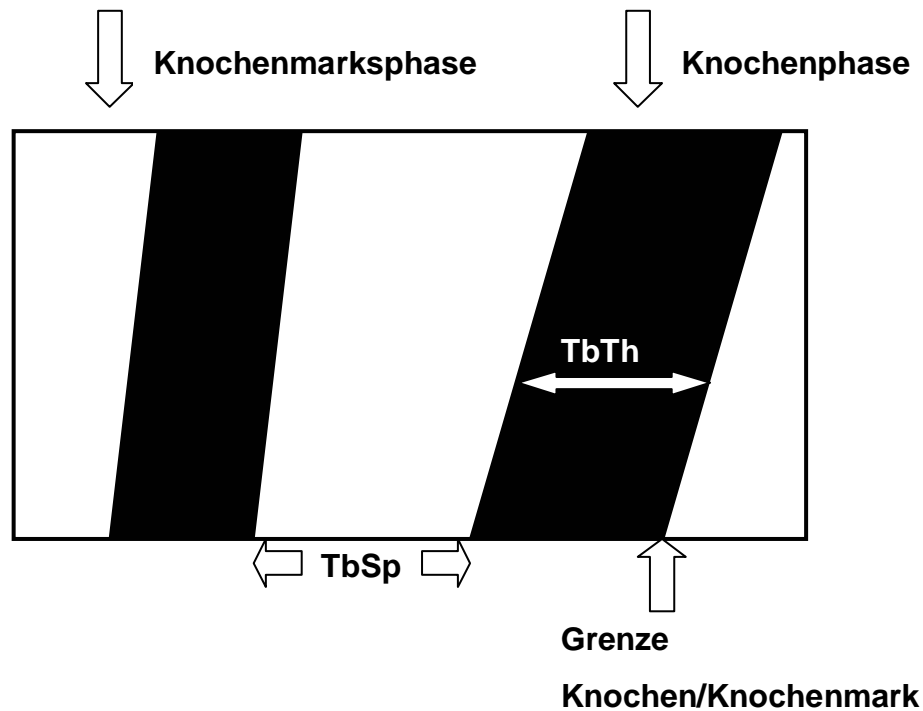


Abbildung 3: Schematische Darstellung der histomorphometrischen Parameter Tb.Sp. und Tb.Th. BV/TV ergibt sich aus Knochenvolumen (schwarz) durch gesamtes Volumen (schwarz und weiß). Tb.N. berechnet sich aus den Knochen-/Knochenmarkgrenzen dividiert durch zwei, dividiert durch das gesamte Volumen. Analog hierzu wurden die morphologischen Texturparameter in den radiologischen Aufnahmen definiert.

Analog zu den histomorphometrischen Parametern wurden für Projektionsradiogramme, HR-CT und MRT-Untersuchungen morphologische Parameter entwickelt. Die morphologischen Parameter, wie sie bei der Texturanalyse bestimmt werden, sind aufgrund von Summation (in den Projektionsradiogrammen) und Partialvolumeneffekten (in CT und MRT-Aufnahmen) nicht identisch mit den histomorphometrischen Parametern (=histologische Untersuchung). Sie sind nur bedingt mit ihnen vergleichbar und können sich auch anders als diese Parameter in Korrelation zu den biomechanisch bestimmten Parametern verhalten [51, 52, 55, 56].

3 Material und Methoden

3.1 Präparate

Distale Radiuspräparate von 39 Spendern mit einem Durchschnittsalter von 76.9 +/- 7.2 Jahren (50 - 86 Jahre) wurden vom Anatomischen Institut der Universität Münster zur Verfügung gestellt. Spender mit einer Vorgeschichte von metastasierenden Knochenkrankheiten und hämatologischen oder metabolischen Knochenkrankheiten wurden ausgeschlossen. Alle Proben wurden serologisch getestet, aus pathologischer Sicht überprüft und geröntgt, um Frakturen und neoplastische Veränderungen auszuschließen. Alle Knochenproben wurden zur Lagerung in Formalin fixiert. Um die gleichen Schichtpositionen in den MR- und CT-Bildern sowie in den Makroschnittproben zu bekommen, wurde am proximalsten Anteil der Gelenkfläche des Radius axial geschnitten. Somit wurde eine Referenzschicht festgelegt, von der MR- und CT-Messungen sowie die makromorphologischen Schnitte beginnen konnten.

3.2 Diagnostische Verfahren

3.2.1 Konventionelles Röntgen

Von allen 39 Radiusknochen wurden mit einem digitalen Röntgengerät (Siemens OPTI 150/30/50C-100) Aufnahmen angefertigt. Der Abstand der Strahlenquelle vom Film betrug standardisiert 100 cm bei einer Einstellung von 52 kV und 7,1 ms. Mit Hilfe der Röntgenbilder konnten osteoplastische, osteolytische Läsionen oder Frakturen ausgeschlossen werden (Abbildung 4). Als Film diente eine ADCC Mdplate (Digitalplatte), die mit Hilfe eines AGFA Scopix LR 5200 ausgedruckt wurde.



Abbildung 4: Darstellung eines Handgelenks mit konventionellem Röntgen

3.2.2 DXA

Zur Untersuchung der Radii wurde das Gerät Lunar DPX-L mit der Software-Version 1.35 benutzt (Abbildung 5). Vor jeder Untersuchung wurde eine Qualitätskontrolle mit Hilfe eines Kalibrierphantoms durchgeführt. Das Gerät arbeitet mit zwei Röhrenspannungen von 76 kVp und einem Röhrenstrom von 750 μ A. Bei der Röntgenquelle handelt es sich um einen Pencilbeam der Firma Spellmann mit einem festen Filter von 40 mm Aluminium (nominal) und 35 mm Aluminium (minimum). Der Filter war fest fixiert. Es wurde eine trapezförmige Region am proximalen Anteil des Radiusknochens gemessen. Die Radiusknochen wurden in einem Kunststoffbehälter mit einer Wasserhöhe von 8 cm untersucht, zur Simulation der Weichteile.



Abbildung 5: DXA-Gerät Lunar DPX-L

3.2.3 MRT

Die Radiuspräparate wurden mit einem 1,5 T MR-Gerät (Vision, Siemens, Erlangen Deutschland), ausgerüstet mit einem 22 mT/m Gradienten und dem Prototyp einer 2-Element „phased array“ Oberflächenspule [50] (Siemens, Erlangen, Deutschland) (Abbildung 7), untersucht. Es wurden axiale HR-MR Schichten mit einer Schichtdicke von 0,3 und 0,9 mm gemessen. Eine 3D-spin echo Sequenz mit einer Echozeit (TE) von 13.0 ms, Repetitionszeit (TR) von 50 ms and 3 Aquisitionen wurde benutzt, diese wurde von Kuehn et al. [43] entwickelt. Es wurde eine Matrix von 320 x 512 mit einem field of view (FOV) von 49 x 78 mm und daraus ergebenden Pixelgröße von 0,153 x 0,152 mm² verwendet. Sechzehn 0.9 mm dicke and sechzig 0.3 mm dicke Schnitte wurden mit einer Akquisitionszeit von 16:20 min und 57:38 min ermittelt. Repräsentative MR Bilder mit einer Schichtdicke von 0,3 und 0,9 mm werden in Abbildung 6 a und b gezeigt.

Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) wurde in allen MR-Bildern mit Hilfe dieser Gleichung berechnet:

$$\text{SNR} = \text{SI}_{\text{Knochenmark}} / \text{SD}_{\text{Hintergrundrauschen}}$$

SI wird als das Signal, und SD als die Standardabweichung bezeichnet. Kreisförmige Zielregionen (regions of interest, ROI`s) wurden im Knochenmark und im Hintergrund plaziert. Das SNR wurde in beiden Schichtdicken (0,3 mm und 0,9 mm) ermittelt.

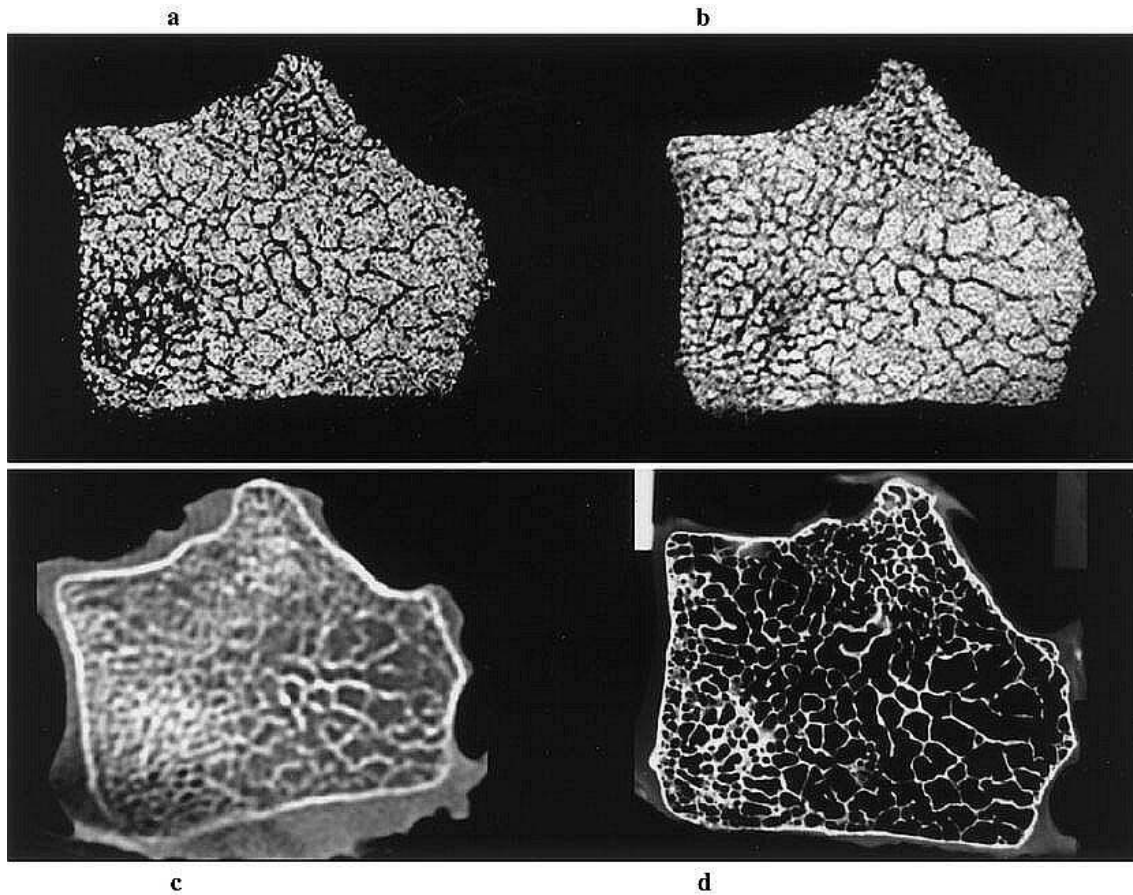


Abbildung 6: Korrespondierende HR-MR Schichten (0,3 mm (a) und 0,9 mm (b)), die MS-CT Schicht (c) sowie die kontaktradiographische Aufnahme (d) der entsprechenden Schicht des Radiusknochens

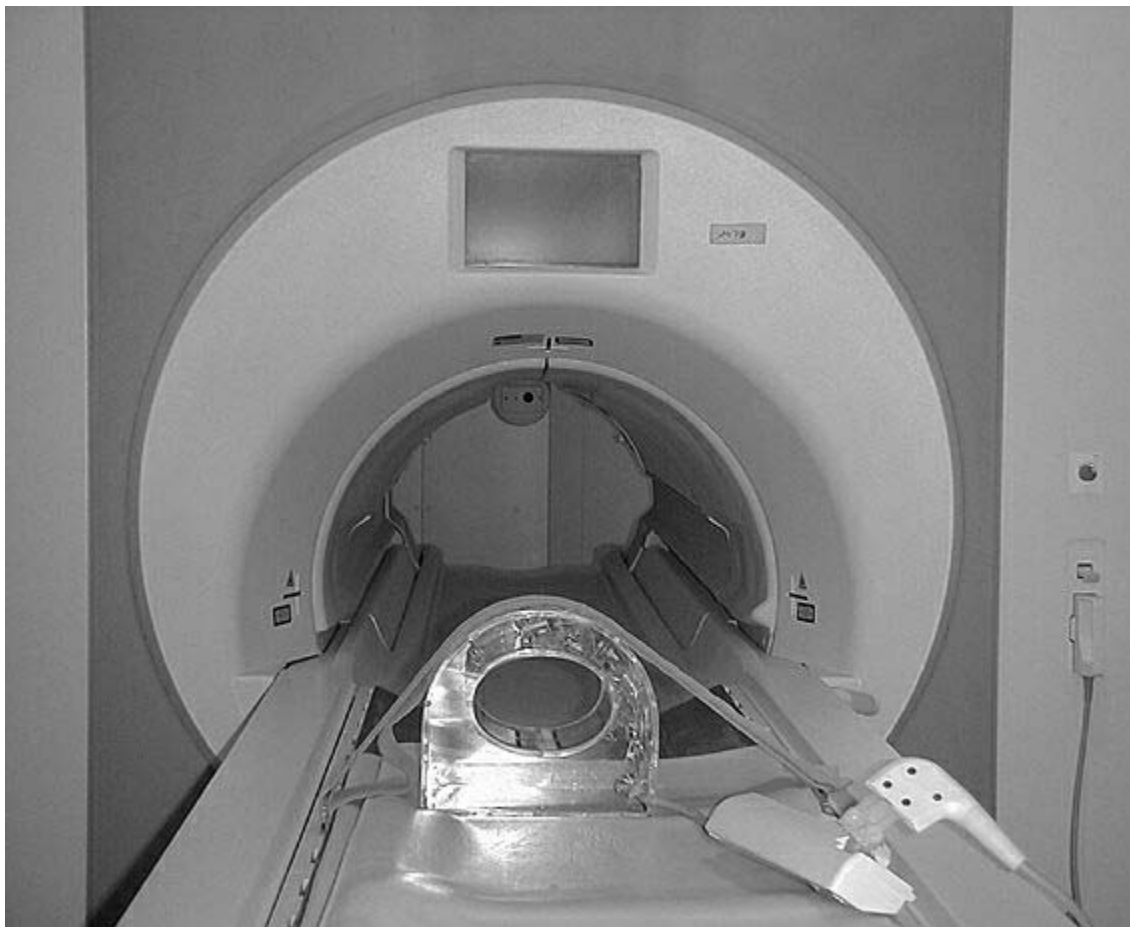


Abbildung 7: 1,5 Tesla HR-MRT mit Handgelenksspule

3.2.4 Multislice-CT

Mit Hilfe eines Multislice-CT Systems (Volume Zoom, Siemens, Erlangen, Germany) wurden axiale CT-Bilder des distalen Radius mit einer Kollimation von 1 mm, einem Tischvorschub von 2 mm und einem Rekonstruktionsindex von 1 mm erstellt. Es wurde ein kV Wert von 140 mit 220 mAs benutzt. Ein ultrahochoflösender Kernel wurde für die Rekonstruktion der Aufnahmen gewählt (inner ear, filter U 80u very sharp). Diese Parameter wurden im Bezug zur Darstellung der Trabekelstruktur optimiert und es resultierte eine Ortsauflösung von 0,247 x 0,247 mm. Abbildung 8 und Abbildung 6 c zeigen repräsentative CT-Bilder.

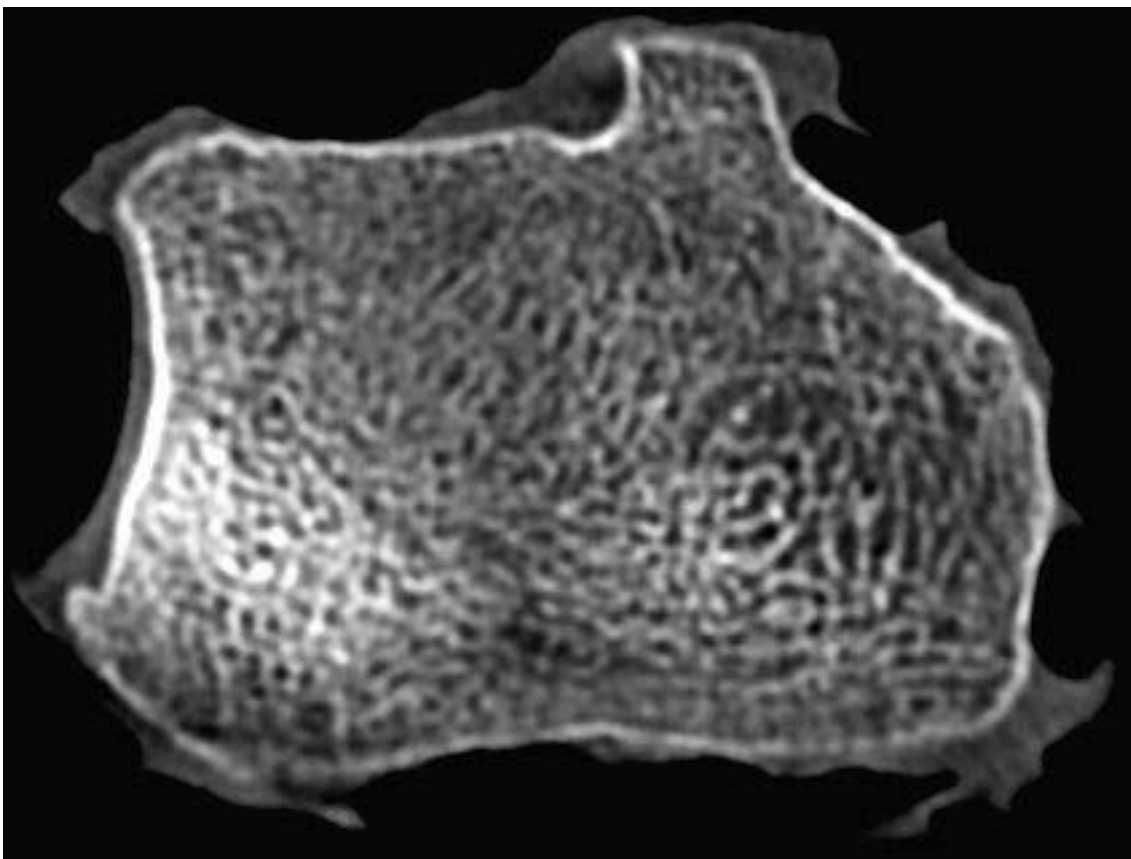


Abbildung 8: MS-CT Bild eines Radiusknochens (Schichtdicke 1 mm)

3.2.5 Makroskopische Schnitte und direkt vergrößerndes Röntgen (DIMA)

Die 39 Radiusproben wurden in einer Diamantensäge (Exact 300CP, Norderstedt, Deutschland) mit einem speziellen Halter befestigt und genauso ausgerichtet, wie in den MR und CT Bildern. Von der proximalsten Stelle der Gelenklinie des distalen Radius aus wurden 10 0,9 - 1 mm dicke Schichten geschnitten. Diese Schnitte entsprechen den axialen Schichten im MR und CT.

Alle Schichten wurden dann mit Hilfe einer mikrofokalen direkt vergrößernden in vitro Röntgenröhre (DIMA-Soft, Feinfocus, Garbsen, Germany) mit 3-facher Vergrößerung geröntgt. Verwendet wurde eine Spannung von 25 KV und eine Belichtungszeit von 18 s. Die verwendeten Kontaktröntgenfilme (Kodak X-OMAT MA, Rochester, NY, USA) hatten eine Ortsauflösung von mehr als 50 Zeilenpaare/mm, welches insgesamt einer Ortsauflösung von mindestens 5 µm entsprach. Von diesen 10 Röntgenbildern pro Probe wurden 3 ohne Artefakte ausgewählt, die auch am Besten mit den MR- und CT-Bildern übereinstimmten. Man kam somit auf insgesamt 117 Probenschnitte; Abbildung 6 d zeigt ein typisches Kontaktröntgenbild. Die erstellten Röntgenbilder wurden mit einer Pixelgröße von 50 µm digitalisiert (Lumiscan LS 85, Lumisys, Sunnyvale, CA, USA); wegen der 3-fachen Vergrößerung wurde eine Auflösung bzw. Pixelgröße von 16,7 µm erreicht.

3.3 Datenauswertung

3.3.1 Texturanalyse

In den 117 korrespondierenden Makro- MR und CT Schnitten wurden Strukturparameter analog zur Knochen-Histomorphometrie in 3 identischen Zielregionen (ROI's) bestimmt. Benutzt wurden kreisförmige ROI's mit einer variierenden Größe von 1 bis 2 cm. Alle diese ROI's wurden in Regionen ohne Luft in den MR- und CT-Bildern und ohne Schnittartefakte in den Probenschnitten platziert. Insgesamt wurden 341 korrespondierende ROI's in den Kontaktröntgenbildern, den 2 MR Sequenzen und den CT Bildern analysiert. Nach der Binärisierung der Bilder wurden in den ROI's Messungen der Knochenstruktur durchgeführt. Alle Analysen wurden auf SUN/SPARC Workstations (Sun Microsystems, Mountain View, CA, USA) mit einer Software ausgeführt, die ein IDL Interface (Interactive Display Language, Research Systems, Inc., CO, USA) benutzt.

Um die binarisierten Bilder für eine Strukturanalyse benutzen zu können, wurden für die MR-Bilder 2 histogrammbasierte Schwellenwert- (Threshold) Techniken genutzt.

Schwellenwert 1 (Threshold 1) wurde mittels eines Dual Threshold Algorithmus ermittelt, der von Majumdar et al. [65, 70] beschrieben wurde. Dieser basiert auf der Definition eines Knochenmarksbereiches und eines kortikalen Knochenbereiches, der durch ROI's definiert wird, die im fettigen Knochenmark und im kortikalen Knochen der MR-Bilder platziert werden. 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, wie dem dicken kortikalen Rand 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 Gleichung bestimmen:

$$I_T = f I_b + (1 - f) I_L.$$

Die berechnete Flächenfraktion f diente zur Schwellenwertbestimmung, mit der eine Knochen- und eine Knochenmarksphase ermittelt wurde.

Threshold 2 (THR 2) basiert auf der Definition der Knochenphase, die durch drei in der Kortikalis platzierte ROI's 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 mittig zwischen der Knochen- und der Knochenmarksphase platziert. (Abbildung 9 a - b).

In den CT-Bildern wurde ein globaler Threshold-Algorithmus benutzt. In allen CT Bildern wurde ein fester Threshold ausgesucht, der durch Kalibrierung mit der Dichte eines soliden Cann-Genant Hydroxyapatit Phantoms (Image Analysis Inc., Columbia, KY, USA) bestimmt wurde, auf welchem die Proben untersucht wurden. Der Threshold entsprach einem Kompromiss zwischen dem Verlieren von zu vielen dünnen Trabekeln in Arealen mit rarefzierter Trabekelstruktur (Threshold zu hoch) und der Vermeidung komplett weißer Areale, wo die Trabekelstruktur sehr dicht war (Threshold zu niedrig) (Abbildung 9 c).

In den kontaktradiographischen Bildern zeigt das Histogramm 2 Spitzen, eine für Knochen und eine für den intertrabekulären Raum. Als Schwellenwert (Threshold) wurde der minimale Wert zwischen den beiden Gipfeln festgelegt (Abbildung 9 d).

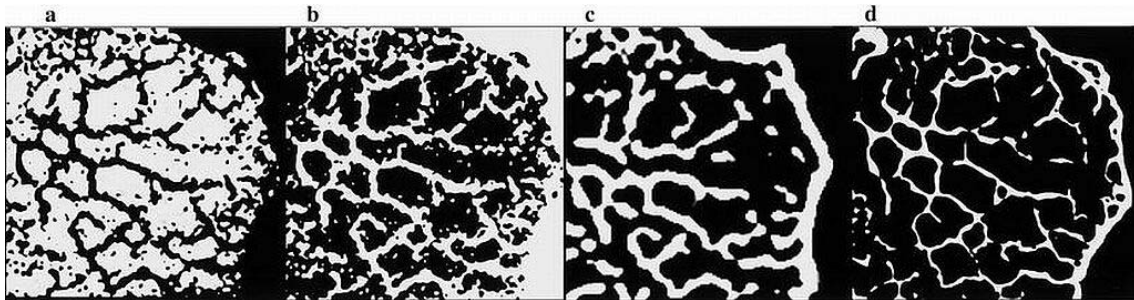


Abbildung 9: Korrespondierende binarisierte Abschnitte des distalen Radius. Eine binarisierte 0,9 mm MR-Region unter Benutzung von Threshold 2 (a, b), ein MS-CT-Bild (c) und ein Kontaktradiogramm (d). In (b) wurden die Graustufen invertiert, um die Vergleichbarkeit mit dem Kontaktradiogramm (d) und dem MS-CT (c) zu verbessern. Deutlich werden die Unterschiede in der Darstellung des Trabekelskeletts aufgrund der verschiedenen räumlichen Auflösung. Die Struktur in der binarisierten MS-CT Region erscheint gröber, da eine Anzahl von dünneren Trabekeln verloren gegangen ist. Wegen der höheren räumlichen Auflösung der MR-Bilder zeigen sich mehr Trabekel, aber die Darstellung der wahren Trabekelstruktur ist auch hier noch wegen des deutlichen Bildrauschens begrenzt.

3.3.2 Morphologische Parameter

In den unterschiedlich binarisierten Zielregionen (ROI's) wurden die morphologischen Parameter trabekuläres Knochenvolumen (BV/TV), trabekuläre Dicke (Tb.Th.), trabekuläre Separation (Tb.Sp) und trabekuläre Anzahl (Tb.N.) bestimmt. Diese Parameter entsprechen den standardisierten Knochenhistomorphometrie-Parametern [80, 82] nach dem ASBMR Histomorphometrie Nomenklatur Komitee und wurden von Majumdar et al. [65] in einigen Studien verwendet. Da die histomorphometrische Analyse bei viel höheren Ortsauflösungen (Voxel Größe ca. 5 μm) durchgeführt wird, werden die aus MR- und CT-Bildern ermittelten Parameter als die apparenten Strukturparameter bezeichnet. Die Anzahl der hellen Pixel, die der Knochenphase entspricht, 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 Θ erfassen, wird bestimmt. Der Winkel Θ reicht von 0 - 360 in 10 Grad Inkrementen. Die Anzahl der Grenzlinien wird aufsummiert und der Mittelwert als P_L definiert. Der mittlere Wert der Breite der hellen Pixel, TT (TT = Tb.Th.), wird wie folgt berechnet [51]:

$$TT = P_P / (P_L / 2) = 2 * (P_P / P_L).$$

As den Parametern Tb.Th. (= TT) und PP berechnen sich die morphologischen Parameter:

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

3.3.3 Datenanalyse

Für die MR und CT-Bilder sowie für die Kontaktröntgenbilder wurden Mittel und Standardabweichungen der Strukturmessungen berechnet. Die Signifikanz der Unterschiede zwischen den individuellen Bildertechniken wurde mit Hilfe eines t-Testes und einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ berechnet. Beziehungen zwischen den morphometrischen Parametern in den MR- und CT-Bildern sowie den Kontaktröntgenbildern wurden mit Hilfe eines linearen Regressionsmodells und einem zweiseitigen t-test [2] überprüft. Bei der statistischen Auswertung kam das Computerprogramm Statview 4.1 (Abacus, Berkeley, CA, USA) und die Software JMP (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) zur Anwendung.

Die durchgeführten Vorgänge wurden in Kooperation mit dem Institut für Biomathematik der Universität Münster durchgeführt.

4 Ergebnisse

Tabelle 2 zeigt die absoluten Durchschnittswerte und Standardabweichungen für die individuellen Strukturmessungen in den Kontaktröntgenbildern sowie MR- und CT-Bildern. Beim Vergleich der gleichen Strukturmaßeinheiten zeigen die MR- und CT-Bilder die höchsten Werte für Tb.Th und Tb.Sp, die Kontaktröntgenbilder die höchsten Werte für Tb.N. Dieses erklärt sich aus der höheren räumlichen Auflösung dieser Bilder, den reduzierten Partialvolumeneffekten und einer detailgetreueren Darstellung der trabekulären Knochenstruktur mittels Kontaktradiographie.

Die absoluten Werte der trabekulären MR-Parameter befanden sich zwischen den Werten aus den CT- und Kontaktadiogrammen, was sich auch aufgrund der räumlichen Auflösung erklären lässt. Die Ortsauflösung liegt zwischen der von CT und Kontaktröntgenbildern. In den MS-CT Bildern war BV/TV in der gleichen Dimension verglichen mit den entsprechenden Werten in den MR- und Kontaktröntgenbildern, während Tb.Th und Tb.Sp wesentlich höher und Tb.N niedriger waren. Bei Ansicht der binarisierten Bilder (Abbildung 9) ist dies gut zu verstehen, weil im Vergleich zu den anderen Bildern weniger, aber dickere Trabekel in den CT-Bildern dargestellt werden. Deswegen hat der trabekuläre Knochenaufbau im MS-CT eine viel gröbere Struktur als in den MR- und Kontaktröntgenbildern.

Die absoluten Werte in den MR-Bildern zeigten deutliche Änderungen abhängig von der Threshold-Technik, Tb.Th and Tb.N waren höher bei Verwendung von Threshold 1 als Threshold 2, während Tb.Sp niedriger mit Threshold 1 war. Bei Reduktion der Schichtdicke von 0,3 zu 0,9 mm erhöhte sich Tb.N während BV/TV und Tb.Th völlig konstant blieben. Auf der anderen Seite nahm Tb.Sp bei dünnerer Schichtdicke ab. Das durchschnittliche Signal-zu-Rausch-Verhältnis für die 0,9 mm Schnitte war 18,2, für die 0,3 mm Schnitte 9,3. Trotz wesentlich längerer Aquisitionszeit war das Signal-zu-Rausch-Verhältnis in den 0,3 mm Schnitten immer noch niedriger, aber ausreichend für die Analyse des trabekulären Knochens [7].

Ergebnisse

Tabelle 2:

Strukturparameter	Makroschnitte	CT-Bilder	0,9 mm MR-Bilder Thr. 1	0,9 mm MR-Bilder Thr. 2	0,3 mm MR-Bilder Thr. 1	0,3 mm MR-Bilder Thr. 2
BV/TV	0,31 ± 0,13	0,38 ± 0,21	0,46 ± 0,11	0,25 ± 0,11	0,47 ± 0,08	0,29 ± 0,09
Tb.Sp (in mm)	0,23 ± 0,087	1,923 ± 1,524	0,29 ± 0,10	0,63 ± 0,32	0,24 ± 0,05	0,45 ± 0,17
Tb. Th (in mm)	0,093 ± 0,032	0,94 ± 0,50	0,24 ± 0,06	0,17 ± 0,03	0,22 ± 0,04	0,17 ± 0,03
Tb. N (in mm⁻¹)	3,20 ± 0,66	0,38 ± 0,127	1,89 ± 0,22	1,38 ± 0,41	2,17 ± 0,16	1,69 ± 0,36

Durchschnittswerte und Standardabweichungen für die einzelnen morphologischen Parameter, berechnet für die Kontaktradiogramme (Makroschnitte) sowie für die MS-CT, und die 0,3 und 0,9 mm dicken HR-MR Schnitte

4.1 Korrelationen

4.1.1 HR- MR versus Kontaktradiogramm

Wie in Tabelle 3 gezeigt, wurden signifikante Korrelationen zwischen den in den MR-Aufnahmen und den Kontaktradiogramm ermittelten Strukturparametern gefunden. R-Werte bis zu 0,75 wurden erreicht ($p < 0,01$). Die höchsten Korrelationen wurden für BV/TV und Tb.Sp ermittelt. Im Durchschnitt waren die Korrelationen zwischen den 0,9 mm Schichten und den Kontaktradiogrammen höher als bei den 0,3 mm MR-Schichten. Abbildung 10 und 11 zeigen die Diagramme für BV/TV und Tb.N. Die signifikanteren Korrelationen für die 0,9 mm Schichten werden hiermit verdeutlicht. Abgesehen von Tb.Th zeigt der Threshold 2 höhere Korrelationen für die mit MR und Kontaktradiogramm ermittelten Strukturparameter als Threshold 1. Somit ist ein Threshold, der eine kleinere Teilfläche des trabekulären Knochens umfasst, möglicherweise besser geeignet, die wahre trabekuläre Knochenstruktur wiederzugeben.

Tabelle 3:

Makroschnitte versus MS-CT und HR-MR Bilder				
Parameter	CT Bilder	Schichtdicke	MR-Threshold 1	MR-Threshold 2
BV/TV	0,70*	0,3 mm	0,65*	0,64*
		0,9 mm	0,67*	0,75*
Tb.N	0,53*	0,3 mm	0,13	0,46*
		0,9 mm	0,38	0,63*
Tb.Sp	0,54*	0,3 mm	0,49*	0,52*
		0,9 mm	0,59*	0,69*
Tb.Th	0,58*	0,3 mm	0,64*	0,57*
		0,9 mm	0,66*	0,61*

* p-Wert < 0,1

Korrelationskoeffizienten der trabekulären Knochenstrukturparameter bestimmen in den Makroschnitten gegen die in den MS-CT und den HR-MR (0,9 und 0,3 mm Schichtdicke, 2 Threshold-Techniken) Bildern bestimmten korrespondierten Parametern

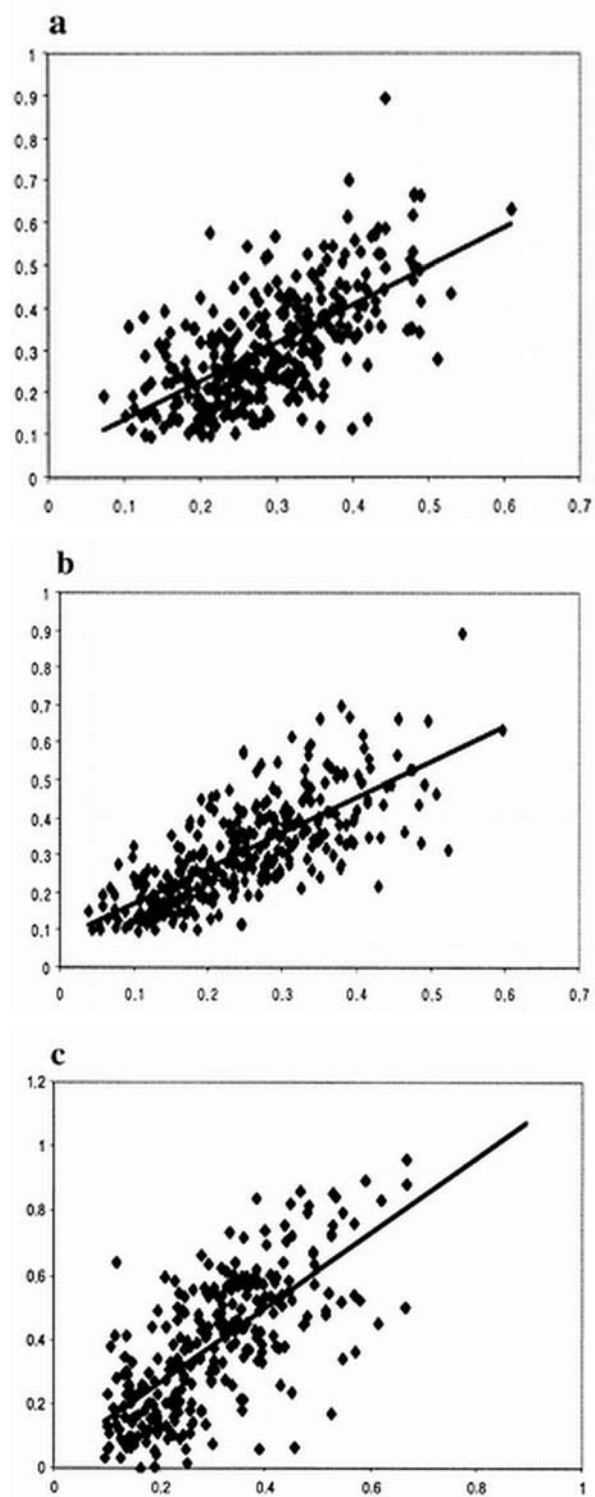


Abbildung 10: BV/TV in den Kontaktradiogrammen aufgetragen gegen den gleichen Strukturparameter in den 0,3 (a) und 0,9 (b) MR-Schnitten (Treshold 2) sowie in den CT-Schnitten (c) für 341 ROI's.

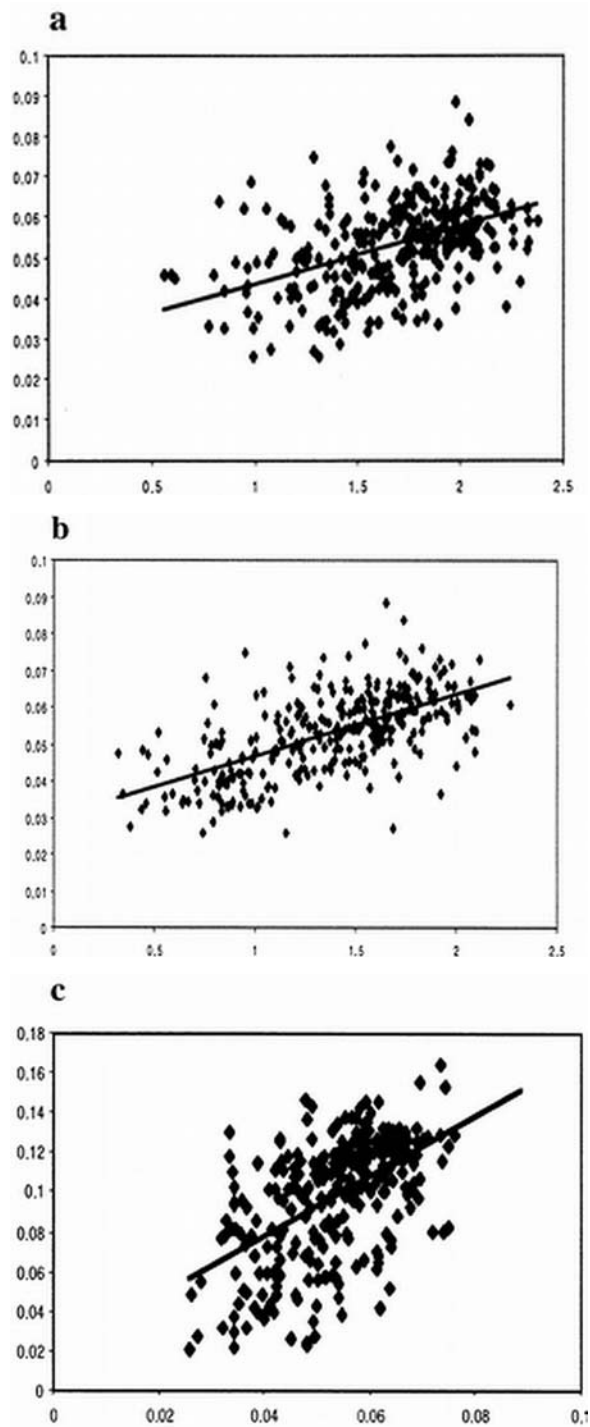


Abbildung 11: TB.N. in den Kontaktradiogrammen aufgetragen gegen den gleichen Strukturparameter in den 0,3 (a) und 0,9 (b) MR-Schnitten (Treshold 2) sowie in den CT-Schnitten (c) für 341 ROI's.

4.1.2 MS-CT versus Kontaktradiogramm

Auch die Strukturparameter in den MS-CT-Bildern zeigten signifikante Korrelationen mit den in den Kontaktradiogrammen bestimmten Parametern (Tabelle 3). Die höchsten Korrelationen wurden für BV/TV gefunden, während alle anderen Korrelationen wesentlich niedriger lagen. Die niedrigeren Korrelationen der trabekulären Strukturparameter können durch die gröbere Trabekelstruktur erklärt werden, verglichen mit der in den Kontaktradiogrammen und HR-MR-Aufnahmen dargestellten Struktur, wie in Abbildung 6 gezeigt. Im Durchschnitt waren die Korrelationen zwischen Strukturparametern von Kontaktradiogrammen und HR-MR höher als solche von Kontaktradiogrammen und MS-CT Bildern. Dieses spiegelt sich auch in den binarisierten Bildern wieder, die im Vergleich zu den MS-CT Bildern (Abbildung 9) eine detaillierte Trabekelstruktur in den HR-MR Bildern zeigen, und in den Diagrammen für BV/TV and Tb.N (Abbildung 10 und 11), die eine höhere Korrelation für die Werte aus den 0,9 mm MR-Schichten als aus den MS-CT-Bildern demonstrieren.

4.1.3 HR-MR versus MS-CT

Die Strukturparameter von den MS-CT und HR-MR Bildern zeigten ebenfalls signifikante Korrelationen (Tabelle 4). Die höchsten Korrelationen wurden für BV/TV and Tb.Th ermittelt, während Korrelationen für Tb.N und Tb.Sp wesentlich niedriger und nur signifikant für Threshold 2 waren. Bei Ansicht der binarisierten Bilder sind diese Ergebnisse zu verstehen, da die trabekuläre Knochenstruktur, dargestellt durch CT und MR, sehr unterschiedlich erscheint (Abbildung 9). Interessant ist, dass die Korrelationen für Strukturmessungen aus Kontaktradiogrammen gegen CT- und MR-Bilder höher waren als Strukturmessungen zwischen CT und MR-Bildern. Diese Ergebnisse zeigen, dass CT und MR die trabekuläre Knochenstruktur auf verschiedene Weise darstellen, beide können die wahre trabekuläre Morphologie nur bis zu einem gewissen Grad voraussagen.

Tabelle 4:

Parameter	MS-CT versus HR-MR	
	CT versus MR Threshold 1	CT versus MR Threshold 2
BV/TV	0,56*	0,72*
Tb.N	0,12	0,47*
Tb.Sp	0,29	0,49*
Tb.Th	0,63*	0,57*

*p<0.01

Korrelationskoeffizient (r) zwischen den Strukturparametern, bestimmt aus den MS-CT (1 mm Schichtdicke) und den HR-MR Bilder mit 0,9 mm Schichtdicke

5 Diskussion

Das Ergebnis dieser Studie zeigt, dass Messungen der wahren trabekulären Knochenstruktur im gewissen Grad von HR-MR und MS-CT Bildern des distalen Radius abgeleitet werden können. Insgesamt erscheint die HR-MR besser geeignet, die Struktur vorherzusagen, jedoch ist diese Technik anfälliger bei der Bildnachverarbeitung. Abbildung 6 (S. 25) und 9 (S. 31) veranschaulichen diese Ergebnisse bildlich, während Tabelle 3 die Ergebnisse quantitativ darstellt.

Nur wenige Studien validieren Strukturmessungen aus HR-MR-Bildern mit der wahren trabekulären Knochenstruktur [34, 70, 96]. Unseres Wissens nach hat bis jetzt keine Studie die Knochenstrukturmessungen mittels MS-CT-Bildern validiert.

5.1 Hochauflösende MRT (HR-MRT)

Eine der ersten Studien, welche MR Strukturmessungen validierte, wurde von Hipp et al. [34] durchgeführt. Sie fanden sehr signifikante Korrelationen zwischen der wahren histomorphometrischen Struktur und der MR-tomographisch dargestellten Struktur. Diese Forscher benutzten jedoch ein Hochfeldgerät mit 8,6 T, das nur für kleine Proben geeignet ist. Damit erreichten sie eine isotropische Voxelgröße von $92 \mu\text{m}^3$. Mit dieser räumlichen Auflösung ist es möglich, einzelne Trabekel darzustellen mit einem ungefähren Durchmesser von ca. 100 - 200 μm .

Bei Benutzung von klinischen Hochfeld MR Scannern (1,5 T) ist eine solche räumliche Auflösung in einer akzeptablen Aquisitionszeit nicht erreichbar. Für in vivo Studien liegt die minimale Schichtdicke zwischen 0,5 und 1 mm und die minimale räumliche Auflösung in Ebene bei 150 bis 200 μm . Mit dieser Auflösung ist die Darstellung der einzelnen Trabekel Partialvolumeneffekten unterworfen. So können die relativ niedrigen jedoch signifikanten Korrelationskoeffizienten zwischen trabekulären Strukturwerten aus HR-MR Bildern und Kontaktradiogrammen erklärt werden. Vergleichbare Ergebnisse wurden gefunden bei Korrelationen von Strukturparametern aus Kalkaneusschnitten und den entsprechenden HR-MR-Bildern, bei Verwendung einer ähnlichen räumlichen Auflösung wie in dieser Studie [96].

Die höchste Korrelation wurde für BV/TV gefunden, welcher das trabekuläre Knochenvolumen bestimmt. Dieser Strukturwert zeigt sich auch in anderen Studien als Bester bei Fokussierung auf die Vorhersage der wahren trabekulären Knochenstruktur [34, 70] und der biomechanischen Stabilität der Knochenproben [59]. Dieser Wert beschreibt jedoch nur den Knochenanteil und ist nicht wirklich ein Strukturmaß, sondern mehr ein Volumenmaß. Bei den Maßeinheiten, die die trabekuläre Morphologie beschreiben, zeigen Tb.Sp und Tb.Th. die besten Ergebnisse ($r=0.5-0.7$) und Tb.N die Schlechtesten ($r=0.1-0.6$). Diese entspricht auch den von Hipp et al. [34] veröffentlichten Daten. In den Kalkaneusproben fanden Vieth et al. [96] die höchsten Korrelationen für Tb.Th. während Tb.Sp und Tb.N wesentlich schlechter waren.

5.2 Multislice CT (MS-CT)

Die Korrelationen zwischen den Strukturmaßeinheiten aus den MS-CT-Bildern und aus den Kontaktradiogrammen waren vergleichbar zu denen aus den HR-MR-Bildern. Im Durchschnitt jedoch waren Korrelationen für die MR Bilder höher. Wie in den HR-MR-Bildern wurden die besten Ergebnisse für BV/TV erreicht, während sie schlechter waren für die Parameter, die die trabekuläre Morphologie beschreiben. Bei Ansicht der Abbildung 6 (S. 25) und Abbildung 9 (S. 31) werden diese Ergebnisse einfach verstanden. Die trabekuläre Knochenstruktur in den MS-CT-Bildern erscheint relativ grob, obwohl Parameter gewählt wurden, die für eine räumliche Auflösung sorgen, vergleichbar mit der von HR-MR-Bildern. Der Hersteller des MS-CT Systems gibt eine maximale Hochkontrastauflösung von 0,21 mm (2 % MTF) bei Benutzung einer 1 mm Schichtdicke, 150 mA, 0,75 s und 120 kVp. Mit den in dieser Studie verwendeten Parametern errechneten wir eine räumliche Auflösung von 0,247 mm. Eine Schichtdicke von 1 mm wurde angewendet, da die Probeschnitte eine entsprechende Schichtdicke hatten, jedoch kann die Kollimation beim MS-CT noch bis auf 0,5 mm reduziert werden. So erscheint eine isotropische Bildgebung erreichbar. Studien, die den Effekt der Schichtdicke im MS-CT bei der Voraussage der Knochenstruktur, biomechanischen Stabilität *in vitro* und in der Differenzierung von Patienten mit und ohne osteoporotischen Frakturen analysieren, müssen jetzt durchgeführt werden.

Klinische Standard-CT-Geräte haben eine maximale Ortsauflösung von ungefähr 0,4 mm. Jedoch bei Benutzung bestimmter peripherer quantitativer CT-Geräte (pQCT) könnten Ortsauflösungen von bis zu 0,168 mm *in vivo* im distalen Radius erreicht werden [44]. Laib et al [44] korrelierte Strukturmessungen aus pQCT und Micro-CT Bildern (Ortsauflösung: 28 μm isotropisch). Diese Forschergruppe benutzte das Micro-CT als Referenz und untersuchte 15 Knochenproben *in vitro*. Sie fanden ein $r^2=0,81 - 0,96$ für morphologische Knochenstrukturparameter, wie trabekuläre Anzahl (Tb.N.), Dicke (Tb.Th.) und Separation (Tb.Sp.), welche wesentlich höher waren als in unserer Studie.

5.3 Bildbearbeitung und Strukturparameter

Die Strukturmessungen in den MR-Bildern wurden wesentlich von der Bildverarbeitung und der Schichtdicke beeinflusst. Wie in einer früheren Studie war die Threshold-Technik, Voraussetzung für binarisierte Bilder, eine große Herausforderung bei der Beurteilung der trabekulären Knochenstruktur [96]. Während das Thresholding von CT-Bildern relativ einfach ist und mit Hilfe eines Kalibrierungs-Phantoms (globale Thresholding Algorithmen) durchgeführt werden kann, ist der Vorgang in MR-Bildern komplexer. Bisher werden Histogramm basierende Algorithmen zwar genutzt [70], aber bis jetzt hat sich kein standardisiertes Verfahren etabliert. Eine Alternative zu Thresholding-Techniken könnte die Nutzung eines auf Graustufen basierenden Texturanalyseverfahrens sein, von denen einige beschrieben werden [58, 88, 102]. Bildverarbeitung ist hier jedoch komplexer, und die Computerleistung muss höher sein. Bis jetzt wurden aber noch keine überlegenen Messverfahren vorgestellt.

Andere Forschergruppen nutzten Autokorrelationsalgorithmen, um die Knochenstruktur zu beurteilen: Wehrli et al. [100] analysierte hochauflösende MR-Bilder (Voxelgröße: $137 \times 137 \times 500 \mu\text{m}^3$) des distalen Radius von 20 postmenopausalen Frauen (12 gesund und 8 mit Osteoporose, basierend auf Wirbelsäulenveränderungen). Es wurden die Strukturparameter BVF (Bone volume fraction), „tubularity“, „transverse contiguity“, Z_{\min} und XY_{\min} angewendet. Der Letzte wurde mit Hilfe von Autokorrelationen abgeleitet. In dieser Studie sagte eine simple Funktion, mit Beteiligung von „tubularity“ und „longitudinal spacing“, die Wirbelkörperdeformität in diesen Patienten am Besten voraus, zur Unterscheidung von Patienten mit und ohne osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen.

Rotter et al. beschrieb auch eine Autokorrelationstechnik zum Analysieren der Knochenstruktur in hochauflösenden MR Bildern des Kalcanus [93] und konnte osteoporotische von nicht-osteoporotischen Individuen mit dieser Technik unterscheiden. Die Applikation von 3D-Analysetechniken sollte außerdem die Knochenstrukturanalyse optimieren.

Einige Forscher haben diese Technik in in vitro Studien verwendet. Gomberg

et al. und Majumdar et al. fanden hohe Korrelationskoeffizienten zwischen 3D-Strukturmessungen aus HR-MR-Bildern und Messungen der biomechanischen Stabilität [27, 66]. In dieser Studie erzielten die Strukturparameter, die aus den 0,9 mm HR-MR Schnitten ermittelt wurden, wesentlich bessere Ergebnisse als die aus den 0,3 mm Schnitten. Diese schlechteren Ergebnisse bei den dünneren Schichten könnten 2 Erklärungen haben:

Die als Goldstandard benutzten trabekulären Knochenstrukturparameter wurden aus den wesentlich dickeren Probenschnitten (0,9 - 1 mm) ermittelt. Die dünneren Schnitte hatten erheblich niedrigere SNRs (Signal zu Rausch-Verhältnisse). In den verrauschten Bildern ist die Unterteilung von trabekulärem Knochen und Knochenmark schwieriger.

5.4 In vivo Studien

Da der distale Radius einen hohen trabekulären Knochenanteil hat, ist er eine gut etablierte Stelle für Knochendichtemessungen (BMD: bone mineral density) bei Osteoporose. Er ist außerdem gut geeignet für HR-MR- und MS-CT-Untersuchungen, da es möglich ist, eine hohe Auflösung mit einer kleinen Zielregion an dieser Stelle zu erreichen. Durch Benutzung einer „off center“ Handgelenksspule können Bewegungsartefakte für die HR-MRT minimiert werden. Beim MS-CT ist die Strahlenexposition auf das Handgelenk beschränkt. Deshalb wurde eine Anzahl von in vivo Studien mit HR-MR [61, 65, 68, 100] und CT [11, 12, 62] durchgeführt. Mit Hilfe des HR-MR wurden signifikante Unterschiede in den Strukturparametern bei Patienten mit und ohne osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen [61, 100] sowie Hüftfrakturen gefunden. Auf der anderen Seite fanden Cortet et al auch signifikante Unterschiede bei der Analyse der Knochenstruktur des distalen Radius in hochauflösenden CT-Bildern von postmenopausalen Frauen mit und ohne osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen [11, 12]. Cortet et al waren die Ersten, die Strukturmesswerte des distalen Radius von CT- und MR-Bildern hinsichtlich ihrer Signifikanz in der Unterscheidung postmenopausaler Patientinnen mit und ohne Frakturen miteinander verglichen [11]. Bei 6 Patientinnen mit Frakturen und 6 Kontrollpatientinnen fanden diese Autoren bessere Ergebnisse für die Strukturmesswerte aus den CT-Schnitten verglichen mit den MR-Schnitten. Die Autoren führten ihre Ergebnisse auf eine bessere Ortsauflösung zurück, da sie 1 mm Schichten für die CT, aber 2 mm Schichten für die MRT benutzten. Auf den ersten Blick erscheint dies den Resultaten unserer Studie zu widersprechen, jedoch benutzten diese Autoren eine Spule mit einem niedrigeren Signal-zu-Rausch-Verhältnis als in unserer Studie. Weiterhin war ihre Schichtdicke für die MR-Bilder 2 mm, während es in unserer Studie 0,9 und 0,3 mm waren. In der Zukunft müssen Studien mit einer größeren Patientenanzahl durchgeführt werden.

5.5 Grenzen

Mögliche Einschränkungen dieser Studie sind, dass Makro-Schnitte des distalen Radius mit der gleichen Schichtdicke wie in den MR- und CT-Bildern kein wahrer Goldstandard für die trabekuläre Knochenarchitektur sein dürften, da sie mit einer Schichtdicke von 0,9 -1 mm außerdem Partialvolumeneffekten unterworfen sind. Jedoch war es nicht das Ziel dieser Studie, histomorphometrische Bilder des trabekulären Knochens mit HR-MR und MS-CT Bildern zu vergleichen, sondern makro-morphologische Bilder des trabekulären Knochens mit der gleichen Schichtdicke mit den entsprechenden MR- und CT-Bildern gegenüberzustellen.

5.6 Schlussfolgerung

Knochenstrukturparameter aus Probenschnitten des distalen Radius korrelieren signifikant mit solchen, die aus HR-MR und MS-CT-Bildern bestimmt wurden und könnten deshalb zur Bestimmung der trabekulären Struktur bis zu einem gewissen Grade genutzt werden. Während HR-MR ermittelte Strukturparameter die Erwartungen im Durchschnitt besser erfüllen als die Parameter aus dem MS-CT, ist die technische Herausforderung der Herausfilterung der trabekulären Knochenstruktur in den HR-MR Bildern komplexer und muss noch optimiert werden.

6 Literaturverzeichnis

1. (1993) Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 94(6):646-650
2. Armitage P, Berry G (1994) *Statistical methods in medical research*. Blackwell, Oxford, London, Edinburgh, Boston
3. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE (1996) Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 348(9041):1535-1541
4. Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS (1987) *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill, New York Bd 2(11 Aufl):1889
5. Cann CE, Genant HK, Kolb FO, Ettinger B (1985) Quantitative computed tomography for prediction of vertebral fracture risk. *Bone* 6(1):1-7
6. Chevalier F, Laval-Jeantet AM, Laval-Jeantet M, Bergot C (1992) CT image analysis of the vertebral trabecular network in vivo. *Calcif Tissue Int* 51(1):8-13
7. Chung HW, Wehrli FW, Williams JL, Wehrli SL (1995) Three-dimensional nuclear magnetic resonance microimaging of trabecular bone. *J Bone Miner Res* 10(10):1452-1461
8. Ciarelli TE, Fyhrie DP, Schaffler MB, Goldstein SA (2000) Variations in three-dimensional cancellous bone architecture of the proximal femur in female hip fractures and in controls. *J Bone Miner Res* 15(1):32-40
9. Civitelli R, Gonnelli S, Zacchei F, Bigazzi S, Vattimo A, Avioli LV, Gennari C (1988) Bone turnover in postmenopausal osteoporosis. Effect of calcitonin treatment. *J Clin Invest* 82(4):1268-1274
10. Cortet B, Bourel P, Dubois P, Boutry N, Cotten A, Marchandise X (1998) CT scan texture analysis of the distal radius: influence of age and menopausal status. *Rev Rhum Engl Ed* 65(2):109-118
11. Cortet B, Boutry N, Dubois P, Bourel P, Cotten A, Marchandise X (2000) In vivo comparison between computed tomography and magnetic

- resonance image analysis of the distal radius in the assessment of osteoporosis. *J Clin Densitom* 3(1):15-26
12. Cortet B, Dubois P, Boutry N, Bourel P, Cotten A, Marchandise X (1999) Image analysis of the distal radius trabecular network using computed tomography. *Osteoporos Int* 9(5):410-419
 13. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM (1995) Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 332(12):767-773
 14. Dambacher MA (1994) Calciumhormone, Skelett und Mineralstoffwechsel. In: Siegenthaler W (Hrsg) *Klinische Pathophysiologie*. Thieme, Stuttgart, 7. Aufl.: 279-299
 15. Delling G (1989) Neuere Vorstellungen zu Bau und Struktur der menschlichen Spongiosa - Ergebnisse einer zwei- und dreidimensionalen Analyse. *Z gesamt inn Med* 44:536-540
 16. Delling G, Hahn M, Vogel M (1993) Pathophysiologie der Osteoporose. *Radiologe* 33(8):433-438
 17. Delling G, Vogel M (1992) Pathomorphologie der Osteoporose. In: Heller M (Hrsg) *Osteoporose*. Thieme, Stuttgart,
 18. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, Draper M, Christiansen C (1997) Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 337(23):1641-1647
 19. Dempster DW (2000) The contribution of trabecular architecture to cancellous bone quality. *J Bone Miner Res* 15(1):20-23
 20. Engelke K, Graeff W, Meiss L, Hahn M, Delling G (1993) High spatial resolution imaging of bone mineral using computed microtomography. Comparison with microradiography and undecalcified histologic sections. *Invest Radiol* 28(4):341-349
 21. Engelke K, Suss C, Kalender WA (2001) Stereolithographic models simulating trabecular bone and their characterization by thin-slice- and micro-CT. *Eur Radiol* 11(10):2026-2040
 22. Felsenberg D (2001) Überlegungen zur Epidemiologie der Osteoporose. "Osteoporose 2001". *Der Internist* 9:4-5

23. Felsenberg D, Gowin W (1999) Knochendichtemessung mit Zwei-Spektren-Methoden. *Radiologe* 39(3):186-193
24. Fujita T (2001) Global assessment of risk factors for osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 19(3):131-132
25. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD (1994) Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 79(6):1693-1700
26. Glüer CC (2000) The use of bone densitometry in clinical practice. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 14(2):195-211
27. Gomberg BR, Saha PK, Song HK, Hwang SN, Wehrli FW (2000) Topological analysis of trabecular bone MR images. *IEEE Trans Med Imaging* 19(3):166-174
28. Grampp S, Henk CB, Imhof H (1999) Die klinische Anwendung der Densitometrie. *Radiologe* 39(3):222-227
29. Groll O, Lochmuller EM, 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 Radiol* 28(12):696-702
30. Grote HJ, Roessner A (1998) Pathomorphologie der Osteoporose. In: Glüer CC (Hrsg) *Osteoporose. Atlas der radiologischen Diagnostik und Differentialdiagnose*. Fischer, Stuttgart: 5-33
31. Hahn M, Vogel M, Amling M, Grote HJ, Posl M, Werner M, Delling G (1994) Mikrokallusformation der Spongiosa. Ein bisher unterschätzter reparativer Mechanismus des Skelettsystems. *Pathologie* 15(5):297-302
32. Herold G (2000) *Innere Medizin*. Herold, August Haas Straße, Köln:608-611
33. Hesch RD, Minne H, Ringe JD, Seif F, Ziegler R (1988) Nomenklatur der Osteoporose. *Endocrinol Inform* 12:69
34. Hipp JA, Jansujwicz A, Simmons CA, Snyder BD (1996) Trabecular bone morphology from micro-magnetic resonance imaging. *J Bone Miner Res* 11(2):286-297
35. Jergas M, Schmid G (1999) *Konventionelle Radiologie der Osteoporose*

- und Röntgenabsorptiometrie. *Radiologe* 39(3):174-185
36. Jergas M, Uffmann M, Escher H, Schaffstein J, Nitzschke E, Köster O (1994) Visuelle Beurteilung konventioneller Röntgenaufnahmen und duale Röntgenabsorptiometrie in der Diagnostik der Osteoporose. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 132(2):91-98
 37. Kanis JA (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 4(6):368-381
 38. Kanis JA (1995) Bestimmung der Knochenmasse und Diagnose der Osteoporose. In: Kanis JA (Hrsg) *Osteoporose*. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, Wien: 137
 39. Kanis JA, Glüer CC (2000) An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 11(3):192-202
 40. Kleerekoper M, Villanueva AR, Stanciu J, Rao DS, Parfitt AM (1985) The role of three-dimensional trabecular microstructure in the pathogenesis of vertebral compression fractures. *Calcif Tissue Int* 37(6):594-597
 41. Klingenbeck-Regn K, Schaller S, Flohr T, Ohnesorge B, Kopp AF, Baum U (1999) Subsecond multi-slice computed tomography: basics and applications. *Eur J Radiol* 31(2):110-124
 42. Krolner B, Pors Nielsen S (1982) Bone mineral content of the lumbar spine in normal and osteoporotic women: cross-sectional and longitudinal studies. *Clin Sci (Lond)* 62(3):329-336
 43. Kühn B, Stampa B, Heller M, Glüer C (1997) Hochauflösende Darstellung und Quantifizierung der trabekulären Knochenstruktur der Fingerphalangen mit der Magnetresonanztomographie. *Z. Med. Phys* 7:162-168
 44. Laib A, Ruegsegger P (1999) Calibration of trabecular bone structure measurements of in vivo three-dimensional peripheral quantitative computed tomography with 28-microm-resolution microcomputed tomography. *Bone* 24(1):35-39
 45. Laib A, Ruegsegger P (1999) Comparison of structure extraction methods for in vivo trabecular bone measurements. *Comput Med Imaging Graph* 23(2):69-74

46. Lau EM, Cooper C (2001) Risk factors for osteoporosis in Europe. *J Bone Miner Metab* 19(3):142-145
47. Lehmann R, Allolio B (1998) Osteoporose-Therapie. Ein pluralistischer Ansatz. *Internist (Berl)* 39(12):1253-1263
48. Lespessailles E, Jullien A, Eynard E, Harba R, Jacquet G, Idefonse JP, Ohley W, Benhamou CL (1998) Biomechanical properties of human os calcanei: relationships with bone density and fractal evaluation of bone microarchitecture. *J Biomech* 31(9):817-824
49. Lin JC, Amling M, Newitt DC, Selby K, Srivastav SK, Delling G, Genant HK, Majumdar S (1998) Heterogeneity of trabecular bone structure in the calcaneus using magnetic resonance imaging. *Osteoporos Int* 8(1):16-24
50. Link T, Lotter A, Daldrup-Link H, Waldt S, Wang J, Woertler K, Heindel W (2000) Clinical application of a prototype of a phased-array coil for high-resolution MR imaging of the wrist. *Eur Radiol* 10:S134
51. Link TM (1997) Evaluation der Texturanalyseverfahren zur Osteoporosedagnostik. Habilitationsschrift
52. Link TM, Lin JC, Newitt D, Meier N, Waldt S, Majumdar S (1998) Computergestützte Strukturanalyse des trabekulären Knochens in der Osteoporosedagnostik. *Radiologe* 38(10):853-859
53. Link TM, Lotter A, Beyer F, Christiansen S, Newitt D, Lu Y, Schmid C, Majumdar S (2000) Changes in calcaneal trabecular bone structure after heart transplantation: an MR imaging study. *Radiology* 217(3):855-862
54. Link TM, Majumdar S, Augat P, Lin JC, Newitt D, Lu Y, Lane NE, Genant HK (1998) In vivo high resolution MRI of the calcaneus: differences in trabecular structure in osteoporosis patients. *J Bone Miner Res* 13(7):1175-1182
55. Link TM, Majumdar S, Grampp S, Guglielmi G, van Kuijk C, Imhof H, Glueer C, Adams JE (1999) Imaging of trabecular bone structure in osteoporosis. *Eur Radiol* 9(9):1781-1788
56. Link TM, Majumdar S, Konermann W, Meier N, Lin JC, Newitt D, Ouyang X, Peters PE, Genant HK (1997) Texture analysis of direct magnification radiographs of vertebral specimens: correlation with bone mineral density and biomechanical properties. *Acad Radiol* 4(3):167-176
57. Link TM, Majumdar S, Lin J, Newitt D, Konermann W, Meier N, Genant

- HK (1996) Texture analysis of magnification radiographs in correlation with compressive strength of human vertebrae and bone mineral density. *J Bone Miner Res* 11(S1):475
58. Link TM, Majumdar S, Lin JC, Augat P, Gould RG, Newitt D, Ouyang X, Lang TF, Mathur A, Genant HK (1998) Assessment of trabecular structure using high resolution CT images and texture analysis. *J Comput Assist Tomogr* 22(1):15-24
59. Link TM, Majumdar S, Lin JC, Newitt D, Augat P, Ouyang X, Mathur A, Genant HK (1998) A comparative study of trabecular bone properties in the spine and femur using high resolution MRI and CT. *J Bone Miner Res* 13(1):122-132
60. Link TM, Vieth V, Langenberg R, Meier N, Lotter A, Newitt D, Majumdar S (2002) Structure Analysis of High Resolution Magnetic Resonance Imaging of the Proximal Femur: In Vitro Correlation with Biomechanical Strength and BMD. *Calcif Tissue Int*
61. Link TM, Vieth V, Matheis J, Newitt D, Lu Y, Rummeny EJ, Majumdar S (2002) Bone structure of the distal radius and the calcaneus vs BMD of the spine and proximal femur in the prediction of osteoporotic spine fractures. *Eur Radiol* 12(2):401-408
62. MacIntyre NJ, Adachi JD, Webber CE (1999) In vivo detection of structural differences between dominant and nondominant radii using peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Densitom* 2(4):413-422
63. Majumdar S (1998) A review of magnetic resonance (MR) imaging of trabecular bone micro-architecture: contribution to the prediction of biomechanical properties and fracture prevalence. *Technol Health Care* 6(5-6):321-327
64. Majumdar S, Genant HK (1997) High resolution magnetic resonance imaging of trabecular structure. *Eur Radiol* 7 Suppl 2:S51-55
65. Majumdar S, Genant HK, Grampp S, Newitt DC, Truong VH, Lin JC, 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. *J Bone Miner Res* 12(1):111-118
66. Majumdar S, Kothari M, Augat P, Newitt DC, Link TM, Lin JC, Lang T, Lu Y, Genant HK (1998) High-resolution magnetic resonance imaging:

- three-dimensional trabecular bone architecture and biomechanical properties. *Bone* 22(5):445-454
67. Majumdar S, Lin J, Link T, Millard J, Augat P, Ouyang X, Newitt D, Gould R, Kothari M, Genant H (1999) Fractal analysis of radiographs: assessment of trabecular bone structure and prediction of elastic modulus and strength. *Med Phys* 26(7):1330-1340
68. Majumdar S, Link TM, Augat P, Lin JC, Newitt D, Lane NE, Genant HK (1999) Trabecular bone architecture in the distal radius using magnetic resonance imaging in subjects with fractures of the proximal femur. Magnetic Resonance Science Center and Osteoporosis and Arthritis Research Group. *Osteoporos Int* 10(3):231-239
69. 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
70. 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. *Osteoporos Int* 6(5):376-385
71. Millard J, Augat P, Link TM, Kothari M, Newitt DC, Genant HK, Majumdar S (1998) Power spectral analysis of vertebral trabecular bone structure from radiographs: orientation dependence and correlation with bone mineral density and mechanical properties. *Calcif Tissue Int* 63(6):482-489
72. Mosekilde L (1990) Consequences of the remodelling process for vertebral trabecular bone structure: a scanning electron microscopy study (uncoupling of unloaded structures). *Bone Miner* 10(1):13-35
73. Mosekilde L (1993) Normal age-related changes in bone mass, structure, and strength--consequences of the remodelling process. *Dan Med Bull* 40(1):65-83
74. Mosekilde L (1998) The effect of modelling and remodelling on human vertebral body architecture. *Technol Health Care* 6(5-6):287-297
75. Müller R, Hahn M, Vogel M, Delling G, Ruegsegger P (1996) Morphometric analysis of noninvasively assessed bone biopsies: comparison of high-resolution computed tomography and histologic sections. *Bone* 18(3):215-220

76. Munding A, Wiesmeier B, Dinkel E, Helwig A, Beck A, Schulte Moenting J (1993) Quantitative image analysis of vertebral body architecture--improved diagnosis in osteoporosis based on high-resolution computed tomography. *Br J Radiol* 66(783):209-213
77. Obrant KJ, Bengner U, Johnell O, Nilsson BE, Sernbo I (1989) Increasing age-adjusted risk of fragility fractures: a sign of increasing osteoporosis in successive generations? *Calcif Tissue Int* 44(3):157-167
78. Ohnesorge B, Flohr T, Schaller S, Klingenberg-Regn K, Becker C, Schopf UJ, Bruning R, Reiser MF (1999) Technische Grundlagen und Anwendungen der Mehrschicht-CT. *Radiologe* 39(11):923-931
79. Parfitt AM (1987) Trabecular bone architecture in the pathogenesis and prevention of fracture. *Am J Med* 82(1B):68-72
80. Parfitt AM (1988) Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols and units. Summary of proposed system. *Bone Miner* 4(1):1-5
81. Parfitt AM (1998) A structural approach to renal bone disease. In: *J Bone Miner Res.* p 1213-1220
82. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, Ott SM, Recker RR (1987) Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res* 2(6):595-610
83. Pickuth D (1998) *Klinische Radiologie systematisch*. UNI-MED Verlag, Bremen
84. Pietschmann P, Peterlik M (1999) Pathophysiologie und Therapie der Osteoporose. *Radiologe* 39(3):228-234
85. Pollähne W, Minne HW (2001) Epidemiologie, Diagnostik und klinisches Bild der Osteoporose. *Bundesgesundheitsblatt* 44(1):32-36
86. Prevrhal S, Genant HK (1999) Quantitative Computertomographie. *Radiologe* 39(3):194-202
87. Pschyrembel (1998) *Klinisches Wörterbuch*, 258. Auflage. de Gruyter, Berlin
88. Räh C, Bunk W, Huber M, Morfill G, Retzlaff J, Schuecker P (2002)

- Analysing large scale structure: I. Weighted scaling indices and constrained randomisation. Mon Not R Astron Soc in press
89. Ravn P, Alexandersen P, Mollgaard A (1999) Bone densitometry: a new, highly responsive region of interest in the distal forearm to monitor the effect of osteoporosis treatment. *Osteoporos Int* 9(4):277-283
90. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM, Cedel SL, Melton LJ, 3rd (1990) Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 322(12):802-809
91. Riggs BL, Melton LJ, 3rd (1986) Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 314(26):1676-1686
92. Ritzel H, Amling M, Hahn M, Maas R, Delling G (1998) Quantitative Morphologie der Wirbelkörperkortikalis. *Radiologe* 38(4):315-320
93. Rotter M, Berg A, Langenberger H, Grampp S, Imhof H, Moser E (2001) Autocorrelation analysis of bone structure. *J Magn Reson Imaging* 14(1):87-93
94. Schulz G, Manns M (1992) Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Osteoporose. In: Heller M (Hrsg) *Osteoporose*. Thieme, Stuttgart: 27-51
95. Vesterby A, Mosekilde L, Gundersen HJ, Melsen F, Holme K, Sorensen S (1991) Biologically meaningful determinants of the in vitro strength of lumbar vertebrae. *Bone* 12(3):219-224
96. Vieth V, Link TM, Lotter A, Persigehl T, Newitt D, Heindel W, Majumdar S (2001) Does the trabecular bone structure depicted by high-resolution MRI of the calcaneus reflect the true bone structure? *Invest Radiol* 36(4):210-217
97. Vogel M, Delling G, Hahn M (1990) Durchtrennte Trabekel führen zum Knochenmassenverlust. *Pathologische Anatomie der Osteoporose. Forsch Praxis*:4-5
98. Waldt S, Meier N, Renger B, Lenzen H, Fiebich M, Rummeny EJ, Link TM (1999) Strukturanalyse hochauflösender Computertomogramme als ergänzendes Verfahren in der Osteoporosedagnostik: In vitro Untersuchungen an Wirbelsäulensegmenten. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 171(2):136-142
99. Warming L, Hassager C, Christiansen C (2002) Changes in bone mineral

- density with age in men and women: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 13(2):105-112
100. Wehrli FW, Hwang SN, Ma J, Song HK, Ford JC, Haddad JG (1998) Cancellous bone volume and structure in the forearm: noninvasive assessment with MR microimaging and image processing. *Radiology* 206(2):347-357
101. Wehrli FW, Hwang SN, Song HK (1998) New architectural parameters derived from micro-MRI for the prediction of trabecular bone strength. *Technol Health Care* 6(5-6):307-320
102. Weszka J, Dyer C, Rosenfeld A (1976) A comparative study of texture measures for terrain classification. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics* SMC-6:269-285

7 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Thomas M. Link, der die Dissertation als mein Doktorvater mit fachlichem Rat und wertvollen Anregungen durchgehend hervorragend betreut hat. Durch seine herausragende fachliche Kompetenz bei der Vermittlung des Themengebietes und der stets familiären Atmosphäre bei unserer Zusammenarbeit wurde mein Interesse an der radiologischen Forschung geweckt

Des Weiteren möchte ich Dr. Volker Vieth aus dem Arbeitskreis danken, der mich immer tatkräftig unterstützte und während der gesamten Zeitspanne bei jeder Problembewältigung ein offenes Ohr hatte. Danken möchte ich auch Herrn Dipl. Physiker Albrecht Lotter für die durchgehend unkomplizierte Hilfsbereitschaft.

Dieser Dank gilt auch dem Anatomischen Institut mit seinen Präparatoren und Herrn Prof. Dr. Filler, der als Ansprechpartner bei der Akquirierung der Radiuspräparate half. Honorieren möchte ich auch die Arbeit des Institutes für Biomathematik für die Durchsicht der Statistik mit den angewendeten mathematischen Tests.

Mein Dank gilt auch den medizinisch-technischen Radiologieassistentinnen des radiologischen Institutes von Prof. Dr. W. Heindel für die Hilfe bei Problemen der Bildgewinnung am MRT und MS-CT, sowie beim Ablichten der Nativröntgenaufnahmen der Radii; Herrn Prof. Dr. W. Heindel für die Möglichkeit, am Institut für Röntgendiagnostik promovieren zu können und Herrn Hempel für die Leihgabe der Digitalkamera zur Anfertigung der Photos.

Danken möchte ich des Weiteren dem Institut für Pathologie von Prof. Dr. Böcker für die Benutzungsmöglichkeit des DIMA- Röntgengerätes und eines Labors zum Schneiden der Knochenpräparate.

Ein großes Dankeschön geht auch an meine liebe Schwester Anja Stehling für die wertvollen Ratschläge und die wichtige menschliche Unterstützung. Meine besondere Dankbarkeit spreche ich meinen Eltern Helene und Franz Stehling aus, die mich immer unterstützt haben und mit ihrem Beistand überhaupt erst die Grundvoraussetzung für mich geschaffen haben, diese Dissertation anfertigen zu können.

8 Lebenslauf

Name: Christoph Stehling
Geburtsdatum: 29.10.1974
Geburtsort: Meschede/Nordrhein-Westfalen
Staatsangehörigkeit: deutsch
Eltern: Helene Stehling (geb. Stoer)
Franz-Josef Stehling
Geschwister: Anja Stehling

Bildungsweg

1981 - 85 Grundschule Ramsbeck
1985 - 91 Realschule Bestwig
1991 - 94 Gymnasium der Stadt Meschede, Abitur
1994 - 95 Zivildienst, Ausbildung zum Rettungssanitäter und
Einsatz im Rettungsdienst
10/95 – 10/96 Studium der Biologie und Mathematik an der
Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster

10/96 Immatrikulation zum Studium der Humanmedizin an
der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster
09/98 Ärztliche Vorprüfung
09/99 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
04/02 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
05/03 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

01/01- 05/01 Auslandsstudium, Humanmedizin an der Universität
Oulu, Finnland
04/02- 08/02 Praktisches Jahr, Universitätsinstitut für Radiologie,
Kantonsspital Basel, Schweiz
08/02-03/03 Praktisches Jahr, Clemenshospital Münster,
Akademisches Lehrkrankenhaus der WWU Münster

F a m u l a t u r e n

09/99 – 10/99	Institut für Klinische Radiologie an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
03/00 – 04/00	Akupunkturkurs im “China Beijing International Acupuncture Training Centre”
08/00 – 09/00	Klinik für Orthopädie und Sportorthopädie der Technischen Universität München
01/01 – 02/01	Department of Orthopedics and Traumatology, Oulu University Hospital, Finnland
02/01 – 03/01	Department of Pediatrics and Adolescence, Oulu University Hospital, Finnland
03/01 – 05/01	Department of Obstetrics and Gynaecology, Oulu University Hospital, Finnland