

Aus der  
Radiologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie

**Einfluss der intravenösen Kontrastmittelgabe auf die  
Berechnung der Knochenmarkdichte mit Hilfe von  
Dual-Energy-Computertomographie**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Kalb, Florian**

**2026**

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Brucker

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. S. Horger

2. Berichterstatter: Professor Dr. B. J. Braun

Tag der Disputation: 30.07.2026

# Inhaltsverzeichnis

|          |                                                              |           |
|----------|--------------------------------------------------------------|-----------|
| I.       | Abbildungsverzeichnis .....                                  | V         |
| II.      | Tabellenverzeichnis .....                                    | VII       |
| III.     | Abkürzungsverzeichnis .....                                  | VIII      |
| <b>1</b> | <b>Einleitung.....</b>                                       | <b>1</b>  |
| 1.1      | Hintergrund .....                                            | 2         |
| 1.1.1    | Dual-Energy-Computertomographie .....                        | 2         |
| 1.1.2    | Strahlenexposition .....                                     | 3         |
| 1.1.3    | Zwei- und Dreimaterialzerlegung .....                        | 4         |
| 1.1.4    | Virtual-non-calcium und virtual-non-contrast.....            | 6         |
| 1.1.5    | Nachbearbeitung durch Algorithmen.....                       | 7         |
| 1.2      | Aktueller Forschungsstand.....                               | 9         |
| 1.3      | Zielsetzung.....                                             | 14        |
| 1.4      | Zentrale Forschungsfrage und Hypothesen .....                | 15        |
| <b>2</b> | <b>Material und Methoden .....</b>                           | <b>16</b> |
| 2.1      | Beschreibung des Forschungsdesigns .....                     | 16        |
| 2.1.1    | Untersuchungsart.....                                        | 16        |
| 2.1.2    | Untersuchungsablauf .....                                    | 16        |
| 2.2      | Ethische Aspekte und Datenschutz.....                        | 16        |
| 2.3      | Erläuterung und Darstellung der Stichprobenauswahl .....     | 17        |
| 2.4      | Technische Daten und DECT-Scanprotokoll.....                 | 22        |
| 2.5      | DECT-Nachbereitung und Bildrekonstruktion .....              | 24        |
| 2.6      | Durchführung der Dichtemessung.....                          | 27        |
| 2.6.1    | Allgemeine Erläuterung zur Dichtemessung .....               | 27        |
| 2.6.2    | Absolute Anzahl der Messergebnisse der Dichtemessungen ..... | 31        |

|          |                                                               |           |
|----------|---------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.7      | Auswahl der statistischen Methoden.....                       | 31        |
| <b>3</b> | <b>Ergebnisse.....</b>                                        | <b>33</b> |
| 3.1      | Beschreibung der Stichprobe.....                              | 33        |
| 3.2      | Vergleichbarkeit der Messreihen.....                          | 34        |
| 3.3      | Präsentation der Ergebnisse.....                              | 36        |
| 3.3.1    | Ergebnisse aller Dichten .....                                | 36        |
| 3.3.2    | Ergebnisse der gemittelten Knochenmarkdichten.....            | 38        |
| 3.3.3    | Varianzanalyse mit wiederholten Messungen.....                | 40        |
| 3.3.4    | Überprüfung der Sphärizität und Sphärizitätskorrekturen ..... | 43        |
| 3.3.5    | Korrelation der Knochenmarkdichte.....                        | 45        |
| 3.3.6    | Einfluss von Geschlecht, Alter und BMI .....                  | 47        |
| 3.3.7    | Einfluss laborchemischer Parameter .....                      | 49        |
| 3.4      | Ergänzende Analyse der unbereinigten Stichprobe .....         | 51        |
| 3.4.1    | Ablauf und Zielsetzung der ergänzenden Analyse.....           | 51        |
| 3.4.2    | Knochenmarkdichte der unbereinigten Stichprobe .....          | 52        |
| <b>4</b> | <b>Diskussion .....</b>                                       | <b>56</b> |
| 4.1      | Interpretation der Ergebnisse.....                            | 56        |
| 4.2      | Implikationen für die Praxis und zukünftige Forschung.....    | 63        |
| 4.3      | Limitationen.....                                             | 65        |
| <b>5</b> | <b>Zusammenfassung .....</b>                                  | <b>68</b> |
| <b>6</b> | <b>Literaturverzeichnis .....</b>                             | <b>72</b> |
| <b>7</b> | <b>Anhang.....</b>                                            | <b>82</b> |
| <b>8</b> | <b>Erklärung zum Eigenanteil .....</b>                        | <b>83</b> |
| <b>9</b> | <b>Danksagung.....</b>                                        | <b>84</b> |

# I. Abbildungsverzeichnis

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Abbildung 1.</b> | Flussdiagramm zur Darstellung der Stichprobenauswahl. ....                                                                                                                                                                                                                                                          | 21 |
| <b>Abbildung 2.</b> | Beispielhafte Bildrekonstruktion nach Verwendung des Algorithmus „syngo.CT DE bone marrow“ im Programm Syngo Dual Energy (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). ....                                                                                                                                          | 26 |
| <b>Abbildung 3.</b> | Screenshot zur Erläuterung der Durchführung der Dichtemessungen mit dem Programm Centricity™ PACS RA1000 Workstation und Untersuchungs-Manager (Version 7.0) von GE HealthCare Technologies, USA. ....                                                                                                              | 29 |
| <b>Abbildung 4.</b> | Histogramm aller Differenzen der Dichtemesswerte aus beiden Messreihen. ....                                                                                                                                                                                                                                        | 35 |
| <b>Abbildung 5.</b> | Histogramm mit einer Häufigkeitsverteilung aller 810 Messergebnisse der Knochenmarkdichte [HU] der jeweiligen Wirbelkörperhöhen (BWK 11 und 12, LWK 1) in den verschiedenen Kontrastmittelphasen (nativ, arteriell und portalvenös). ....                                                                           | 36 |
| <b>Abbildung 6.</b> | Neun Histogramme mit den Häufigkeitsverteilungen der jeweils 90 Beobachtungen der mittleren Knochenmarkdichten [HU] für die jeweiligen Wirbelkörperhöhen (BWK 11 und 12, LWK 1) in den verschiedenen Kontrastmittelphasen (nativ, arteriell und portalvenös). ....                                                  | 37 |
| <b>Abbildung 7.</b> | Balkendiagramm zur graphischen Darstellung der gemittelten Knochenmarkdichte [HU] der Gesamtheit aller 90 Personen inklusive 95 %-Konfidenzintervall des Mittelwerts für die jeweiligen Wirbelkörperhöhen (BWK 11 und 12, LWK 1) in den verschiedenen Kontrastmittelphasen (nativ, arteriell und portalvenös). .... | 38 |
| <b>Abbildung 8.</b> | Scatter Plot (Punktdiagramm) zur Veranschaulichung der Korrelation der Knochenmarkdichte (Dichte [HU]) in unterschiedlichen Wirbelkörperhöhen und Kontrastmittelphasen. ....                                                                                                                                        | 46 |

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Abbildung 9.</b>  | Box-Whisker-Plot bzw. Scatter Plots (Punktdiagramme) zur visuellen Darstellung der Korrelation der mittleren Knochenmarkdichte [HU] der Einzelpersonen mit dem zugehörigen Geschlecht, Alter und BMI.....                                                                                                 | 47 |
| <b>Abbildung 10.</b> | Balkendiagramm zur Darstellung der gemittelten Knochenmarkdichten [HU] der unbereinigten Stichprobe inklusive 95 %-Konfidenzintervall des Mittelwerts der jeweiligen Wirbelkörperhöhen (BWK 10, 11 und 12, LWK 1 und 2) in den verschiedenen Kontrastmittelphasen (nativ, arteriell und portalvenös)..... | 53 |

## II. Tabellenverzeichnis

|                    |                                                                                                                |    |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabelle 1.</b>  | Anzahl der Messergebnisse in den verschiedenen Wirbelkörperhöhen und Phasen.....                               | 31 |
| <b>Tabelle 2.</b>  | PatientInnen-Charakteristika .....                                                                             | 34 |
| <b>Tabelle 3.</b>  | Über Wirbelkörperhöhe und Kontrastmittelphasen gemittelte Dichte.....                                          | 38 |
| <b>Tabelle 4.</b>  | Phasenabhängige Veränderung der Knochenmarkdichte.....                                                         | 39 |
| <b>Tabelle 5.</b>  | Höhenabhängige Veränderung der Knochenmarkdichte .....                                                         | 39 |
| <b>Tabelle 6.</b>  | Ergebnisse der Varianzanalyse mit wiederholten Messungen .....                                                 | 41 |
| <b>Tabelle 7.</b>  | Mauchlys Test, Sphärizitätskorrekturen .....                                                                   | 43 |
| <b>Tabelle 8.</b>  | Korrelation mittlerer Dichten der Wirbelkörperhöhen und Phasen.....                                            | 45 |
| <b>Tabelle 9.</b>  | Phasenabhängige Korrelation der mittleren Knochenmarkdichte mit Alter, Geschlecht und BMI .....                | 48 |
| <b>Tabelle 10.</b> | Laborchemische Parameter der analysierten Stichprobe .....                                                     | 49 |
| <b>Tabelle 11.</b> | Phasenabhängige Korrelation der mittleren Knochenmarkdichte mit weiteren klinischen Parametern.....            | 50 |
| <b>Tabelle 12.</b> | Über Wirbelkörperhöhe und Kontrastmittelphasen gemittelte Knochenmarkdichte der unbereinigten Stichprobe ..... | 52 |
| <b>Tabelle 13.</b> | Phasenabhängige Veränderung der Knochenmarkdichte in der unbereinigten Stichprobe .....                        | 54 |
| <b>Tabelle 14.</b> | Höhenabhängige Veränderung der Knochenmarkdichte in der unbereinigten Stichprobe .....                         | 54 |
| <b>Tabelle 15.</b> | Korrelation der demographischen Charakteristika der PatientInnen.....                                          | 82 |

### III. Abkürzungsverzeichnis

|              |                                                               |
|--------------|---------------------------------------------------------------|
| Abd/Thx      | Abdomen/Thorax                                                |
| ANOVA        | Analysis of Variance (Varianzanalyse)                         |
| art.         | arteriell                                                     |
| ax.          | axial                                                         |
| BMI          | Body-Mass-Index                                               |
| BWK          | Brustwirbelkörper                                             |
| C            | Center (Fenstermitte)                                         |
| CT           | Computertomographie(n)/Computertomograph(en)                  |
| d. h.        | das heißt                                                     |
| DECT         | Dual-Energy-Computertomographie(n)/<br>-Computertomograph(en) |
| DEratio      | Dual-Energy-Ratio                                             |
| DSCT         | Dual-Source-Computertomographie(n)/<br>Computertomograph(en)  |
| et al.       | et alii (und andere)                                          |
| HU           | Hounsfield Unit (Hounsfield-Einheit)                          |
| keV          | Kiloelektronenvolt                                            |
| kV           | Kilovolt                                                      |
| LWK          | Lendenwirbelkörper                                            |
| mAs          | Milliampersekunde                                             |
| mg           | Milligramm                                                    |
| ml           | Milliliter                                                    |
| mm           | Millimeter                                                    |
| MPR          | Multiplanare Rekonstruktion                                   |
| MRT          | Magnetresonanztomographie(n)/<br>Magnetresonanztomograph(en)  |
| NYHA         | New York Heart Association                                    |
| PACS         | Picture Archiving and Communication System                    |
| PatientInnen | Patienten und Patientinnen                                    |
| pv           | portalvenös                                                   |

|       |                                                               |
|-------|---------------------------------------------------------------|
| r     | Materialmassendichte                                          |
| RIS   | Radiologieinformationssystem                                  |
| ROI   | Region of Interest (relevanter Messbereich)                   |
| sag.  | sagittal                                                      |
| SD    | Standard Deviation (Standardabweichung)                       |
| sog.  | sogenannte                                                    |
| SSCT  | Single-Source-Computertomographie/-Computertomograph          |
| ST    | Slice thickness (Schichtdicke)                                |
| u. a. | unter anderem                                                 |
| vBMD  | volumetric bone mineral density (volumetrische Knochendichte) |
| VNC   | virtual-non-contrast (virtuell nichtkontrastiert)             |
| VNCa  | virtual-non-calcium (virtuell calciumsubtrahiert)             |
| W     | window width (Fensterweite)                                   |
| Z     | Ordnungszahl/Kernladungszahl                                  |
| z. B. | zum Beispiel                                                  |

# 1 Einleitung

Die bildgebende Diagnostik nimmt in der modernen Medizin eine zentrale Rolle ein. Sie ermöglicht nicht nur die Erkennung und Charakterisierung zahlreicher Erkrankungen, sondern liefert auch wesentliche Informationen über funktionelle und strukturelle Veränderungen im menschlichen Körper. Unter den verfügbaren Verfahren hat sich die Computertomographie (CT) als fester Bestandteil der klinischen Routine etabliert, da sie eine schnelle und präzise Beurteilung anatomischer Strukturen erlaubt [1-3].

Die Weiterentwicklung zur Dual-Energy-Computertomographie (DECT) hat einen bedeutenden technologischen Fortschritt gebracht und wird daher zunehmend im klinischen Alltag eingesetzt. Durch die gleichzeitige Erfassung zweier unterschiedlicher Röntgenspektren lassen sich Gewebe- und Materialeigenschaften differenzierter darstellen, was die diagnostische Aussagekraft gegenüber der konventionellen CT deutlich erweitert [4-6]. Insbesondere in der Quantifizierung von Gewebezusammensetzungen, wie etwa in der Beurteilung von Knochen und Knochenmark, eröffnet die DECT neue diagnostische Möglichkeiten [6, 7].

Zur Beantwortung spezieller medizinischer Fragestellungen erfolgt dabei häufig die intravenöse Gabe iodhaltiger Kontrastmittel [8, 9]. Diese sind für die Darstellung vaskulärer und parenchymatöser Strukturen von zentraler Bedeutung, können jedoch zugleich die Messergebnisse in der quantitativen Bildanalyse beeinflussen [10, 11].

Vor diesem Hintergrund gewinnt die Frage nach einem möglichen Einfluss der Kontrastmittelgabe zunehmend an Bedeutung. Trotz der breiten Anwendung ist bislang unzureichend geklärt, in welchem Ausmaß intravenös verabreichte Kontrastmittel die mittels DECT gemessenen Knochenmarkdichtewerte beeinflussen und wie zuverlässig die Messergebnisse zwischen verschiedenen Kontrastmittelphasen vergleichbar sind.

## **1.1 Hintergrund**

### **1.1.1 Dual-Energy-Computertomographie**

Die DECT ist ein radiologisches Bildgebungsverfahren, das auf der klassischen CT basiert. Durch den Einsatz zweier unterschiedlicher Röntgenspannungen werden verschiedene Röntgenspektren erfasst (siehe nachfolgende Kapitel). Üblicherweise kommen dabei energie-integrierende Detektoren zum Einsatz, die die auftreffenden Strahlen zunächst mithilfe eines Szintillators in Lichtsignale und anschließend in elektrische Signale umwandeln. Diese Datensätze lassen sich anschließend rechnerisch miteinander kombinieren. Auf diese Weise eröffnet die DECT zusätzliche diagnostische Möglichkeiten gegenüber der konventionellen Single-Source-Computertomographie (SSCT), deren Details in den folgenden Abschnitten erläutert werden [5, 12-14].

Technisch kann die DECT auf unterschiedliche Weise realisiert werden. Johnson beschreibt in seiner Publikation „Dual-energy CT: General Principles“ (2012) fünf grundlegende Verfahren: den sequenziellen Scan, die schnelle Spannungsumschaltung, die Detektion mittels Schichtdetektoren, den Einsatz quantenzählender Detektoren sowie die Dual-Source-CT (DSCT) [12].

Bei der in dieser Dissertation verwendeten DSCT werden die Rohdaten zeitgleich durch zwei orthogonal zueinander aufgebaute Röhren mit unterschiedlichen angelegten Spannungen erzeugt. Beiden Röhren wird auf der Gegenseite ein eigener Detektor zugeordnet. Spannung, Stromstärke und Filter werden unabhängig voneinander gewählt, wodurch bei optimiertem spektralem Kontrast die Aufnahmedauer verkürzt und Bewegungsartefakte durch eine hohe zeitliche Auflösung reduziert werden können. Nachteile bestehen im zusätzlichen Hardwarebedarf und in der Kreuzstreustrahlung, die auf den nichtkorrespondierenden orthogonalen Detektor trifft und eine Korrektur erforderlich macht [15-20].

### **1.1.2 Strahlenexposition**

Die Strahlenbelastung ist vom verwendeten technischen Ansatz der DECT abhängig [5, 12]. Die Anpassung des Röhrenstroms, Rekonstruktionstechniken und anwendungsspezifische Detektorschalen können die effektive Patientendosis reduzieren [12].

Durch Einstellung eines DSCT können eine optimierte Bildqualität und reduzierte Strahlendosis gegenüber einem SSCT-Protokoll erreicht werden [21], sodass der Einsatz eines DECT nicht zwangsläufig mit einer höheren Strahlenexposition assoziiert ist [12, 22, 23].

Bisherige Untersuchungen zeigten, dass die effektive Strahlendosis bei der Anwendung von DECT u. a. von der verwendeten Generation des Geräts und dem verwendeten Scan-Protokoll abhängig ist. Derzeit sind auf dem Markt DSCT bis hin zur dritten Generation erhältlich. Die erste Generation wies gegenüber herkömmlich durchgeführten SSCT-Untersuchungen in einigen Fällen sogar noch eine leicht erhöhte Strahlenexposition auf [24, 25]. Geräte der zweiten und dritten Generation führten durch technische Verbesserungen zu einer vergleichsweise niedrigeren effektiven Strahlendosis [23, 25-28].

### 1.1.3 Zwei- und Dreimaterialzerlegung

Grundlage für die DECT sind unterschiedliche spektrale Eigenschaften von Gewebe oder Kontrastmaterial. Durch den Compton-Effekt<sup>1</sup>, die kohärente Streuung<sup>2</sup> und den photoelektrischen Effekt<sup>3</sup> ergeben sich Unterschiede in der Abschwächung bei verschiedenen Photonenergien [12, 13, 29, 30].

Der photoelektrische Effekt ist maßgeblich durch die Energie des Röntgenstrahls und eine steigende Ordnungszahl (Z) des untersuchten Materials bzw. durch Elektronen in der Atomhülle determiniert [13, 31]. Ionen wie Calcium oder Magnesium haben einen starken photoelektrischen Effekt. Auch Iod, z. B. intravenös mit Kontrastmittel hinzugefügt, weist diese Eigenschaft auf. Körpergewebe, das überwiegend aus Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff und Sauerstoff besteht, hat eher einen geringeren photoelektrischen Effekt. Aufgrund dieser Umstände kann mit der DECT ein starker spektraler Kontrast zwischen leichteren Atomen (z. B. von Körperweichteilgewebe) und schwereren Atomen (z. B. aus Calcium und Magnesium bestehendem Knochen oder iodhaltigem Kontrastmittel) erfasst werden [12, 31].

Bei der SSCT wird zur Darstellung von Materialien mit unterschiedlicher elementarer Zusammensetzung monoenergetische Röntgenstrahlung verwendet. Mit dieser können Materialien in der CT-Bildgebung nur schwer voneinander unterscheiden, da die linearen Schwächungskoeffizienten unter monoenergetischer Strahlung oft sehr ähnlich sind. Diese Ähnlichkeit hängt sowohl von den wechselwirkenden Photonenenergien als auch von der Massendichte der Materialien

---

<sup>1</sup> **Compton-Effekt:** Streuung eines Röntgenphotons an einem nahezu freien Elektron, wobei das Photon einen Teil seiner Energie auf das Elektron überträgt und mit verringerter Energie und geänderter Richtung weiterfliegt

<sup>2</sup> **Kohärente Streuung:** elastische Streuung eines Photons am gesamten Atom, bei der das Photon seine Energie beibehält, aber seine Richtung ändert

<sup>3</sup> **Photoelektrischer Effekt:** vollständige Absorption eines Photons durch ein Atom, wobei das Photon seine gesamte Energie auf ein fest gebundenes Elektron überträgt und dieses aus der inneren Schale des Atoms herauslöst

ab. Beispielhaft sei hierfür die herausfordernde Unterscheidung zwischen kalkhaltigen Gefäßwandplaques und iodhaltigem Blut bei der Verwendung mono-energetischer Röntgenstrahlen mit etwa 100 Kiloelektronenvolt genannt, da hier für beide Materialien ein ähnlicher linearer Schwächungskoeffizient vorliegt [13].

Bei der DECT erfolgt durch die separate Aufnahme eines Niedrig- und Hochspannungsdatensatzes eine zusätzliche spektrale Abschwächungsmessung, wodurch ein spektraler Abschwächungskoeffizient ermittelt werden kann. Der Abschwächungskoeffizient ermöglicht durch mathematische Algorithmen die sogenannte Zwei- oder Dreimaterialzerlegung und damit die Identifizierung von Gewebearten [13, 31]. Dadurch kann die genannte Schwäche der SSCT behoben werden.

Die Grundlage für die algorithmischen Berechnungen stellt die annähernd proportionale Dual-Energy-Ratio (DERatio) dar. Sie beschreibt das Verhältnis aus der spektralen Abschwächung durch Material des Niederspannungsdatensatzes zu der des Hochspannungsdatensatzes [31]. Die Abhängigkeit des photoelektrischen Effekts und des Compton-Effekts von der Röhrenspannung, der Materialmassendichte ( $\rho$ ) sowie der elementaren Ordnungszahl ( $Z$ ) bildet die Grundlage für die Erstellung sogenannter  $rZ$ -Karten. Diese Karten liefern materialspezifische Informationen, die eine differenzierte Materialzerlegung erlauben [13].

Prinzipiell kann die DECT nur in zwei Materialien pro Volumeneinheit aufgliedern. Eine Identifizierung von drei verschiedenen Materialien kann jedoch unter der Annahme erfolgen, dass die Summe der Massen von drei Materialien der Masse in einer Volumeneinheit entspricht. Auf der Basis des Massenerhaltungssatzes wurden DECT-Algorithmen entwickelt, die die Zusammensetzung eines dritten Materials schätzen können und eine Drei-Materialzerlegung ermöglichen [13, 29].

Je größer die DEratio bzw. der spektrale Abschwächungskoeffizient, desto größer werden die Messunsicherheiten bei der Materialzerlegung. Gegenätzlich bietet eine geringe DEratio einen zu niedrigen spektralen Abschwächungskoeffizienten, um eine zuverlässige Materialzerlegung zu ermöglichen. [29]. In der klinischen Praxis haben sich deshalb in Dual-Source-Systemen Röhrenspannungen von 80 Kilovolt und 140 kV etabliert, um in der algorithmusbasierten Nachverarbeitung den höchsten diagnostischen Nutzen im Vergleich zur herkömmlichen CT zu erzielen [12, 32, 33]. Um den Kontrast und damit die Bildqualität weiter zu erhöhen, werden zudem Zinnfilter eingesetzt, da diese die störenden Überlappungen der Spektren verringern [12, 29, 34].

#### **1.1.4 Virtual-non-calcium und virtual-non-contrast**

Materialien mit höherer Ordnungszahl, wie beispielsweise Calcium oder Iod erzeugen einen ausgeprägteren Abschwächungskoeffizienten. Auf Grundlage dessen können diese Materialien effizient identifiziert werden und bieten die Möglichkeit der Bildgebung durch sog. virtual-non-calcium (VNCa) und virtual-non-contrast (VNC) [35, 36].

Bei der VNCa-Bildgebung wird mit Hilfe von Algorithmen Calcium aus gescannten Strukturen extrahiert [31]. Klinische Hauptanwendungsgebiete sind beispielsweise die Entfernung kalkhaltiger Plaques von Gefäßen [37] und die Darstellung von Knochenmarkveränderungen durch die Subtraktion von Spongiosa [31]. Ebenso können durch Verletzungen des Skelettsystems entstandene Knochenmarködeme [38] durch VNCa visualisiert werden und bieten so eine Alternative zur Magnetresonanztomographie (MRT) als bisherigem Standardverfahren [39].

Durch VNC-Bildgebung kann das in intravenös verabreichten Kontrastmitteln enthaltene Iod eliminiert werden. Dies ermöglicht wiederum die mathematische Berechnung einer nativen Kontrastmittelphase [31]. Dieses Verfahren reduziert somit die effektive Strahlendosis bei Blutungssuchen in der CT, da nicht wie bisher Dreifachprotokolle für die Aufnahme einer nativen, arteriellen und portalvenösen Kontrastmittelphase benötigt werden und lediglich in der arteriellen und

portalvenösen Kontrastmittelfase eine Strahlenexposition erfolgt [40-42]. Die Bildqualität der VNC und der tatsächlich gescannten Nativphase ist in Abhängigkeit von der klinischen Fragestellung vergleichbar [40-43].

### **1.1.5 Nachbearbeitung durch Algorithmen**

Die Anwendung von Algorithmen in der Nachbereitung von routinemäßig durchgeführten DECT-Untersuchungen soll ohne zusätzliche Strahlenbelastung zu Erkenntnisgewinn führen, da die spektralen Informationen aus den bereits gewonnenen Nieder- und Hochspannungsdatensätzen extrahiert werden können [5, 9, 12, 44, 45]. Nachbearbeitungsalgorithmen ermöglichen bei der anschließenden Bildrekonstruktion (Erläuterung und Darstellung der DECT-Nachbearbeitung und Rekonstruktion unter Kapitel 2.5) die Extraktion von Spektralinformationen der korrespondierenden Voxel<sup>4</sup> der Nieder- und Hochspannungsdatensätze [12].

Derzeitig existieren für etablierte Algorithmen drei Hauptanwendungsgebiete. Erstens die Optimierung der Bildqualität durch detailliertere Graustufen und Reduktion von Bildartefakten [46, 47]. Zweitens die Identifikation, Unterscheidung und Quantifizierung von Materialien wie Iod, Calcium oder Harnsäure durch Materialdekompositionsalgorithmen, die eine präzise Differenzierung und Farbcodierung ermöglichen [5, 12]. Drittens die Farbcodierung der Anzahl verschiedener Materialien oder der Menge eines Stoffs, etwa in Iodkarten oder VNCa-Bildern, die eine semiquantitative und quantitative Analyse erlauben [5, 12, 47].

Als Beispiel für einen der beschriebenen, farbcodierenden Nachbereitungsalgorithmen sei an dieser Stelle der Algorithmus „syngo.CT DE bone marrow“ genannt, der in dieser Dissertation Anwendung fand.

Diesem Algorithmus liegt die Annahme von Thomas et al. [48] zugrunde, dass Voxel innerhalb des Knochenmarks drei Materialfraktionen mit unterschiedlichen Röntgenabsorptionscharakteristika (Fettgewebe, Weichteilgewebe und Calcium) enthalten können, die zur Gesamtabschwächung innerhalb des Voxels beitragen.

---

<sup>4</sup> **Voxel:** dreidimensionales Äquivalent zum zweidimensionalen Pixel

Die Gesamtschwächung innerhalb des Voxels könne in eine Fett- und Weichteilpartition und eine Calciumpartition aufgeteilt werden [48].

Die Verrechnung der durch Calcium erzeugten spannungsabhängigen charakteristischen Spektren ermöglicht eine Materialzerlegung von Knochen und Knochenmark. Durch die Subtraktion von Calcium aus einem Voxel wird die Untersuchung des verbleibenden gelben und roten Knochenmarks möglich. Die entstehende Farbcodierung kennzeichnet die Abweichung der Hounsfield-Einheiten (HU) des verbliebenen Wasser- und Fettgehalts [25, 39]. Die Scanparameter des DECT beeinflussen die Bildqualität und Aussagekraft des Algorithmus, da diese durch die DEratio und spektrale Abschwächung bestimmt werden [25].

## 1.2 Aktueller Forschungsstand

Die CT gilt aufgrund ihrer diagnostischen Effizienz und Wirtschaftlichkeit als Standardverfahren in der Notfalldiagnostik. Im Vergleich zur MRT bietet die CT eine raschere, kosteneffizientere und flächendeckendere Diagnostik insbesondere bei Blutungen und Frakturen [49-51]. Die MRT bietet hingegen als größten Vorteil eine hohe Weichteilauflösung, die mit SSCT nicht erreicht werden kann [52, 53]. Somit ist auch die Darstellung von Knochenmark inklusive Knochenmarkpathologien in der klinischen Diagnostik bisher tendenziell eher zeit- und kostenintensiveren Techniken wie der MRT, aber z. B. auch der Positronenemissionstomographie mit Computertomographie oder Knochenszintigraphie vorbehalten [31, 54, 55].

Die Diskrepanz zwischen kostenintensiven Techniken zur Weichteildarstellung und der vergleichsweise preiswerten, aber weniger zur Weichteildarstellung geeigneten SSCT sollte in der jüngsten Zeit durch den Einsatz von DECT minimiert werden [7, 56, 57]. Mittlerweile erlauben spezielle Rekonstruktionsalgorithmen auch durch kostengünstigere DECT-Untersuchungen eine verbesserte Weichteilauflösung und mit der MRT vergleichbare Aussagen über das Knochenmark [38, 39, 58, 59]. Sowohl die technischen Ansätze der DECT als auch die Nachbearbeitungsalgorithmen befinden sich in stetiger Weiterentwicklung, um den medizinischen Nutzen weiter zu verbessern [6, 13, 60].

Nachfolgend sind explizit auf das Knochenmark bezogene bisherige Erkenntnisse zur Bildgebung mittels DECT inklusive der Anwendung von Knochenmark-Nachbearbeitungsalgorithmen dargestellt. Ziel ist die Identifikation von Forschungslücken, um speziell die Knochenmarkuntersuchung mittels DECT weiterentwickeln zu können.

Die Durchführung von CT-Untersuchungen mit intravenöser Kontrastmittelgabe bleibt insbesondere bei unklarem Infektionsherd oder im Rahmen des Stagings von zentraler diagnostischer Bedeutung. Das American College of Radiology empfiehlt in seinen Appropriateness Criteria ausdrücklich den Einsatz dieser

Technik bei Verdacht auf Sepsis. Besonders bei schwer erkrankten PatientInnen<sup>5</sup> oder IntensivpatientInnen erweist sich die Methode als diagnostisch wertvoll, da Infektionsherde in einem großen Teil der Fälle zuverlässig nachgewiesen werden können [61]. Die Kontrastmittelgabe erhöht die Sensitivität und diagnostische Sicherheit, insbesondere bei intraabdominellen und thorakalen Infektionen sowie bei der Beurteilung von Komplikationen wie Abszessen oder Organbeteiligungen [62].

Im Jahr 2015 wiesen Thomas et al. [48] im Rahmen ihrer Untersuchungen zur Calcium-Subtraktion mittels DECT auf das Potenzial dieser Technik zur Beurteilung der Knochenmarkbeteiligung der Wirbelsäule beim Multiplen Myelom hin und zeigten deren Vorteile gegenüber der herkömmlichen SSCT auf. Zugleich betonten sie die Notwendigkeit, den möglichen Einfluss einer kontrastmittelbedingten Iodaufnahme auf die Erkennung von Läsionen mittels virtual-non-calcium-Technik (Virtual-non-calcium und virtual-non-contrast unter Kapitel 1.1.4) genauer zu klären.

Neben dem Einfluss des Kontrastmittels ist für die Interpretation der mittels DECT ermittelten, absoluten Knochenmarkwerte auch die Berücksichtigung weiterer Faktoren wie insbesondere demographischer und klinischer Einflussgrößen essenziell [11, 63, 64].

---

<sup>5</sup> **Hinweis zur geschlechtergerechten Sprache:** In dieser Arbeit wird zur besseren Lesbarkeit überwiegend die Bezeichnung PatientInnen stellvertretend für Patienten und Patientinnen verwendet. Diese Formulierung steht stellvertretend für alle Personen, unabhängig von ihrem Geschlecht oder ihrer geschlechtlichen Identität. Die gewählte Schreibweise dient ausschließlich der sprachlichen Vereinfachung und ist keinesfalls diskriminierend gegenüber Personen gemeint, die sich nicht als männlich oder weiblich identifizieren.

Für die statistische Auswertung wurde entsprechend der in den vorliegenden klinischen Datensätzen verfügbaren Angaben ausschließlich zwischen den binären Geschlechtern männlich und weiblich unterschieden. Diese Beschränkung erfolgt aus methodischen Gründen und spiegelt keine wertende Haltung wider, sondern dient der Wahrung der Vergleichbarkeit und Nachvollziehbarkeit der erhobenen Daten im wissenschaftlichen Kontext.

Deshalb untersuchten Hagen et al. [63] 2022 den Einfluss u. a. demographischer Daten auf das mittels DECT visualisierte Knochenmark. Sie konnten zeigen, dass eine negative Korrelation zwischen dem Alter einer Person und deren Knochenmarkdichte in der thorakolumbalen Wirbelsäule besteht. Dies wird auf die Umwandlung von hämatopoetisch aktivem (rotem) Knochenmark in fetthaltiges (gelbes) Knochenmark zurückgeführt. Diese physiologische Veränderung der Knochenmarkzusammensetzung wurde ebenfalls mittels Bildgebung durch MRT beschrieben [65].

Die altersabhängige Veränderung des Knochenmarks ist geschlechtsunabhängig und ebenfalls mit DECT zu beobachten [63]. Darüber hinaus nimmt die Knochenmarkdichte von der Brustwirbelsäule bis zur Lendenwirbelsäule von kranial nach kaudal ab [63]. Außerdem unterlag die Knochenmarkkonversion der PatientInnenkohorte von Hagen et al. multiplen Faktoren, wie beispielsweise einer Herzinsuffizienz (NYHA I-IV), erhöhten Entzündungsparametern (C-reaktives Protein) sowie einer erhöhten Laktatdehydrogenase [63]. Insbesondere die Korrelation mit Herzinsuffizienz wird auf erhöhte Entzündungsparameter sowie eine geänderte Knochenvascularisierung und die daraus resultierende Reaktivierung des Knochenmarks zurückgeführt [66, 67]. Die Ergebnisse von Hagen et al. erlauben allerdings keine abschließende Beurteilung des Einflusses der kontrastverstärkten DECT-Daten auf die korrelierten Parameter und deren Aussagekraft in Abhängigkeit von der Kontrastmittelphase [63].

In Anlehnung hieran lieferten Fervers et al. im Jahr 2023 die bislang einzige umfassende Analyse zur physiologischen Iodaufnahme des Knochenmarks nach intravenöser Kontrastmittelgabe mittels DECT. Es konnte gezeigt werden, dass die Iodaufnahme im Knochenmark signifikant durch die volumetrische Knochenmarkdichte (vBMD), den Iod-Blutpool, das Alter einer Person sowie ihr Geschlecht beeinflusst wird, wobei die vBMD und der Iod-Blutpool, gemessen als Iodkonzentration in großen abdominalen Gefäßen, den stärksten Einfluss aufwiesen. Die Iodaufnahme erfolgte proportional zur lokalen Knochendichte und zur systemischen Iod-Verfügbarkeit, während ältere PatientInnen und Frauen tendenziell niedrigere Dichtewerte aufwiesen, was auf alters- und geschlechtsabhängige

Unterschiede in Knochenstruktur und Perfusion zurückgeführt wurde. Auf dieser Grundlage wurden patientenadjustierte Referenzwerte berechnet, die eine differenzierte Interpretation ermöglichen und die physiologische Iodaufnahme im Knochenmark in Abhängigkeit von Knochendichte und Iod-Blutpool abbilden. Damit stellt diese Studie, soweit ersichtlich, die erste quantitative Untersuchung der physiologischen Iodaufnahme des Knochenmarks mittels DECT dar und liefert Referenzwerte, die für die diagnostische Bewertung von wesentlicher Bedeutung sind [64].

Auch Gotta et al. zeigten, dass Kontrastmittel die mittels DECT bestimmten absoluten Werte der vBMD beeinflussen, sodass die Interpretation alters- und geschlechtsabhängig angepasst werden muss. Es werden auch kontrastmittelbedingte, diagnostische Fehlklassifikationen beschrieben, insbesondere bei älteren Frauen, und die Notwendigkeit einer phasen- und patientenangepassten Interpretation betont [11].

Unterschiedliche Ergebnisse zur Knochenmarkdichte in DECT-Studien werden in der Literatur somit u. a. auf die Knochenmarkinvolution [63] und die vBMD [64] zurückgeführt. Beide beeinflussen die gemessenen Dichtewerte, beruhen jedoch auf unterschiedlichen biologischen und bildgebenden Grundlagen.

Die Knochenmarkinvolution beschreibt den physiologischen Übergang von hämatopoetischem zu fetthaltigem Knochenmark, der mit zunehmendem Alter, aber auch unter bestimmten pathologischen Bedingungen auftritt [68, 69]. Dieser Prozess geht mit einer Zunahme des Fettanteils einher und führt zu einer Abnahme der in der DECT gemessenen Knochenmarkattenuation. Die DECT-basierte Quantifizierung des Fettanteils wurde wiederholt durch Magnetresonanztomographie und histologische Methoden validiert [70-73].

Die vBMD hingegen erfasst die mineralische Dichte des trabekulären Knochens und gilt als etablierter Parameter zur Beurteilung der Knochenqualität und des Osteoporoserisikos. Mit DECT lässt sich die vBMD unabhängig vom Fettgehalt des Knochenmarks bestimmen, insbesondere durch Korrekturverfahren, die den Einfluss der Knochenmarkverfettung herausrechnen [73, 74].

Mehrere Studien belegen, dass vBMD und Knochenmarkfettfraktion unabhängig voneinander variieren können und beide Parameter für die Interpretation von DECT-Daten berücksichtigt werden sollten [70, 73, 74].

Zusammengefasst offenbart der aktuelle Stand der Literatur nur wenig Forschung, die explizit den Einfluss der intravenösen Kontrastmittelgabe auf die Berechnung der Knochenmarkdichte mit Hilfe von DECT untersuchten. Es existieren Studien darüber, dass mittels DECT Knochenmarkveränderungen identifiziert werden können [38, 39, 58, 59, 63]. Es wird darauf hingewiesen, dass iodhaltiges Kontrastmittel die Bestimmung der Knochenmark- bzw. Knochenmineraldichte signifikant beeinflussen kann [11, 64]. Außerdem wurden bereits signifikante demographische und klinische Einflussfaktoren auf die im DECT gemessene Knochenmarkdichte offenbart [11, 63, 64]. Gleichwohl bleibt bislang eine phasenspezifische Bewertung des Kontrastmitteleinflusses auf die mit DECT gemessene Knochenmarkdichte erforderlich, da bisherige Studien keine Aussagen zur Knochenmarkdichte unter Berücksichtigung der jeweiligen Kontrastmittelphase bzw. -konzentration und den klinischen Einflussfaktoren in vivo ermöglichen. Einzelne Arbeiten betonen die Notwendigkeit spezifischer Korrekturalgorithmen, beispielsweise unter Einbeziehung der individuellen Iodkonzentration in den Gefäßen, um eine hohe Übereinstimmung zwischen nativen und kontrastmittelverstärkten Messungen sicherzustellen [64].

Die Aussagekraft über die Knochenmarkdichte in der DECT unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz und der Beeinflussbarkeit durch Algorithmen ist demnach bisher unzulänglich erforscht. Allerdings bedingen viele klinische Fragestellungen den Einsatz einer intravenösen Kontrastmittelgabe, weshalb eine zuverlässige Aussage über den tatsächlichen Einfluss der iodhaltigen Kontrastmittelphase auf die gemessenen Knochenmarkwerte sowie damit einhergehend auf die klinischen Einflussfaktoren eminent wichtig erscheint.

### 1.3 Zielsetzung

Diese Dissertation knüpft an die Forderungen von Thomas et al. [48] an, den Einfluss des iodhaltigen Kontrastmittels auf die Knochenmarkquantifizierung zu untersuchen. Ebenso soll sie in Anlehnung an Hagen et al. [63] die Korrelation mit demographischen und klinischen Einflussfaktoren auf die Knochenmarkkonversion in Abhängigkeit der Kontrastmittelfase berücksichtigen und zusätzlich zu Fervers et al. [64] und Gotta et al. [11] detailliertere Erkenntnisse liefern.

Um dies zu überprüfen, wird mit dem in Kapitel 2.1 dargestellten Forschungsdesign zunächst der Einfluss der intravenösen Kontrastmittelgabe in Abhängigkeit von der Kontrastmittelfase und Wirbelkörperhöhe quantifiziert. Darüber hinaus wird untersucht, mit welcher Stärke sich mögliche Veränderungen der Knochenmarkdichte in den drei Kontrastmittelfasen zeigen und in welchem Zusammenhang diese mit weiteren klinischen Einflussfaktoren stehen.

Vor diesem Hintergrund wurden die nachstehenden Ziele dieser Arbeit bestimmt:

- 1) Systematische Untersuchung des Einflusses der intravenösen Kontrastmittelgabe auf die mit DECT berechnete Knochenmarkdichte, um die diagnostische Präzision des Verfahrens zu bewerten
- 2) Analyse und Bewertung klinischer Einflussfaktoren auf die mit DECT bestimmte Knochenmarkdichte unter Berücksichtigung des Einflusses intravenöser Kontrastmittel

## **1.4 Zentrale Forschungsfrage und Hypothesen**

Die zentrale Forschungsfrage dieser Dissertation lautet:

- Welchen Einfluss hat die intravenöse Kontrastmittelgabe auf die Berechnung der Knochenmarkdichte mit Hilfe von DECT, insbesondere im Hinblick auf die Korrelation mit klinischen Parametern?

Grundlage dieser Untersuchung bilden die beiden im Folgenden definierten Arbeitshypothesen:

- 1) Die intravenöse Kontrastmittelgabe hat keinen signifikanten Einfluss auf die Berechnung der Knochenmarkdichte mittels DECT.
- 2) Unter Berücksichtigung der intravenösen Kontrastmittelgabe besteht im Hinblick auf die Korrelation mit klinischen Parametern kein signifikanter Einfluss auf die mit DECT berechnete Knochenmarkdichte.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Beschreibung des Forschungsdesigns**

#### **2.1.1 Untersuchungsart**

Die Untersuchung der zentralen Forschungsfrage erfolgt anhand einer retrospektiven, monozentrischen Kohortenstudie und anschließender Varianzanalyse mit Messwiederholung. Die Daten hierzu stammen aus medizinischen Aufzeichnungen der radiologischen Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Tübingen.

#### **2.1.2 Untersuchungsablauf**

Zu Beginn wurden Fälle identifiziert, die sowohl medizinisch anhand patientenindividueller Einflussfaktoren (Erläuterung und Darstellung der Stichprobenauswahl unter Kapitel 2.3) als auch technisch anhand der durchgeführten CT-Untersuchung (Technische Daten und DECT-Scanprotokoll unter Kapitel 2.4) für die Analyse geeignet erschienen. Hieran angeschlossen wurde mit einer Nachbearbeitungssoftware die Rekonstruktion der Rohdatensätze durchgeführt (DECT-Nachbereitung und Bildrekonstruktion unter Kapitel 2.5). Im dritten Schritt wurden in verschiedenen Wirbelkörperhöhen Dichtemessungen bei den rekonstruierten Datensätzen vorgenommen (Durchführung der Dichtemessung unter Kapitel 2.6).

### **2.2 Ethische Aspekte und Datenschutz**

Die vorliegende Dissertation wurde gemäß den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki sowie den geltenden Datenschutzbestimmungen der europäischen Datenschutz-Grundverordnung und des Bundesdatenschutzgesetzes durchgeführt. Vor Beginn der Datenerhebung erfolgte die ethische Begutachtung und Genehmigung durch die zuständige Ethikkommission an der medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen unter dem Aktenzeichen 070/2021BO2 vom 22.03.2021.

Es wurden ausschließlich retrospektiv erhobene, pseudonymisierte Patientendaten verwendet. Eine Re-Identifikation der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer war zu keinem Zeitpunkt möglich. Der Zugriff auf die Daten erfolgte ausschließlich durch autorisierte Personen, die an das Datengeheimnis und die ärztliche Schweigepflicht gebunden sind. Die Speicherung und Verarbeitung der Daten erfolgte auf geschützten Servern der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen, unter Einhaltung der jeweils gültigen Datenschutzrichtlinien.

Da es sich um eine retrospektive Datenauswertung ohne Eingriff in die klinische Versorgung handelt, war keine gesonderte Einwilligung der PatientInnen erforderlich und eine Registrierung im Deutschen Register Klinischer Studien wurde nicht vorgenommen. Die Untersuchung wurde als nicht-interventionelle Studie gemäß den geltenden ethischen und datenschutzrechtlichen Vorgaben konzipiert und ausgewertet.

## **2.3 Erläuterung und Darstellung der Stichprobenauswahl**

Die Auswahlkriterien der PatientInnen sind einerseits medizinisch und andererseits technisch begründet.

Grundlage des Untersuchungskollektivs sind PatientInnen, bei denen in den Jahren 2016 bis 2021 eine radiologische Bildgebung mit dem DECT Somatom Definition Flash (Siemens Healthcare Erlangen, Deutschland) erfolgte. Das Gerät wurde in diesem Zeitraum in der Abteilung für Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen eingesetzt.

Voraussetzung waren DECT-Untersuchungen, bei denen sowohl die native, arterielle und portalvenöse Kontrastmittelphase in einer Sitzung und jeweils bei einer Person erfasst wurden. Für die anschließenden Dichtemessungen waren Rekonstruktionen nötig, die in allen drei Kontrastmittelphasen die Brustwirbelkörper 10, 11 und 12 (BWK 10, BWK 11 und BWK 12), sowie die Lendenwirbelkörper 1 und 2 (LWK 1, LWK 2) abbildeten.

Mit dem Picture Archiving and Communication System (PACS) Centricity™ RA1000 Workstation und Untersuchungs-Manager (Version 7.0) von GE HealthCare Technologies, USA erfolgte die Suche nach PatientInnen, deren Untersuchungen die technischen Anforderungen erfüllten.

Im nächsten Schritt der Akquise wurden die vorläufig ausgewählten PatientInnen nach medizinischen Kriterien gemustert. Grundlage hierfür war das lokale Radiologieinformationssystem des Universitätsklinikums Tübingen (kurz: „RIS lokal“) und die darin abrufbaren, vor der durchgeführten DECT-Untersuchung erstellten Arztbriefe.

Als medizinische Ausschlusskriterien wurden vorab insbesondere zytotoxische, myelonsuppressive Tumorbehandlungen sowie Grund- bzw. Vorerkrankungen mit nicht auszuschließendem Einfluss auf das Knochenmark definiert. Ein mit DECT detektierbarer stärkerer Anstieg der Knochenmarkverfettung in Lendenwirbeln nach Tumorbehandlungen, wie Chemotherapie und Bestrahlung, wurde von Hui et al. [71] beschrieben. Aus diesem Grund wurden alle PatientInnen, die mit klassischen Chemotherapeutika behandelt worden waren und/oder eine Radiotherapie erhalten hatten, ausgeschlossen. Im Staging nachgewiesene Malignome, die über ein lokales Tumorstadium hinausgingen, führten ebenfalls zum Ausschluss.

Die unterschiedliche Anzahl an PatientInnen und Untersuchungen ist durch die mehrfache, mit zeitlichem Abstand erfolgte Untersuchung einiger PatientInnen zu begründen. Die Größe der Zielgruppe (104 PatientInnen mit 179 DECT) verglichen zur anfänglich durchsuchten PatientInnen- bzw. DECT-Anzahl im PACS Centricity™ (ca. 3000 Fälle) ist deutlich kleiner. Dies ist hauptsächlich durch die technischen und medizinischen Ausschlusskriterien bedingt. Weil die VNC-Technik die Berechnung der nativen Kontrastmittelphase ermöglicht (siehe Erläuterungen zu virtual-non-calcium und virtual-non-contrast unter Kapitel 1.1.4),

wurden aus diagnostischen Gründen nur in Ausnahmefällen alle drei Kontrastmittelphasen aufgezeichnet.

Ein großer Anteil der PatientInnen, die mit dem verwendeten DECT untersucht wurden, ist an über das lokale Tumorstadium hinausgehenden Malignomen erkrankt bzw. erhielt myelonsuppressive Behandlungen, beispielweise Chemotherapeutika oder Bestrahlungen. Viele gefundene Fälle entsprechen Verlaufskontrollen dieser PatientInnen und wurden somit ebenfalls ausgeschlossen, da die komplette Regeneration des Knochenmarks im zeitlichen Verlauf von Beginn an ausgeschlossen wurde. Dies gilt ebenso für Erkrankungen und deren Behandlungen (z. B. aus der Kindheit der PatientInnen), die ggf. noch dokumentiert waren, aber nicht der Konsultationsgrund für derzeitige DECT-Untersuchungen darstellte. Eine fälschliche Einbeziehung von PatientInnen, bei denen myelonsuppressive Erkrankungen oder Behandlungen nicht vollständig dokumentiert wurden, ist nicht gänzlich auszuschließen.

Zur Charakterisierung der Studienpopulation wurden die demografischen Basisdaten Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI) dokumentiert. Der BMI hat in seiner Verwertung bekanntermaßen Einschränkungen, allerdings ermöglicht der Index bei Erwachsenen die Einteilung in Gewichtsklassen<sup>6</sup> nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [75].

Darüber hinaus wurden laborchemische Parameter erfasst. Die erhobenen Variablen umfassten Hämatokrit, Hämoglobin, Erythrozyten-, Thrombozyten- und Leukozytenzahl sowie Kreatinin und C-reaktives Protein. Diese Daten wurden retrospektiv aus den elektronischen Patientenakten entnommen und in anonymisierter Form in die Auswertung einbezogen. Es wurden lediglich Laborparameter

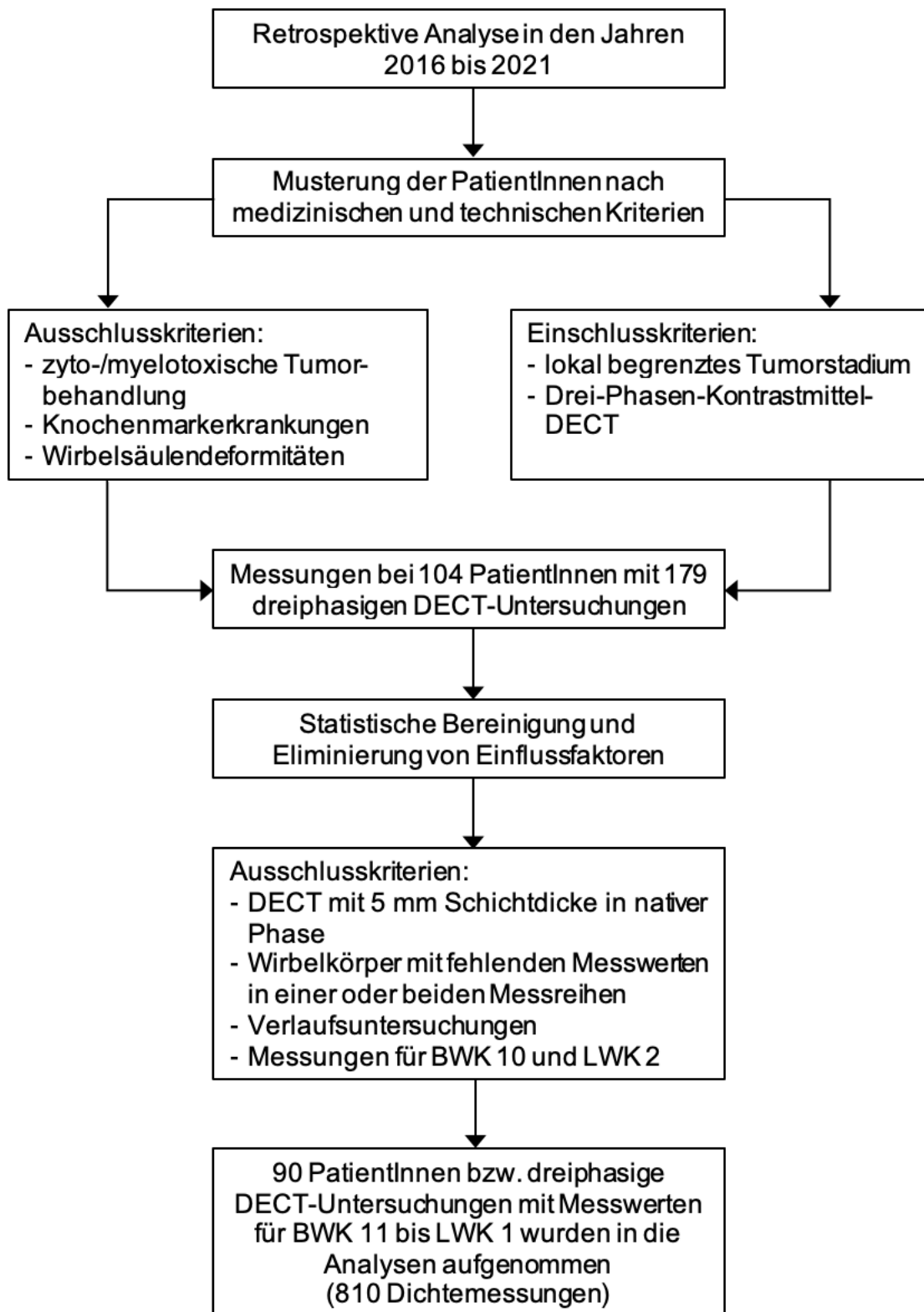
---

<sup>6</sup> **WHO-Klassifikation von Erwachsenen nach BMI (kg/m<sup>2</sup>):**

- Untergewicht: < 18,50
- Normalgewicht: 18,50–24,99
- Übergewicht: ≥ 25,00
  - Präadipositas: 25,00–29,99
  - Adipositas Grad I: 30,00–34,99
  - Adipositas Grad II: 35,00–39,99
  - Adipositas Grad III: ≥ 40,00

berücksichtigt, die maximal sieben Tage vor oder nach dem DECT-Untersuchungszeitpunkt erhoben wurden. Die Erhebung diente sowohl der Beschreibung der Stichprobe als auch als Grundlage für die anschließende Analyse möglicher Zusammenhänge zwischen den klinischen Merkmalen und den mittels DECT bestimmten Knochenmarkdichtewerten.

Die Auswahl erfolgte lediglich auf der Basis von im lokalen RIS des Universitätsklinikums Tübingen gespeicherten Dokumenten. Eine erneute Befragung der PatientInnen erfolgte nicht. Eine detaillierte Beschreibung der endgültigen Stichprobe findet sich im Ergebnisteil unter Kapitel 3.1. Der Akquise- und Auswahlprozess ist nachfolgend in Abbildung 1 visualisiert.



**Abbildung 1.** Flussdiagramm zur Darstellung der Stichprobenauswahl.

## 2.4 Technische Daten und DECT-Scanprotokoll

Alle verwendeten CT-Untersuchungen wurden mit dem gleichen 2. Generation DECT (Somatom Definition Flash; Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) aufgenommen.

Die über die Röhrenspannung definierte Härte der Röntgenstrahlung betrug in Röhre A stets 100 kV und in Röhre B stets 140 kV inklusive Zinnfilter.

Die Lagerung bzw. Untersuchungseinrichtung erfolgte bei allen PatientInnen nach dem Prinzip feet first supine, d. h. in Rückenlage mit dem beginnenden Vorschub der Füße in den bildgebenden Bereich des CT.

Bei allen Untersuchungen erfolgte die intravenöse Gabe des Kontrastmittels „Imeron® 350“ (350 mg Iod/ml) gewichtsadaptiert mit 1,2 ml pro kg Körpergewicht. Die Scans der arteriellen und portalvenösen Kontrastmittelphasen wurden standardisiert 35 bzw. 65 Sekunden nach vollständiger Kontrastmittelapplikation durchgeführt.

Die elektrische Stromstärke (mAs) bzw. der Röhrenstrom wies bei allen PatientInnen bzw. Bildgebungen leichte Differenzen auf, da diese automatisch durch das Gerät anhand der Konstitutionen der PatientInnen bzw. Übersichtsaufnahme berechnet wurde.

Die Schichtdicke (Slice thickness, ST) und verwendete Kernel zeigten sich für die in der nativen Phase angewendeten Scanprotokolle variabel. Somit wiesen im Rohdatensatz 17 von 179 Scanprotokollen in der nativen Phase eine ST von 5 mm und dem Kernel Q40f auf, wohingegen die restlichen Protokolle mit einer ST von 1,5 mm und dem Kernel Q30f bzw. I31f erfasst wurden.

Entsprechende Benennungen der nativen Rohdatensätze lauten:

- 1) „Thx/Abd nativ DE Q30 A\_100kV“ und „Thx/Abd nativ DE Q30 B\_Sn140kV“ (ST: 1,5 mm; Kernel: Q30f)
- 2) „Bone Marrow 1.5 I31f 1 #PP A\_100kV“ und „Bone Marrow 1.5 I31f 1 #PP B\_Sn140kV“ (ST: 1,5 mm; Kernel: I31f)
- 3) „Thorax/Abdomen/Becken DualEnergy nativ A\_100kV“ und „Thorax/Abdomen/Becken DualEnergy nativ B\_Sn140kV“ (ST: 5 mm; Kernel: Q40f)

Die Parameter für die Erstellung der arteriellen Rohdatensätze waren bei allen Bildgebungen identisch, sodass hier stets eine ST von 1 mm und der Kernel I31f angewendet wurden. Die Rohdatensätze wurden „Thorax KM DE 1.0 I31f 1 VIA A\_100 kV“ und „Thorax KM DE 1.0 I31f 1 VIA B\_Sn 140 kV“ genannt.

Die Parameter für die Erstellung der portalvenösen Rohdatensätze waren ebenfalls bei allen Bildgebungen identisch, sodass hier stets eine ST von 1 mm und der Kernel I30f angewendet wurden. Die Rohdatensätze wurden „Abd KM 1.0 I30F VIA A\_100 kV“ und „Abd KM 1.0 I30F VIA B\_140 kV“ genannt.

## 2.5 DECT-Nachbereitung und Bildrekonstruktion

Die Nachbearbeitung der Daten dieser Dissertation erfolgte mit der Software Syngo Dual Energy (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) unter der Verwendung des Algorithmus „syngo.CT DE bone marrow“.

Die für die Rekonstruktion verwendeten Rohdatensätze wurden hierzu aus der Datenbank Centricity™ an die Nachbearbeitungssoftware versendet. Die Nachbearbeitung bzw. multiplanare Rekonstruktion (MPR) durch die Software erfolgte mit den voreingestellten Parametern des Application profile bone marrow. Darüber hinaus erfolgten keine Änderungen der Standardeinstellungen.

Die Abgrenzung der Signalintensität des Knochenmarks gegenüber den umliegenden Gewebearten wurde durch eine maximale Darstellung von 600 HU und einen Schwellenwert von 100 HU erreicht. Das gelbe Knochenmark wurde im Bereich von -110 HU für die niederenergetische bzw. -96 HU für die hochenergetische Röntgenstrahlung dargestellt. Analog dazu wurde das rote Knochenmark in einem Bereich von 60 HU für die niederenergetische Röntgenstrahlung und 54 HU für die hochenergetische Röntgenstrahlung dargestellt.

Die Fensterweite (W) der Rekonstruktionen wurde standardisiert auf 600 und 400 HU eingestellt. Die Fenstermitte (C) wurde entsprechend auf 150 bzw. 0 HU festgelegt. Der Alphawinkel lag stets bei 50 Grad.

Die Rekonstruktion erfolgte bei allen 179 Fällen der 104 PatientInnen jeweils für die native, arterielle und portalvenöse Kontrastmittelphase in der sagittalen und axialen Ebene. Alle Rekonstruktionen wurden vom Verfasser dieser Dissertation eigenständig erstellt.

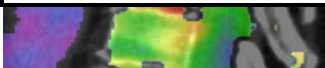
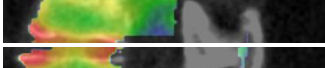
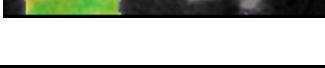
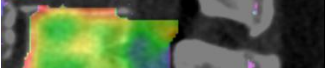
In allen drei Kontrastmittelphasen lag ein besonderer Fokus auf dem Bereich der unteren Brustwirbelsäule mit BWK 10, 11 und 12, sowie der oberen Lendenwirbelsäule mit LWK 1 und 2. Um die Rechenzeit bei der Erstellung der Rekonstruktion zu minimieren, wurden Körperareale mit Sicherheitsabstand zu den Wirbelkörpern von Interesse nicht mehr abgebildet. Hiermit sind beispielsweise die frontalen und lateralen Wände jedes Situs sowie Bereiche oberhalb der mittleren Brustwirbelsäule und unterhalb der unteren Lendenwirbelsäule gemeint.

Um eine fehlerhafte Bestimmung der Nummerierung der Wirbelkörper zu vermeiden, dienten anatomisch einerseits das Promontorium vertebrae und andererseits die von kranial nach kaudal gezählten Rippen zur Orientierung. Die Höhenwiedererkennung wurde für die anschließenden Messungen jeweils durch die Markierung von BWK 12 mit einem Pfeil gewährleistet (siehe Abbildung 3).

Die Rekonstruktionen der nativen Kontrastmittelphase bildeten am häufigsten alle fünf Wirbelkörper ab. Bei den Rekonstruktionen der arteriellen Kontrastmittelphase fehlten technisch bedingt oft die nicht abgebildeten unteren Wirbelkörper, insbesondere der zweite, aber auch der erste LWK. Bei den Rekonstruktionen der portalvenösen Kontrastmittelphase fehlten verfahrenstechnisch oft die nicht abgebildeten oberen Wirbelkörper, insbesondere der zehnte, aber auch der elfte BWK (Absolute Anzahl der Messergebnisse der Dichtemessungen in Tabelle 1 unter Kapitel 2.6.2).

Die verrechneten Datensätze wurden nach Abschluss der Rekonstruktionen standardisiert benannt und für eine dauerhafte Speicherung und die anschließenden Dichtemessungen zurück in das PACS Centricity™ versendet. Folgende Abkürzungen wurden für standardisierte Benennungen der Rekonstruktionen verwendet: „MPR“ (Multiplanare Rekonstruktion), „Abd/Thx“ (Abdomen/Thorax), „sag.“ (sagittal), „ax.“ (axial), „nativ“ (native Kontrastmittelphase), „art.“ (arterielle Kontrastmittelphase) und „pv“ (portalvenöse Kontrastmittelphase bzw. Ausscheidungsphase). Beispiel: „MPR Abd/Thx sag. art.“ beschreibt die multiplanare Rekonstruktion des Abdomens und Thorax‘ in der sagittalen Schnittbildführung während der arteriellen Kontrastmittelphase.

Nachfolgende Abbildung 2 zeigt eine beispielhafte Bildrekonstruktion und dient der ergänzenden bildlichen Darstellung sowie weiterführenden Erläuterung.

|        | Nativ                                                                             | Arteriell                                                                          | Portalvenös                                                                         |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| BWK 8  |  |  |  |
| BWK 9  |  |  |  |
| BWK 10 |  |  |  |
| BWK 11 |  |  |  |
| BWK 12 |  |  |  |
| LWK 1  |  |  |  |
| LWK 2  |  |  |  |
| LWK 3  |  |  |  |

**Abbildung 2.** Beispielhafte Bildrekonstruktion nach Verwendung des Algorithmus „syngo.CT DE bone marrow“ im Programm Syngo Dual Energy (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland).

Die Rekonstruktion erfolgt durch Verrechnung der mit dem DECT Somatom Definition Flash (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) erfassten Bilddatensätze aus Röhre A (Röhrenspannung 100 kV) und Röhre B (Röhrenspannung 140 kV und Einsatz eines Zinnfilters).

Die Abbildung zeigt von links nach rechts die Bildrekonstruktion eines Wirbelsäulenabschnitts in der nativen, arteriellen und portalvenösen Kontrastmittelphase. Die Farbcodierung ist auf die Standardeinstellungen des Algorithmus zurückzuführen, wobei blau-grüne Farbtöne im Vergleich zu gelb-roten Farbtönen auf niedrigere HU bzw. eine niedrigere Knochenmarkdichte hinweisen. Die Legende am linken Abbildungsrand markiert die abgebildeten Wirbelkörperhöhen beginnend mit dem achten BWK bis hin zum dritten LWK. Allerdings erfolgten die

Messungen der Knochenmarkdichte in dieser Dissertation lediglich für BWK 10 bis LWK 2.

Bei den Rekonstruktionen dieser Beispielpatientin fehlen etwa die Hälfte von LWK 1 und der ganze LWK 2 in der Bildmitte, was die methodische Limitation der technisch bedingten fehlenden Messungen verdeutlicht: Die unteren Wirbelkörper sind in der arteriellen Kontrastmittelfase nicht vom Scanner erfasst worden und somit nicht rekonstruierbar.

## **2.6 Durchführung der Dichtemessung**

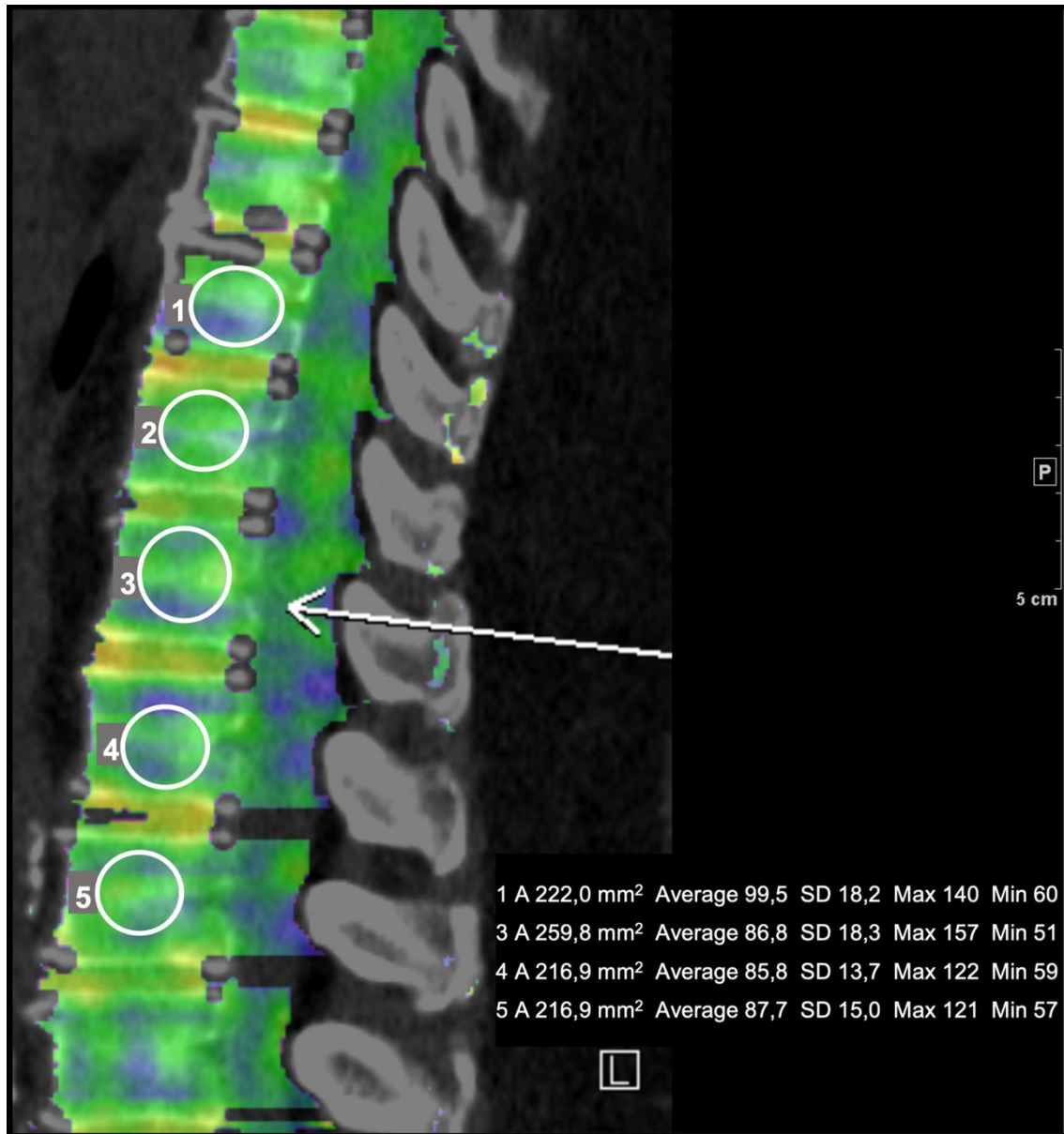
### **2.6.1 Allgemeine Erläuterung zur Dichtemessung**

Die Dichtemessungen (d. h. das Auslesen der Dichtewerte aus den Rekonstruktionen) wurden nach Instruktion eigenständig vom Verfasser dieser Dissertation durchgeführt. Jede Dichtemessung wurde zur Verbesserung der Genauigkeit zwei Mal aus der Rekonstruktion ausgelesen: Zunächst wurde eine komplette Messreihe für alle 179 Untersuchungen (BWK 10 bis LWK 2 in allen drei Kontrastmittelfasen) erstellt. Danach erfolgte zeitlich versetzt die unabhängige Erfassung einer zweiten Messreihe.

Für die eigentliche Messung wurde mit dem PACS der Mittelpunkt der Wirbelsäule beziehungsweise der Wirbelkörper dreidimensional möglichst präzise erfasst. Begründet wird dies erstens dadurch, dass das Knochenmark insbesondere im Zentrum der Wirbelkörper vorzufinden ist und zweitens um Messungenauigkeiten am Übergang zwischen dem Markraum und der Kortikalis sowie durch einsprossende Gefäße zu vermeiden. Zusätzlich diente der mit einem weißen Pfeil markierte zwölfte BWK für die exakte Höhenbestimmung (siehe Abbildung 3).

Die Messungen vom zehnten BWK bis zum zweiten LWK erfolgten in allen drei Kontrastmittelfasen mit einer Fläche von mindestens 200 mm<sup>2</sup>, um eine Streuung durch punktuell gemessene Dichteunterschiede in den Wirbelkörpern zu vermeiden.

Nachfolgende Abbildung 3 zeigt die beispielhafte Durchführung einer Dichtemessung und dient der ergänzenden bildlichen Darstellung sowie weiterführenden Erläuterung.



**Abbildung 3.** Screenshot zur Erläuterung der Durchführung der Dichtemessungen mit dem Programm Centricity™ PACS RA1000 Workstation und Untersuchungs-Manager (Version 7.0) von GE HealthCare Technologies, USA. A = Fläche [mm<sup>2</sup>] des Bereichs von Interesse (Region of Interest, ROI), Average = durchschnittliche Knochenmarkdichte [HU] der analysierten ROI, SD = Standardabweichung (Standard Deviation) der Knochenmarkdichte [HU], MAX = maximale Knochenmarkdichte [HU] der analysierten ROI, MIN = minimale Knochenmarkdichte [HU] der analysierten ROI. Am zentralen rechten Abbildungsrand ist ein Maßstab (5 cm) zur Abschätzung der Größenverhältnisse abgebildet.

Abbildung 3 zeigt die Rekonstruktion einer Wirbelsäule in der nativen Kontrastmittelphase in der sagittalen Bildebene (Bezeichnung: „MPR Abd/Thx nativ sag.“) einer weiblichen Versuchsperson. Vom oberen bis zum unteren Bildrand sind die farblich imponierenden BWK 8 bis 12 sowie LWK 1 bis 3 erkennbar. BWK 12 ist mit dem zentral in der Abbildung auffindbaren weißen Pfeil markiert.

Die Dichtemessung [HU] des Knochenmarks erfolgte im vorliegenden Beispiel in BWK 10 [1], 11 [2] und 12 [3] bzw. LWK 1 [4] und 2 [5]. Die Messergebnisse für Nummer 1, 3, 4 und 5 sind jeweils im rechten, unteren Bild aufgelistet.

Das Programm kann maximal vier Messungen gleichzeitig auflisten, weshalb die Messung für Nummer 2 bzw. BWK 11 nicht in der Auflistung zu finden ist. Durch mehrfache Messungen werden die Messwerte aus der Liste überschrieben. Die gemessene Fläche liegt im vorliegenden Beispiel wie geplant stets über 200 mm<sup>2</sup>. Für die spätere statistische Analyse wurden für die jeweiligen Wirbelkörperhöhen stets die Knochenmarkdichte [HU] und zugehörige SD im Programm Microsoft Excel dokumentiert. Eine dauerhafte Speicherung der Messergebnisse durch das Programm erfolgt nicht.

Der Screenshot wurde im Nachhinein minimal bearbeitet, um wichtige Merkmale der Durchführung der Dichtemessung in der Abbildung besser sichtbar zu machen. Die Messergebnisse bleiben hierdurch jedoch unverändert. Es erfolgte eine grafische Hervorhebung der ROI, der Nummerierungen der Dichtemessungen und eine prägnantere Auflistung der Messergebnisse. Alles weitere einschließlich der Messergebnisse wurde unverändert abgebildet.

### 2.6.2 Absolute Anzahl der Messergebnisse der Dichtemessungen

**Tabelle 1.** Anzahl der Messergebnisse in den verschiedenen Wirbelkörperhöhen und Phasen

|          | Nativ | Arteriell | Portalvenös | PhaseGesamt |
|----------|-------|-----------|-------------|-------------|
| BWK 10   | 179   | 179       | 144         | 502         |
| BWK 11   | 179   | 179       | 176         | 534         |
| BWK 12   | 179   | 179       | 179         | 537         |
| LWK 1    | 179   | 166       | 179         | 524         |
| LWK 2    | 179   | 91        | 179         | 449         |
| WKGesamt | 895   | 794       | 857         | 2546        |

Anzahl der Messungen für die unterschiedlichen Wirbelkörperhöhen (BWK 10, 11 und 12 sowie LWK 1 und 2 bzw. die Gesamtsumme der Messungen für alle Wirbelkörper [WK<sub>Gesamt</sub>]) in den unterschiedlichen Kontrastmittelpasen (nativ, arteriell und portalvenös bzw. die Gesamtsumme der Messungen für alle Phasen [Phase<sub>Gesamt</sub>]).

## 2.7 Auswahl der statistischen Methoden

Nach Darstellung der deskriptiven Statistik und Anwendung eines abhängigen *t*-Tests zur Überprüfung der Vergleichbarkeit der Messreihen wird für die weiterführende Datenanalyse eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen (Repeated Measures Analysis of Variance, ANOVA) verwendet. Alle statistischen Berechnungen und graphischen Darstellungen der vorliegende Dissertation erfolgten unter Verwendung der statistischen Programmiersprache R.

Die Verwendung einer ANOVA mit wiederholten Messungen an denselben Individuen erscheint beim vorliegenden Forschungsdesign wissenschaftlich sinnvoll und vorteilhaft. Sie kontrolliert individuelle Unterschiede, reduziert die Fehlervarianz und erhöht dadurch die Teststärke, was die Rekrutierung kleinerer Stichproben ermöglicht und die statistische Effizienz steigert [76, 77]. Die Methode erlaubt die Analyse von Haupteffekten und Interaktionen zwischen verschiedenen Zeitpunkten und Bedingungen, was für die Untersuchung von zeitlichen Veränderungen und Gruppenunterschieden essenziell ist. Diese Methode setzt jedoch voraus, dass für alle Individuen vollständige Messreihen vorliegen. Fehlende Werte führen dazu, dass betroffene Probanden aus der Analyse ausgeschlossen werden, wodurch die Teststärke reduziert und Verzerrungen begünstigt werden können [78]. Für die Anwendung dieser Testung wird außerdem ein

metrisches Skalenniveau der abhängigen Variable und nominales/ordinales Skalenniveau der unabhängigen Variablen vorausgesetzt [76, 79].

Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit, bei Verletzung der Sphärizitätsannahme<sup>7</sup> durch die Anwendung von Greenhouse-Geisser- und Huynh-Feldt-Korrekturen valide Ergebnisse zu erhalten. Diese Korrekturen passen die Freiheitsgrade an und kontrollieren den Fehler 1. Art, wodurch die Aussagekraft der Tests erhalten bleibt [78, 80, 81]. Die repeated measures ANOVA bleibt damit auch bei moderaten Verletzungen der Sphärizität eine robuste und etablierte Methode für die Analyse von Längsschnittdaten.

Obwohl Regressionsverfahren grundsätzlich den Vorteil bieten, auch unvollständige Messreihen in die Analyse einbeziehen zu können, wurde in dieser Arbeit der Ansatz einer repeated measures ANOVA gewählt. Die Analyse erfolgte auf Grundlage eines konsistenten Datensatzes mit vollständigen Messreihen, um das Risiko von Verzerrungen und Modellunsicherheiten zu minimieren und eine robuste sowie transparente Basis für die statistische Auswertung zu schaffen.

Insgesamt stellt die Varianzanalyse mit Messwiederholungen für diese Dissertation eine effiziente und geeignete Methode dar, um die Auswirkungen der verschiedenen Wirbelkörperhöhen (BWK 10 bis 12 und LWK 1 bis 2) sowie der Kontrastmittelphasen (nativ, arteriell, portalvenös) auf die Knochenmarkdichte zu untersuchen.

---

<sup>7</sup> **Sphärizitätsannahme:** Gleichheit der Schwankungen der Differenzen zwischen allen Messzeitpunkten

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Beschreibung der Stichprobe**

Das vollständige Flussdiagramm zur Darstellung der Stichprobenauswahl findet sich in Abbildung 1 unter Kapitel 2.3. Der Ausschluss der DECT-Untersuchungen mit 5 mm anstatt 1,5 mm ST in der nativen Kontrastmittelphase reduzierte die Untersuchungsanzahl von 179 auf 162 DECT. Eine weitere Reduzierung von 162 auf 146 DECT erfolgte durch den Ausschluss jener Untersuchungen, bei denen für BWK 11, BWK 12 oder LWK 1 nicht alle Messergebnisse in beiden Messreihen vorlagen. Im Anschluss wurde zur Eliminierung von Verlaufsuntersuchungen nur die jeweils älteste DECT-Untersuchung der PatientInnen aus dem Ausgangsdatensatz beibehalten. Dies reduzierte die Anzahl der für die anschließende Analyse verbleiben DECT von 146 auf 90.

Die Reduzierung der PatientInnen- bzw. Untersuchungsanzahl verfolgte das Ziel, dass die statistische Auswertung durch eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen (Darlegung der Auswahl der statistischen Methode unter Kapitel 2.7) erfolgen kann. Erstens wurden durch die Reduzierung Verlaufsuntersuchungen eliminiert und zweitens wurde ein vollständiger Datensatz, d. h. ohne fehlende Messwerte für die Wirbelkörperhöhen BWK 11 und 12 bzw. LWK 1, generiert.

Der finale Datensatz umfasst somit 90 PatientInnen im Geschlechterverhältnis 56/34 (männlich/weiblich) bzw. deren 90 DECT-Untersuchungen mit jeweils drei Kontrastmittelphasen (nativ, arteriell, portalvenös) und drei unterschiedlichen Wirbelkörperhöhen (BWK 11 und 12 sowie LWK 1). Der Untersuchungszeitraum erstreckt sich vom 31.07.2018 bis einschließlich zum 18.08.2021.

**Tabelle 2.** PatientInnen-Charakteristika

| Variable                 | Minimum | Mittelwert | Maximum | <i>n</i> PatientInnen | Fehlend |
|--------------------------|---------|------------|---------|-----------------------|---------|
| Alter [Jahre]            | 27,00   | 67,64      | 89,00   | 90                    | 0       |
| Größe [cm]               | 152,00  | 172,37     | 189,00  | 83                    | 7       |
| Gewicht [kg]             | 36,00   | 75,64      | 119,00  | 81                    | 9       |
| BMI [kg/m <sup>2</sup> ] | 14,80   | 25,24      | 35,80   | 79                    | 11      |
| Mittlere Dichte [HU]     | 47,10   | 79,96      | 167,52  | 90                    | 0       |

Tabelle 2 stellt die Charakteristika der 90 PatientInnen umfassenden Stichprobe dar. Das Minimum und Maximum der jeweiligen Variable gelten hierbei für eine Person, wohingegen sich der tabellarische Mittelwert auf die gesamte Stichprobe bezieht. Aufgrund des retrospektiven Forschungsdesigns ist die Dokumentation der Größe, des Gewichts bzw. des BMI unvollständig. Die mittlere Dichte wurde ermittelt, indem der Mittelwert aus allen in beiden Messreihen dokumentierten Messwerten für die drei Kontrastmittelphasen und die drei unterschiedlichen Wirbelkörperhöhen berechnet wurde.

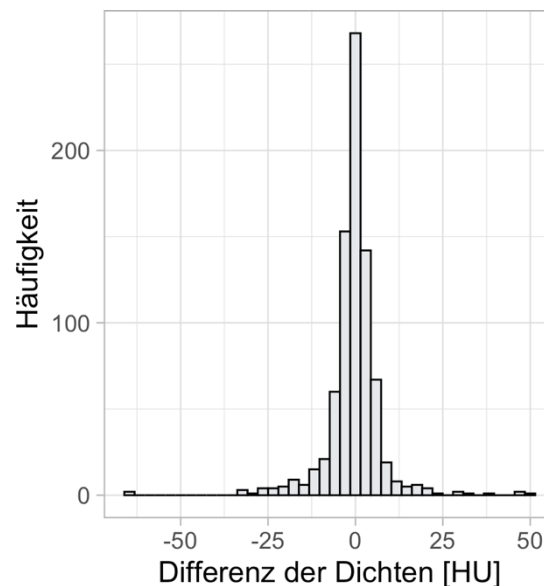
### 3.2 Vergleichbarkeit der Messreihen

Um die Validität der beiden vom Verfasser dieser Dissertation zeitunabhängig voneinander erstellten Messreihen vor Beginn der eigentlichen statistischen Analysen zu überprüfen, wurde ein *t*-Test gegen Null aller Hounsfield-Unit-Differenzen aus der ersten und zweiten Messreihe durchgeführt. Die Stichprobengröße für den Test lag bei  $n = 810$ .

Die Ergebnisse von  $t = -1,480$  und  $p = 0,139$  lassen die Annahme zu, dass der wahre gemessene Mittelwert der Differenzen von  $-0,418$  (95 %-Konfidenzintervall:  $[-0,973, 0,137]$ ) nicht signifikant von Null abweicht.

Folglich wurden die Messreihen als vergleichbar angesehen. Für die nachfolgende Analyse wird daher jeweils der Mittelwert beider Messungen genutzt.

Nachfolgend wird mehrfach die Bezeichnung „gemittelte bzw. mittlere (Knochenmark-)Dichte“ verwendet. Diese Bezeichnung ist für die gemittelte bzw. mittlere gesamte Knochenmarkdichte einer Person aus der Stichprobe reserviert, d. h. gemeint ist der Mittelwert pro Person über alle Kontrastmittelfasen und Wirbelkörperhöhen aus beiden Messreihen hinweg.

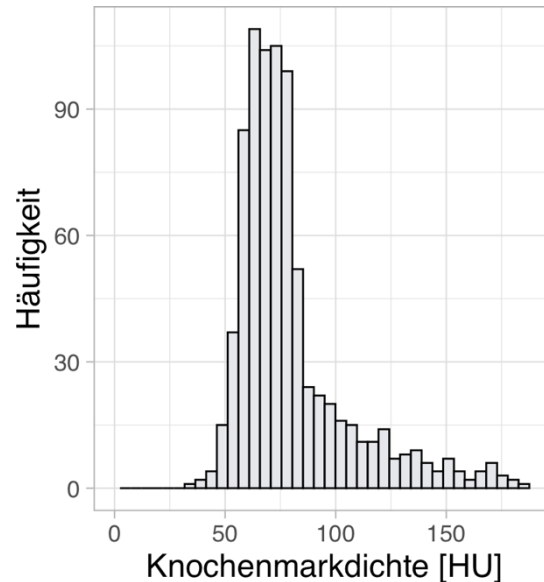


**Abbildung 4.** Histogramm aller Differenzen der Dichtemesswerte aus beiden Messreihen.

Zur Berechnung der Differenz der Knochenmarkdichte [HU] in Abbildung 4 erfolgte die Subtraktion der zweiten von der ersten Messreihe. Bei der detaillierten Betrachtung der errechneten Differenzen sind wenige auffällige Werte von gerundet -50 HU bzw. +50 HU zu beobachten. Das Programm Centricity™ hat für jede Messung SD ausgegeben, die ebenfalls im zugrundeliegenden Datensatz miterfasst wurden. Werden die gemessenen SD und HU in ihrem Kontext betrachtet und anschließend erneut als Differenzmittelwert für die genannten Extremwerte berechnet, relativieren sich die zuvor auffälligen Unterschiede. Aus diesem Grund werden die Extreme an dieser Stelle als Zufälle angesehen, die in dieser Form auch in der klinischen Praxis gefunden werden könnten.

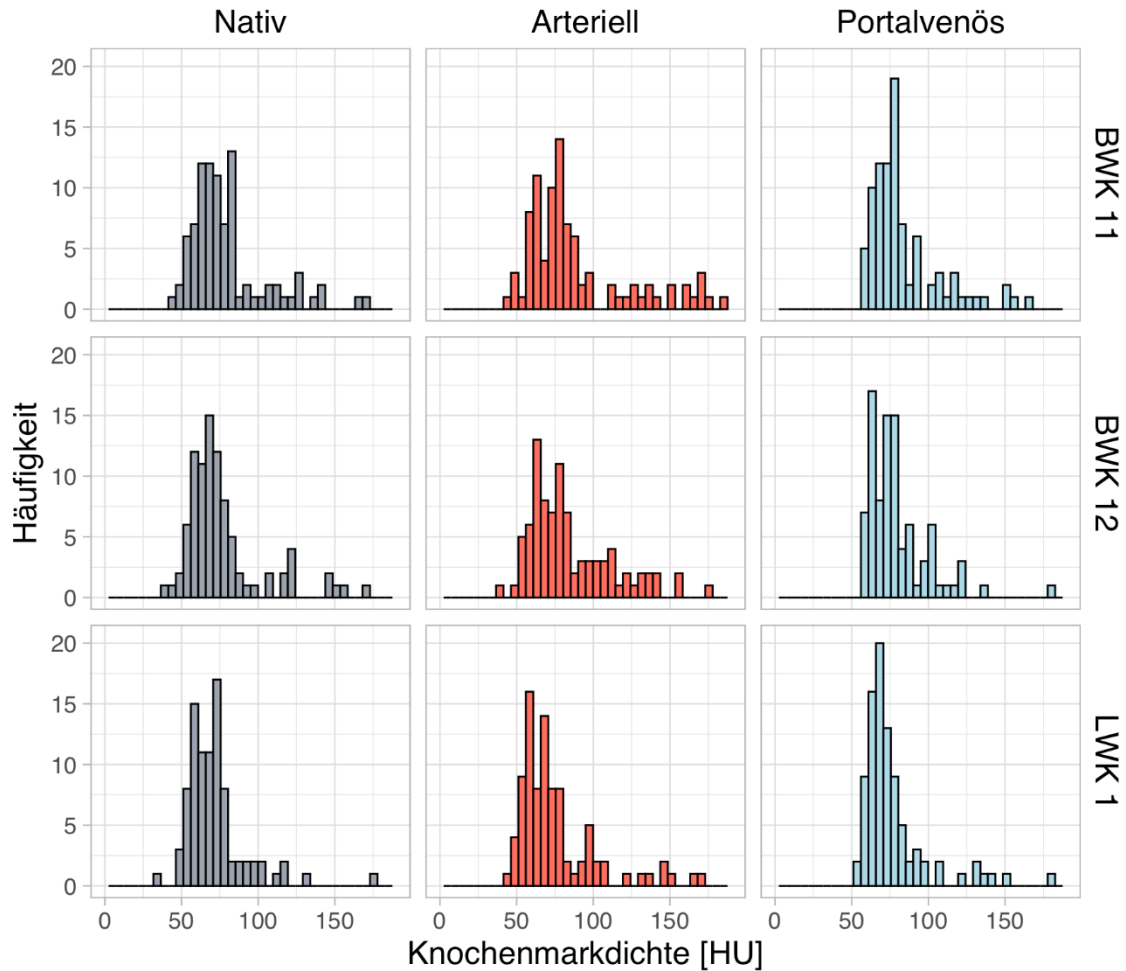
### 3.3 Präsentation der Ergebnisse

#### 3.3.1 Ergebnisse aller Dichten



**Abbildung 5.** Histogramm mit einer Häufigkeitsverteilung aller 810 Messergebnisse der Knochenmarkdichte [HU] der jeweiligen Wirbelkörperhöhen (BWK 11 und 12, LWK 1) in den verschiedenen Kontrastmittelphasen (nativ, arteriell und portalvenös).

In Abbildung 5 wird eine linksschiefe Verteilung deutlich. Im Mittel liegen die HU bei 79,96 (Minimum: 35,70; Maximum: 189,40).



**Abbildung 6.** Neun Histogramme mit den Häufigkeitsverteilungen der jeweils 90 Beobachtungen der mittleren Knochenmarkdichten [HU] für die jeweiligen Wirbelkörperhöhen (BWK 11 und 12, LWK 1) in den verschiedenen Kontrastmittelphasen (nativ, arteriell und portalvenös).

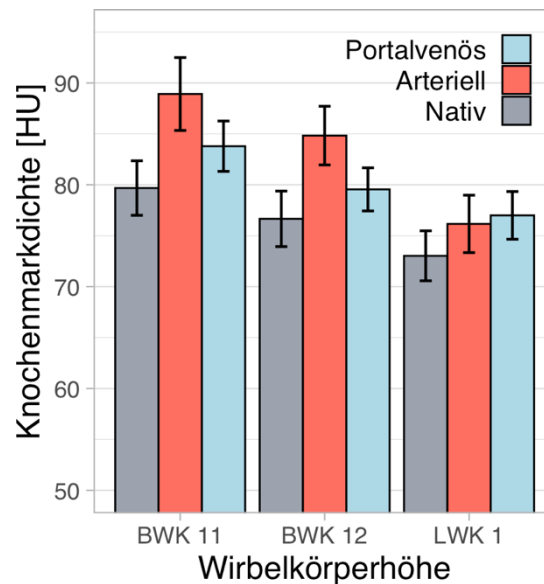
Visuell scheinen die Histogramme in Abbildung 6 für die verschiedenen Wirbelkörperhöhen und Kontrastmittelphasen eine relativ ähnliche Verteilung der Messergebnisse abzubilden. Allerdings imponieren in der arteriellen Phase nach rechts verschobene Werte.

### 3.3.2 Ergebnisse der gemittelten Knochenmarkdichten

**Tabelle 3.** Über Wirbelkörperhöhe und Kontrastmittelphasen gemittelte Dichte

|                      | Nativ | Arteriell | Portalvenös | Phase <sub>Gesamt</sub> |
|----------------------|-------|-----------|-------------|-------------------------|
| BWK 11               | 79,68 | 88,92     | 83,79       | 84,13                   |
| BWK 12               | 76,66 | 84,83     | 79,55       | 80,35                   |
| LWK 1                | 73,03 | 76,16     | 77,00       | 75,40                   |
| WK <sub>Gesamt</sub> | 76,46 | 83,30     | 80,11       | 79,96                   |

Darstellung der gemittelten Knochenmarkdichte [HU] der Gesamtheit aller 90 Personen nach Wirbelkörperhöhen (BWK 11 und 12, LWK 1 bzw. der Mittelwert der Knochenmarkdichte je Kontrastmittelpphase über alle Wirbelkörper [WK<sub>Gesamt</sub>]) und Kontrastmittelphasen (nativ, arteriell und portalvenöse bzw. der Mittelwert der Knochenmarkdichte je Wirbelkörperhöhe über alle Kontrastmittelphasen [Phase<sub>Gesamt</sub>]).



**Abbildung 7.** Balkendiagramm zur graphischen Darstellung der gemittelten Knochenmarkdichte [HU] der Gesamtheit aller 90 Personen inklusive 95 %-Konfidenzintervall des Mittelwerts für die jeweiligen Wirbelkörperhöhen (BWK 11 und 12, LWK 1) in den verschiedenen Kontrastmittelphasen (nativ, arteriell und portalvenös).

Die gemittelte Knochenmarkdichte in Tabelle 3 ist für alle drei Wirbelkörperhöhen zusammengefasst in der nativen Kontrastmittelpphase mit 76,46 HU am niedrigsten. Die arterielle Phase zeigt mit 83,30 HU im Mittel die höchste Knochenmarkdichte. Im Vergleich dazu nähert sich die mittlere Dichte in der portalvenösen Phase mit 80,11 HU wieder dem Ausgangswert aus der nativen Phase an. Die Ergebnisse zeigen außerdem eine im Mittel abnehmende Knochenmarkdichte

von kranial (BWK 11 in Phase<sub>Gesamt</sub> = 84,13 HU) nach kaudal (LWK 1 in Phase<sub>Gesamt</sub> = 75,40 HU).

**Tabelle 4.** Phasenabhängige Veränderung der Knochenmarkdichte

|                      | $\Delta_{\text{Nativ} \rightarrow \text{arteriell}}$ | $\Delta_{\text{Arteriell} \rightarrow \text{portalvenös}}$ |
|----------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| BWK 11               | 9,24 (+10,39 %)                                      | 5,13 (-5,77 %)                                             |
| BWK 12               | 8,17 (+9,63 %)                                       | 5,28 (-6,22 %)                                             |
| LWK 1                | 3,13 (+4,11 %)                                       | -0,84 (+1,1 %)                                             |
| WK <sub>Gesamt</sub> | 6,84 (+8,12 %)                                       | -3,19 (-3,83 %)                                            |

Absolute bzw. prozentuale Änderung der gemittelten Knochenmarkdichte [HU] der Gesamtheit aller 90 Personen für die unterschiedlichen Wirbelkörperhöhen (BWK 11 und 12, LWK 1 bzw. die durchschnittliche Veränderung der Knochenmarkdichte über alle Wirbelkörper [WK<sub>Gesamt</sub>]) zwischen der nativen und arteriellen sowie arteriellen und portalvenösen Kontrastmittelfase.

Die detaillierte Betrachtung der absoluten bzw. prozentualen Veränderung der Knochenmarkdichte zeigt, dass der Kontrastmitteleinfluss zwischen der nativen und arteriellen Phase am höchsten ist (+8,12 %) bzw. zwischen der arteriellen und portalvenösen Phase zwar auch deutlich sichtbar, aber vergleichsweise schwächer ist (-3,83 %). Dieser von der Phase abhängige Effekt nimmt mit absteigender Wirbelkörperhöhe tendenziell ab (siehe Tabelle 4). Im LWK 1 ist von der nativen zur arteriellen Phase ein deutlicher Anstieg der Dichte erkennbar (+4,11 %), allerdings zeigt sich ein weiterer minimaler Anstieg der Dichte zwischen der arteriellen und portalvenösen Phase (+1,1 %).

**Tabelle 5.** Höhenabhängige Veränderung der Knochenmarkdichte

|                         | $\Delta_{\text{BWK 11} \rightarrow \text{BWK 12}}$ | $\Delta_{\text{BWK 12} \rightarrow \text{LWK 1}}$ |
|-------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Nativ                   | 3,02 (-3,79 %)                                     | 3,63 (-4,74 %)                                    |
| Arteriell               | 4,09 (-4,60 %)                                     | 8,67 (-10,22 %)                                   |
| Portalvenös             | 4,24 (-5,06 %)                                     | 2,55 (-3,21 %)                                    |
| Phase <sub>Gesamt</sub> | 3,78 (-4,49 %)                                     | 4,95 (-5,88 %)                                    |

Absolute bzw. prozentuale Änderung der gemittelten Knochenmarkdichte [HU] der Gesamtheit aller 90 Personen für die unterschiedlichen Kontrastmittelfasen (nativ, arteriell und portalvenös bzw. die durchschnittliche Veränderung über alle Phasen [Phase<sub>Gesamt</sub>]) zwischen BWK 11 und 12, sowie BWK 12 und LWK 1.

Tabelle 5 verdeutlicht eine nach kaudal abnehmende Knochenmarkdichte, die sich sowohl zwischen BWK 11 und BWK 12 als auch zwischen BWK 12 und LWK 1 nachvollziehen lässt. Mit Ausnahme der arteriellen Kontrastmittelphase, in der zwischen BWK 12 und LWK 1 eine stärkere Abnahme von etwa -10,22 % auftritt, liegt die prozentuale Reduktion in allen bzw. gemittelt über alle drei Kontrastmittelphasen in einem vergleichbaren Bereich (-3,21 bis -5,88 %) und weist damit auf einen weitgehend phasenunabhängigen Effekt hin. Über alle drei Kontrastmittelphasen hinweg zeigt sich eine ähnliche prozentuale Abnahme der Knochenmarkdichte, sowohl zwischen BWK 11 und BWK 12 (-4,49 %) als auch zwischen BWK 12 und LWK 1 (-5,88 %).

### **3.3.3 Varianzanalyse mit wiederholten Messungen**

Im Folgenden sollen die oben beschriebenen deskriptiven Befunde statistisch abgesichert werden. Konkret werden folgende Fragestellungen getestet:

- 1) Gibt es Unterschiede in der abhängigen Variable „Knochenmarkdichte“ zwischen den verschiedenen Stufen des Faktors „Wirbelkörper“?
- 2) Gibt es Unterschiede in der abhängigen Variable „Knochenmarkdichte“ zwischen den verschiedenen Stufen des Faktors „Kontrastmittelphase“?
- 3) Gibt es Unterschiede in der abhängigen Variable „Knochenmarkdichte“, die auf die Interaktion zwischen den Faktoren „Wirbelkörper“ und „Kontrastmittelphase“ zurückzuführen sind?

Methodisch wurde zur statistischen Testung eine Varianzanalyse mit wiederholten Messungen angewandt. Die repeated measures ANOVA untersucht unter Berücksichtigung der abhängigen Messungen die Auswirkungen der Faktoren „Wirbelkörper“ und „Kontrastmittelfase“ sowie deren Interaktion auf die abhängige Variable „Knochenmarkdichte“. Die Robustheit der verwendeten ANOVA gegenüber der Homogenitäts- und Normalverteilungsannahme bei der vorhandenen Stichprobengrößen wurde als ausreichend angesehen. Die ausführliche Begründung zur Auswahl der statistischen Methode findet sich in Kapitel 2.7.

Die Nullhypothesen für die untersuchten Faktoren lauten:

- 1)  $H_{01}$ : In den drei Kontrastmittelfasen gibt es keinen signifikanten Unterschied in der Knochenmarkdichte.
- 2)  $H_{02}$ : In den Wirbelkörperhöhen gibt es keinen signifikanten Unterschied in der Knochenmarkdichte.
- 3)  $H_{03}$ : Die drei Kontrastmittelfasen und Wirbelkörperhöhen haben in Interaktion keinen signifikanten Einfluss auf die Knochenmarkdichte.

Als Signifikanzniveau zur Ablehnung der Nullhypothesen wurde ein  $p$ -Wert  $< 0,05$  definiert.

**Tabelle 6.** Ergebnisse der Varianzanalyse mit wiederholten Messungen

| Effekt                              | DFn | DFd | SSn        | SSd       | F       | p         | $\eta^2$ | f    |
|-------------------------------------|-----|-----|------------|-----------|---------|-----------|----------|------|
| Intercept                           | 1   | 89  | 5178521,45 | 410871,83 | 1121,73 | $< 0,001$ | 0,90     | 3,14 |
| Wirbelkörper                        | 2   | 178 | 10360,52   | 30623,57  | 30,11   | $< 0,001$ | 0,02     | 0,14 |
| Kontrastmittelfase                  | 2   | 178 | 6335,24    | 40949,87  | 13,77   | $< 0,001$ | $> 0,01$ | 0,11 |
| Wirbelkörper:<br>Kontrastmittelfase | 4   | 356 | 1394,09    | 44029,44  | 2,82    | 0,025     | $< 0,01$ | 0,06 |

Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der ANOVA. DFn = Degrees of Freedom numerator (numerischer Freiheitsgrad), DFd = Degrees of Freedom denominator (denominativer Freiheitsgrad), SSn = Sum of Squares for the numerator (numerische Quadratsumme), SSd = Sum of Squares for the denominator (denominative Quadratsumme),  $F$  =  $F$ -Werte,  $p$  =  $p$ -Werte,  $\eta^2$  = Eta-Quadrat (Effektgröße),  $f$  = Cohen's  $f$  (Effektstärke).

Durch die Ergebnistabelle (siehe Tabelle 6) kann sowohl der Haupteffekt der Wirbelkörperhöhe und Kontrastmittelfase als auch der Interaktionseffekt beider Faktoren als signifikant interpretiert werden ( $p < 0,001$ ). Dies gilt ebenfalls für die Interpretation des Intercepts.

Der Effekt des Faktors „Wirbelkörper“ ist mit einem hohen  $F$ -Wert (30,11) und einem sehr niedrigen  $p$ -Wert ( $< 0,001$ ) ebenfalls signifikant. Dies deutet darauf hin, dass die Wirbelkörperhöhe einen bedeutenden Einfluss auf die Dichte hat, obwohl die Effektgröße gemäß des Eta-Quadrats mit ca. 2 % klein ( $0,01 \leq \eta^2 < 0,06$ ) und die Effektstärke mit ca. 14 % niedrig ( $0,1 \leq f < 0,25$ ) ist.

Auch der Effekt des Faktors „Kontrastmittelfase“ ist signifikant, wie der hohe  $F$ -Wert (13,77) und der niedrige  $p$ -Wert ( $< 0,001$ ) zeigen. Die ebenso kleine Effektgröße der Kontrastmittelfase erklärt nur ca. 1 % der Variabilität der Dichte und bedeutet genauso eine schwache Effektstärke, was vergleichsweise auf einen kleinen Einfluss hindeutet.

Die Interaktion zwischen „Wirbelkörper“ und „Kontrastmittelfase“ weist ebenfalls einen signifikanten Effekt auf, wobei der  $F$ -Wert mit 2,82 im Vergleich zu den Haupteffekten relativ niedrig ausfällt. Der  $p$ -Wert  $< 0,05$  bestätigt die Signifikanz, jedoch erklärt diese Interaktion weniger als 1 % der Varianz der Knochenmarkdichte ( $\eta^2 < 0,01$ ).

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass sowohl die Hauptfaktoren „Wirbelkörper“ und „Kontrastmittelfase“ als auch deren Interaktion signifikant zur Erklärung der Variabilität in der Knochenmarkdichte beitragen. Die formulierten Nullhypothesen ( $H_{01}$ ,  $H_{02}$  und  $H_{03}$ ) werden somit abgelehnt. Die Alternativhypothesen, dass sowohl die drei Kontrastmittelfasen und Wirbelkörperhöhen als auch deren Interaktion einen signifikanten Einfluss auf die Knochenmarkdichte haben, werden unterstützt.

Der Intercept ist besonders dominant und erklärt den Großteil der Variabilität, während die Effekte der Faktoren und deren Interaktion signifikant, aber weniger stark ausgeprägt sind.

Die Ergebnisse bieten folglich Einblicke in die relativen Beiträge der untersuchten Faktoren zur Veränderung der Knochenmarkdichte, deuten aber auch an, dass noch zusätzliche Faktoren einen Effekt auf die Änderung der Knochenmarkdichte ausüben. Generell fällt die jeweilige Effektstärke der Wirbelkörperhöhe und Kontrastmittelphase klein aus, was tendenziell einen vorhandenen, aber eher schwachen Effekt für die klinische Praxis andeuten würde. Allerdings zeigt Tabelle 4 deutliche prozentuale Unterschiede in der Knochenmarkdichte zwischen den Kontrastmittelphasen. Zwischen der nativen und arteriellen Phase ist eine durchschnittliche relative Veränderung der Knochenmarkdichte von ca. 8 % erkennbar, in BWK 11 und 12 sogar um ca. 10 %. Zwar fallen die Veränderungen zwischen der arteriellen und portalvenösen Phase insgesamt mit ca. -3 % vergleichsweise kleiner aus, allerdings zeigen sich auch hier für BWK 11 und 12 Veränderungen der Knochenmarkdichte von ca. -6 %.

Zusammenfassend ergaben die Messungen der Knochenmarkdichte deutliche, relative Unterschiede zwischen den einzelnen Kontrastmittelphasen, die mit Relevanz für die klinische Praxis imponieren. Eine pauschale Aussage über die relativen Dichteunterschiede erscheint an dieser Stelle jedoch nicht sinnvoll, da für die unterschiedlichen Wirbelkörperhöhen zwar ein Trend erkennbar, allerdings bisher unklar ist, wie die Änderungen in weiteren Wirbelkörpern bzw. an anderen Körperregionen aussehen.

### 3.3.4 Überprüfung der Sphärizität und Sphärizitätskorrekturen

**Tabelle 7.** Mauchlys Test, Sphärizitätskorrekturen

| Effekt                               | <i>W</i> | <i>p</i> | GGe  | <i>p</i> [GG] | HFe  | <i>p</i> [HF] |
|--------------------------------------|----------|----------|------|---------------|------|---------------|
| Wirbelkörper                         | 0,98     | 0,339    | 0,98 | < 0,001       | 0,10 | < 0,001       |
| Kontrastmittelphase                  | 0,97     | 0,294    | 0,97 | < 0,001       | 0,10 | < 0,001       |
| Wirbelkörper:<br>Kontrastmittelphase | 0,38     | < 0,001  | 0,68 | 0,045         | 0,71 | 0,043         |

Ergebnisse der Überprüfung der Sphärizität mittels Mauchlys Test (*W*) und Sphärizitätskorrekturen mittels Greenhouse-Geisser-Korrektur (GG) sowie Huynh-Feldt-Korrektur (HF); GGe = Greenhouse-Geisser-Korrekturfaktor, HFe = Huynh-Feldt-Korrekturfaktor.

Die Sphärizität ist für die Gültigkeit bestimmter statistischer Tests in der Varianzanalyse mit wiederholten Messungen erforderlich. Daher wurde der Mauchly's Test durchgeführt, um die Annahme der Sphärizität der repeated measures ANOVA, die gleichen Varianzen der Unterschiede zwischen den Bedingungen voraussetzt, zu überprüfen. Ein signifikanter  $p$ -Wert bedeutet eine Verletzung dieser Annahme. Dies trifft für die Interaktion zwischen Wirbelkörper und Kontrastmittelphase zu, weshalb Greenhouse-Geisser- und Huynh-Feldt-Korrekturen angewendet wurden, um die Freiheitsgrade anzupassen und Effekte der Verletzung der Sphärizität zu korrigieren sowie die  $F$ -Statistik zu bereinigen. Die korrigierten  $p$ [GG] und  $p$ [HF]  $< 0,05$  bestätigen trotz Verletzung der Sphärizität signifikante Effekte der Interaktion zwischen Wirbelkörper und Kontrastmittelphase (siehe Tabelle 7).

### 3.3.5 Korrelation der Knochenmarkdichte

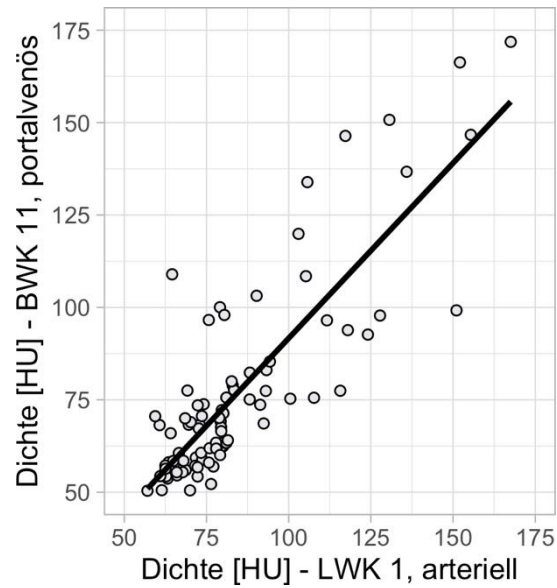
**Tabelle 8.** Korrelation mittlerer Dichten der Wirbelkörperhöhen und Phasen

|       | B11_N | B11_A | B11_P | B12_N | B12_A | B12_P | L1_N | L1_A | L1_P |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|
| B11_N |       | 0.70  | 0.81  | 0.88  | 0.68  | 0.74  | 0.83 | 0.81 | 0.79 |
| B11_A |       |       | 0.77  | 0.71  | 0.62  | 0.70  | 0.68 | 0.75 | 0.76 |
| B11_P |       |       |       | 0.79  | 0.77  | 0.89  | 0.79 | 0.84 | 0.93 |
| B12_N |       |       |       |       | 0.72  | 0.77  | 0.81 | 0.81 | 0.79 |
| B12_A |       |       |       |       |       | 0.75  | 0.67 | 0.74 | 0.75 |
| B12_P |       |       |       |       |       |       | 0.78 | 0.80 | 0.89 |
| L1_N  |       |       |       |       |       |       |      | 0.82 | 0.85 |
| L1_A  |       |       |       |       |       |       |      |      | 0.88 |
| L1_P  |       |       |       |       |       |       |      |      |      |

Darstellung aller Korrelationskoeffizienten der unterschiedlichen Wirbelkörperhöhen (B11 = BWK 11, B12 = BWK 12 und L1 = LWK 1) und Kontrastmittelphasen (N = nativ, A = arteriell und P = portalvenös). Alle Korrelationen sind signifikant ( $p < 0,001$ ).

Wie in Tabelle 8 dargestellt, korreliert innerhalb der DECT einer Person die Knochenmarkdichte sowohl mit unterschiedlichen Wirbelkörperhöhen als auch mit unterschiedliche Kontrastmittelphasen. Die Korrelationskoeffizienten in der Korrelationstabelle bewegen sich in Bereichen zwischen  $r = 0,62$  und  $r = 0,93$ , weshalb von einer starken Korrelation auszugehen ist.

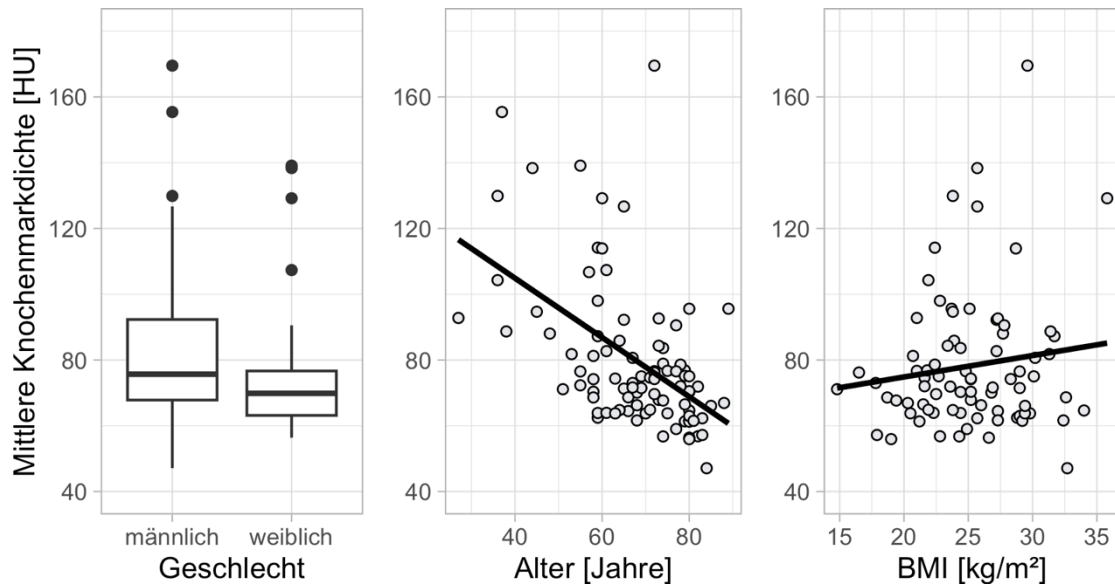
Dies bedeutet, je höher die Knochenmarkdichte einer Person in einem Wirbelkörper ist, desto höher ist die Dichte auch in den anderen Wirbelkörpern. Beziehungsweise, je höher die Dichte in einer Phase ist, desto höher ist die Dichte dieser Person auch in den anderen Phasen. Insgesamt zeigen die hohen Korrelationen, dass die Knochenmarkdichte stark personenspezifisch ist.



**Abbildung 8.** Scatter Plot (Punktdiagramm) zur Veranschaulichung der Korrelation der Knochenmarkdichte (Dichte [HU]) in unterschiedlichen Wirbelkörperhöhen und Kontrastmittelphasen.

Die 90 Punkte bilden repräsentativ die Korrelation der gemittelten Knochenmarkdichten [HU] der 90 Einzelpersonen von LWK 1 in der arteriellen Phase mit BWK 11 in der portalvenösen Phase ab. Der Korrelationskoeffizient hierfür liegt bei  $r = 0,84$  ( $p < 0,001$ ).

### 3.3.6 Einfluss von Geschlecht, Alter und BMI



**Abbildung 9.** Box-Whisker-Plot bzw. Scatter Plots (Punktdiagramme) zur visuellen Darstellung der Korrelation der mittleren Knochenmarkdichte [HU] der Einzelpersonen mit dem zugehörigen Geschlecht, Alter und BMI.

In die Analyse des Einflusses durch das Geschlecht und das Alter sind jeweils 90 Beobachtungen eingeflossen, wohingegen für den BMI wegen retrospektiv fehlender Daten nur 79 Beobachtungen in die Darstellung einfließen konnten.

Im Punktdiagramm für die Knochenmarkdichte und das Alter ist visuell deutlich erkennbar, dass eine negative Korrelation besteht. D. h., je älter die PatientInnen sind, desto niedriger ist die Knochenmarkdichte. Der Korrelationskoeffizient liegt bei  $r = -0,51$  (siehe Tabelle 9) und bestätigt somit eine mittelstarke negative Korrelation ( $p < 0,001$ ).

Der durch das Geschlecht bedingte Effekt ist mit einem positiven Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,14$  (siehe Tabelle 9) gekennzeichnet und zeigt somit einen schwach positiven, aber nicht signifikanten Einfluss des Geschlechts auf die Knochenmarkdichte an ( $p > 0,05$ ). Außerdem ist zumindest in der Stichprobe die Streubreite der Knochenmarkdichte von Männern etwas größer als bei Frauen (siehe Abbildung 9). Das Geschlechterverhältnis der Analyse lag uneinheitlich bei 56 Männern gegenüber 34 Frauen.

Im zweiten Punktdiagramm ist visuell eine schwach positive Korrelation zwischen dem BMI und der Knochenmarkdichte erkennbar. Das wird durch den zugehörigen Korrelationskoeffizient von  $r = 0,13$  (siehe Tabelle 9) bestätigt. Jedoch zeigt der  $p$ -Wert von  $> 0,05$  kein signifikantes Ergebnis.

Ein höherer BMI bzw. eine höhere Gewichtsklasse (Übergewicht und Adipositas) scheint keine Auswirkungen auf die Knochenmarkverfettung zu haben, was niedrigere HU bzw. eine niedrigere Knochenmarkdichte bedingt hätte.

Insgesamt zeigt sich kein eindeutiger Effekt des BMI auf die Knochenmarkdichte. Der Mittelwert des BMI, der nur für 79 von 90 PatientInnen ermittelt werden konnte (siehe Tabelle 2), lag bei  $25,24 \text{ kg/m}^2$  [Minimum  $14,8 \text{ kg/m}^2$ ; Maximum  $35,8 \text{ kg/m}^2$ ]. Dies stellt laut WHO eine hoch-normalgewichtige bzw. dezent übergewichtige Patientenstichprobe dar. Die Anzahl untergewichtiger ( $\text{BMI} < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ) und adipöser ( $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ) PatientInnen ist sehr klein und erlaubt deshalb keine eindeutig validen Aussagen über den Einfluss zwischen BMI und Knochenmarkdichte.

**Tabelle 9.** Phasenabhängige Korrelation der mittleren Knochenmarkdichte mit Alter, Geschlecht und BMI

| Variable   | Phase <sub>Gesamt</sub> | Nativ    | Arteriell | Portalvenös |
|------------|-------------------------|----------|-----------|-------------|
| Geschlecht | 0,14                    | 0,19     | 0,15      | 0,06        |
| Alter      | -0,51***                | -0,49*** | -0,50***  | -0,48***    |
| BMI        | 0,13                    | 0,16     | 0,13      | 0,09        |

Korrelationskoeffizienten für Alter [Jahren], BMI [ $\text{kg/m}^2$ ], Geschlecht bezüglich der mittleren Knochenmarkdichte [HU] in der nativen, arteriellen und portalvenösen Kontrastmittelpphase bzw. über alle drei Kontrastmittelphasen [Phase<sub>Gesamt</sub>]. Die Darstellung der vollständigen Charakteristika der 90 PatientInnen umfassenden Stichprobe ist Tabelle 2 zu entnehmen.  $p < 0,05$ : \*,  $p < 0,01$ : \*\*,  $p < 0,001$ : \*\*\*.

Ergänzend zur bisherigen Interpretation des Einflusses von Geschlecht, Alter und BMI auf die Berechnung der gesamten mittleren Knochenmarkdichte mit Hilfe von DECT sind in Tabelle 9 die phasenabhängigen Korrelationskoeffizienten dargestellt.

Zusammenfassend setzt sich der bereits für die Phase<sub>Gesamt</sub> beschriebene Trend auch in der nativen, arteriellen und portalvenösen Kontrastmittelphase fort. Für das Geschlecht und den BMI sind keine signifikanten Ergebnisse zu verzeichnen, für das Alter zeigt sich auch phasenabhängig eine eindeutig signifikante negative Korrelation ( $p < 0,001$ ). Für die einzelnen Phasen untereinander ist kein statistisch signifikanter Unterschied in den Korrelationskoeffizienten erkennbar.

### 3.3.7 Einfluss laborchemischer Parameter

Der folgende Teil der Analyse stellt den Einfluss der intravenösen Kontrastmitteldosis auf die Berechnung der Knochenmarkdichte mit Hilfe von DECT, insbesondere mit Blick auf die Korrelation mit weiteren klinischen bzw. laborchemischen Parametern dar.

**Tabelle 10.** Laborchemische Parameter der analysierten Stichprobe

| Variable                          | Minimum | Mittelwert | Maximum | n PatientInnen | Fehlend |
|-----------------------------------|---------|------------|---------|----------------|---------|
| Hämatokrit [%]                    | 18,90   | 35,91      | 49,00   | 76             | 14      |
| Hämoglobin [g/dl]                 | 6,60    | 12,26      | 17,50   | 76             | 14      |
| Erythrozyten [Millionen/ $\mu$ l] | 2,36    | 4,19       | 5,71    | 76             | 14      |
| Thrombozyten [1000/ $\mu$ l]      | 57,00   | 278,22     | 701,00  | 76             | 14      |
| Leukozyten [1000/ $\mu$ l]        | 2,10    | 8,69       | 20,80   | 76             | 14      |
| C-reaktives Protein [mg/dl]       | 0,01    | 3,84       | 31,78   | 76             | 14      |
| Kreatinin [mg/dl]                 | 0,40    | 0,92       | 6,60    | 77             | 13      |

Zu Tabelle 2 ergänzende Darstellung der laborchemisch analysierten Blutparameter der 90 PatientInnen umfassenden Stichprobe. Das Minimum bzw. Maximum der jeweiligen Variable beziehen sich hierbei auf eine Person, wohingegen sich der tabellarische Mittelwert auf die gesamte Stichprobe bezieht. Aufgrund des retrospektiven Forschungsdesigns ist die Dokumentation unvollständig, was an den fehlenden Werten für 13 bzw. 14 PatientInnen erkennbar ist.

Tabelle 10 zeigt die zur bisherigen Stichprobe zugehörigen untersuchten Laborparameter bzw. deren Minimum, Mittelwert und Maximum. Es wurden lediglich Laborwerte, die frühestens sieben Tage vor bzw. spätestens sieben Tage nach der Untersuchung erhoben wurden, zur Analyse herangezogen. Somit lagen für die 90 analysierten PatientInnen und deren Bildgebungen jeweils insgesamt 76 bzw. 77 Beobachtungen vor, was auf fehlende Daten des retrospektiven Forschungsdesign zurückzuführen ist.

**Tabelle 11.** Phasenabhängige Korrelation der mittleren Knochenmarkdichte mit weiteren klinischen Parametern

| Variable            | Phase <sub>Gesamt</sub> | Nativ | Arteriell | Portalvenös |
|---------------------|-------------------------|-------|-----------|-------------|
| Hämatokrit          | -0,13                   | -0,19 | -0,07     | -0,13       |
| Hämoglobin          | -0,16                   | -0,22 | -0,09     | -0,16       |
| Erythrozyten        | -0,06                   | -0,10 | -0,02     | -0,07       |
| Thrombozyten        | 0,23*                   | 0,21  | 0,23*     | 0,23*       |
| Leukozyten          | 0,29*                   | 0,32* | 0,25*     | 0,26*       |
| C-reaktives Protein | 0,18                    | 0,24* | 0,14      | 0,13        |
| Kreatinin           | -0,06                   | -0,06 | -0,04     | -0,09       |

Darstellung aller Korrelationskoeffizienten für Hämatokrit [%], Hämoglobin [g/dl], Erythrozyten [Millionen/ $\mu$ l], Thrombozyten [1000/ $\mu$ l], Leukozyten [1000/ $\mu$ l], C-reaktives Protein [mg/dl], Kreatinin [mg/dl] bezüglich der mittleren Knochenmarkdichte [HU] in der nativen, arteriellen und portalvenösen Kontrastmittelfase bzw. über alle drei Kontrastmittelfasen [Phase<sub>Gesamt</sub>].  $p < 0,05$ : \*,  $p < 0,01$ : \*\*,  $p < 0,001$ : \*\*\*.

In Tabelle 11 sind die Korrelationen der gesamten mittleren Knochenmarkdichte und der einzelnen Kontrastmittelfasen mit den weiteren klinischen bzw. laborchemischen Parametern dargestellt.

Zusammenfassend zeigten sich unter Phase<sub>Gesamt</sub> lediglich bei Leuko- und Thrombozytose signifikant ( $p < 0,05$ ) positive Korrelationen mit der Knochenmarkdichte, d. h. je höher die Anzahl von Leukozyten und Thrombozyten im Blut ist, desto höher ist die Knochenmarkdichte. Dieser Trend scheint sich bei isolierter Betrachtung in ähnlicher Weise für alle drei Kontrastmittelfase zu zeigen, wobei das Ergebnis für Thrombozyten in der nativen Phase nicht signifikant ist.

Für das C-reaktive Protein zeigt sich in der nativen Phase ebenfalls eine signifikant ( $p < 0,05$ ) positive Korrelation mit der Knochenmarkdichte. Für die Gesamtheit aller Phasen bzw. die arterielle und portalvenöse Phase offenbart sich allerdings kein signifikantes Ergebnis.

Die Korrelation der gesamten und auch phasenabhängigen mittleren Knochenmarkdichte mit Veränderungen des Hämatokrits, Hämoglobins, Kreatinins und der Erythrozyten ist hingegen nicht signifikant.

### **3.4 Ergänzende Analyse der unbereinigten Stichprobe**

#### **3.4.1 Ablauf und Zielsetzung der ergänzenden Analyse**

Nachfolgend werden die Ergebnisse des zweiten Teils der statistischen Analyse dargestellt. Die weiterführende Analyse verfolgt das Ziel, die Stichprobengröße zu erhöhen. Sie enthält weitere potenzielle Einflussfaktoren, die durch die anfänglich dargelegte, bereinigende Stichprobenauswahl eliminiert wurden. Anders ausgedrückt soll die weiterführende Analyse die bisherigen Ergebnisse unter Einbezug aller 104 PatientInnen und deren 179 DECT-Untersuchungen überprüfen und so bestenfalls Einflussfaktoren aus der klinischen Praxis simulieren. Darüber hinaus werden Untersuchungen mit fehlenden Messwerten eingeschlossen bzw. zusätzlich fließen BWK 10 und LWK 2 mit in die Analyse ein.

Die Unabhängigkeitsannahme setzt voraus, dass jede Beobachtung von unterschiedlichen PatientInnen bzw. unterschiedlichen DECT-Untersuchungen stammt und damit einzigartig ist. In der unbereinigten Stichprobe wäre diese Voraussetzung nicht erfüllt, da einzelnen Personen jeweils mehrere Untersuchungen zugeordnet waren. Zudem ist die ANOVA mit Messwiederholungen in ihrer Flexibilität und Robustheit gegenüber unvollständigen Datensätzen statistisch eingeschränkt. Aus diesem Grund wird die im ersten Untersuchungsteil angewandte Varianzanalyse in der ergänzenden Analyse nicht vertieft überprüft. Vor dem Hintergrund der genannten methodischen Einschränkungen basiert die folgende statistische Auswertung überwiegend auf mittelwertbasierten Verfahren.

### 3.4.2 Knochenmarkdichte der unbereinigten Stichprobe

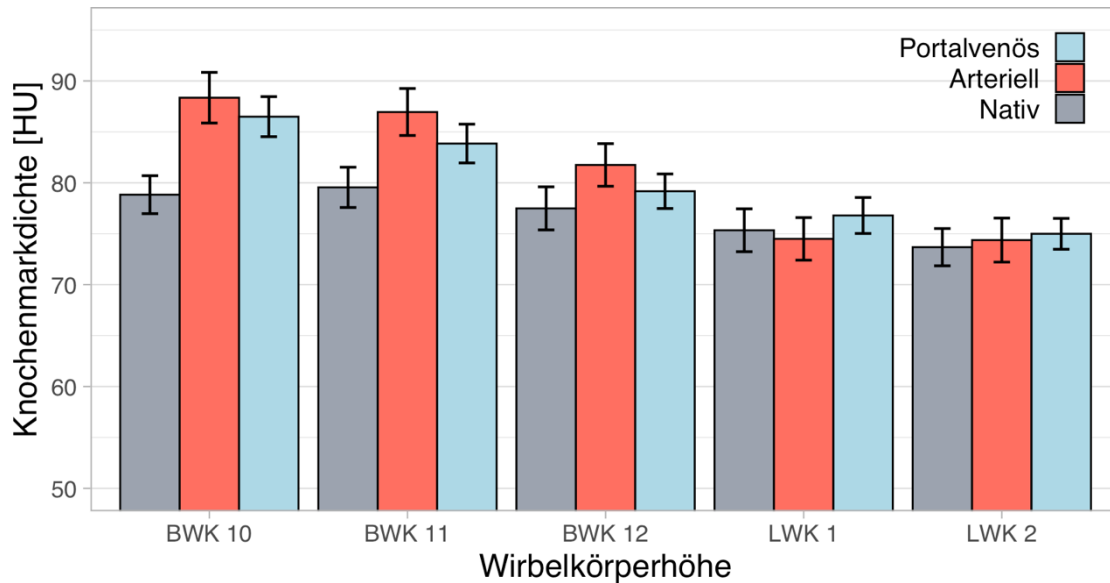
**Tabelle 12.** Über Wirbelkörperhöhe und Kontrastmittelphasen gemittelte Knochenmarkdichte der unbereinigten Stichprobe

|                      | <b>Nativ</b> | <b>Arteriell</b> | <b>Portalvenös</b> | <b>Phase<sub>Gesamt</sub></b> |
|----------------------|--------------|------------------|--------------------|-------------------------------|
| BWK 10               | 78,83        | 88,36            | 86,49              | 84,56                         |
| BWK 11               | 79,55        | 86,95            | 83,85              | 83,45                         |
| BWK 12               | 77,49        | 81,75            | 79,17              | 79,47                         |
| LWK 1                | 75,34        | 74,49            | 76,79              | 75,54                         |
| LWK 2                | 73,68        | 74,38            | 74,99              | 74,35                         |
| WK <sub>Gesamt</sub> | 76,98        | 81,19            | 80,26              | 79,48                         |

Darstellung der gemittelten Knochenmarkdichte [HU] der Gesamtheit aller 104 Personen bzw. 179 Untersuchungen aus der unbereinigten Stichprobe nach Wirbelkörperhöhe (BWK 10, 11 und 12, LWK 1 und 2 bzw. der Mittelwert der Knochenmarkdichte je Phase über alle Wirbelkörper [WK<sub>Gesamt</sub>]) und Kontrastmittelphasen (nativ, arteriell und portalvenöse bzw. der Mittelwert der Knochenmarkdichte je Wirbelkörper über alle Phasen [Phase<sub>Gesamt</sub>]).

Der Mittelwert aller Messungen für die 104 PatientInnen bzw. 179 DECT-Untersuchungen liegt mit 79,48 HU nah am Mittelwert der bereinigten Stichprobe (79,96 HU).

Die für den ersten Teil der statistischen Analyse beschriebenen Ergebnisse zeigen sich auch bei der ergänzenden Analyse für die unbereinigte Stichprobe. Die Mittelwerte in Tabelle 12 bestätigen, dass die Knochenmarkdichte mit absteigender Wirbelkörperhöhe abnimmt (siehe unter Phase<sub>Gesamt</sub>) und dass die Dichte in den jeweiligen Kontrastmittelphasen ebenfalls variiert (siehe unter WK<sub>Gesamt</sub>). Der bereits zuvor herausgearbeitete Effekt des intravenös verabreichten, iodhaltigen Kontrastmittels wird dabei bestätigt. Die HU bzw. Knochenmarkdichten sind auch hier in der nativen Phase am niedrigsten und zeigen einen sprunghaften Anstieg in der arteriellen Phase, bevor sie abschließend in der portalvenösen Phase absinken.



**Abbildung 10.** Balkendiagramm zur Darstellung der gemittelten Knochenmarkdichten [HU] der unbereinigten Stichprobe inklusive 95 %-Konfidenzintervall des Mittelwerts der jeweiligen Wirbelkörperhöhen (BWK 10, 11 und 12, LWK 1 und 2) in den verschiedenen Kontrastmittelphasen (nativ, arteriell und portalvenös).

Werden die phasenabhängigen Veränderungen im Balkendiagramm betrachtet, imponiert für die arterielle und die portalvenöse Kontrastmittelphase von BWK 10 bis LWK 2 ein konsistenter Trend einer abnehmenden Knochenmarkdichte. In der nativen Phase ist dieser Verlauf weniger ausgeprägt, da die Knochenmarkdichte in BWK 11 höher liegt als in BWK 10. Insgesamt fällt der Einfluss der Kontrastmittelgabe in den Brustwirbelkörpern deutlicher aus als in den Lendenwirbelkörpern. Generell sind die Veränderungen der Knochenmarkdichte in der arteriellen und portalvenösen Kontrastmittelphase stärker ausgeprägt als in der nativen Phase.

Bei der isolierten Betrachtung einzelner Wirbelkörper zeigt sich in BWK 10 bis 12 ein Anstieg der Knochenmarkdichte von der nativen zur arteriellen Kontrastmittelphase sowie eine Abnahme von der arteriellen zur portalvenösen Phase. Dieser Verlauf setzt sich in den Lendenwirbelkörpern nicht einheitlich fort: In LWK 1 sinken die HU zunächst in der arteriellen Phase und steigen erst in der portalvenösen Phase über das Ausgangsniveau der nativen Phase an, während in LWK 2 bereits in der arteriellen Phase ein Anstieg gegenüber der nativen Phase erkennbar ist, der sich in der portalvenösen Phase weiter verstärkt.

Die zu beobachtende Trendumkehr von LWK 1 kann nicht gänzlich mit den bisherigen Ergebnissen aus dem ersten Teil der statistischen Analyse erklärt werden (Ergebnisse der gemittelten Knochenmarkdichten unter Kapitel 3.3.2).

**Tabelle 13.** Phasenabhängige Veränderung der Knochenmarkdichte in der unbereinigten Stichprobe

|                      | $\Delta_{\text{Nativ} \rightarrow \text{arteriell}}$ | $\Delta_{\text{Arteriell} \rightarrow \text{portalvenös}}$ |
|----------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| BWK 10               | +9,53 (+10,79 %)                                     | -1,87 (-2,16 %)                                            |
| BWK 11               | +7,40 (+8,51 %)                                      | -3,10 (-3,70 %)                                            |
| BWK 12               | +4,56 (+5,21 %)                                      | -2,58 (-3,26 %)                                            |
| LWK 1                | -0,85 (-1,14 %)                                      | +2,30 (+3,00 %)                                            |
| LWK 2                | +0,70 (+0,94 %)                                      | +0,61 (+0,81 %)                                            |
| WK <sub>Gesamt</sub> | +4,21 (+5,19 %)                                      | -0,93 (-1,16 %)                                            |

Absolute bzw. prozentuale Änderung der gemittelten Knochenmarkdichten [HU] der unbereinigten Stichprobe für die unterschiedlichen Wirbelkörperhöhen (BWK 10, 11 und 12, sowie LWK 1 und 2 bzw. die durchschnittliche Veränderung der Knochenmarkdichte über alle Wirbelkörper [WK<sub>Gesamt</sub>]) zwischen der nativen und arteriellen sowie arteriellen und portalvenösen Kontrastmittelphase.

Tabelle 13 verdeutlicht, dass die absoluten bzw. prozentualen phasenabhängigen Veränderungen der HU in der Gesamtbetrachtung bei den Brustwirbelkörpern größer sind als bei den Lendenwirbelkörpern. Außerdem wird deutlich, dass die Änderung zwischen der nativen und der arteriellen Phase (+4,21 %) größer als die Änderung zwischen der arteriellen und portalvenösen Phase (-0,93 %) ist (siehe unter WK<sub>Gesamt</sub>).

**Tabelle 14.** Höhenabhängige Veränderung der Knochenmarkdichte in der unbereinigten Stichprobe

|                         | $\Delta_{\text{BWK 10} \rightarrow \text{BWK 11}}$ | $\Delta_{\text{BWK 11} \rightarrow \text{BWK 12}}$ | $\Delta_{\text{BWK 12} \rightarrow \text{LWK 1}}$ | $\Delta_{\text{LWK 1} \rightarrow \text{LWK 2}}$ |
|-------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Nativ                   | +0,72 (+0,91 %)                                    | -2,06 (-2,66 %)                                    | -2,15 (-2,85 %)                                   | -1,66 (-2,25 %)                                  |
| Arteriell               | -1,41 (-1,62 %)                                    | -5,20 (-6,36 %)                                    | -7,26 (-9,75 %)                                   | -0,11 (-0,15 %)                                  |
| Portalvenös             | -2,64 (-3,15 %)                                    | -4,68 (-5,91 %)                                    | -2,38 (-3,10 %)                                   | -1,80 (-2,40 %)                                  |
| Phase <sub>Gesamt</sub> | -1,11 (-1,33 %)                                    | -3,98 (-5,01 %)                                    | -3,93 (-5,20 %)                                   | -1,19 (-1,60 %)                                  |

Absolute bzw. prozentuale Änderung der gemittelten Knochenmarkdichten [HU] der unbereinigten Stichprobe für die unterschiedlichen Kontrastmittelphasen (nativ, arteriell und portalvenös bzw. die durchschnittliche Veränderung der Knochenmarkdichte über alle Phasen [Phase<sub>Gesamt</sub>]) zwischen BWK 10 und 11, BWK 11 und 12, BWK 12 und LWK 1, sowie LWK 1 und 2.

Auch die Analyse der unbereinigten Stichprobe zeigt, dass die Knochenmarkdichte mit absteigender Wirbelkörperhöhe abnimmt. Bei der detaillierteren Betrachtung zeigt sich diese Beobachtung in der unbereinigten Stichprobe bis auf eine Ausnahme. Lediglich in der nativen Kontrastmittelphase ist die Knochenmarkdichte vom kranial gelegenen BWK 10 niedriger als die des kaudal gelegenen BWK 11 (siehe Tabelle 12). Hierbei ist der relative Unterschied mit 0,91 % allerdings marginal und könnte somit zufällig aufgetreten sein. Ansonsten nimmt die Knochenmarkdichte phasenunabhängig in den Wirbelkörpern von kranial nach kaudal ab.

Zusammengefasst bestärkt die ergänzende Analyse mit der unbereinigten Stichprobe die vorangegangene Auswertung der bereinigten Stichprobe.

Die mittlere Knochenmarkdichte in den Untersuchungen der 90 Personen ist vergleichbar mit der Dichte aller 104 PatientInnen und deren 179 DECT.

Der Einfluss des iodhaltigen Kontrastmittels, der zum sprunghaften Anstieg der HU zwischen der nativen und arteriellen Phase bzw. zum anschließenden Absinken der HU zwischen der arteriellen und portalvenösen Phase führt, ist ebenso erkennbar. Auch die phasenunabhängige Abnahme der Knochenmarkdichte in den Wirbelkörpern von kranial nach kaudal kann beobachtet werden.

## 4 Diskussion

### 4.1 Interpretation der Ergebnisse

Die intravenöse Kontrastmittelgabe bzw. Kontrastmittelphase nimmt Einfluss auf die Berechnung der Knochenmarkdichte mit Hilfe von DECT.

Gemäß Tabelle 3 war die niedrigste Knochenmarkdichte in der nativen Kontrastmittelphase zu beobachten. In der arteriellen Phase kam es dagegen zu einem deutlichen Anstieg, während sich die Werte in der portalvenösen Phase insgesamt wieder dem Ausgangsniveau der nativen Phase annäherten.

Die positive Veränderung der Knochenmarkdichte zwischen der nativen und arteriellen Kontrastmittelphase ist am größten. Im Vergleich hierzu besteht zwischen der arteriellen und portalvenösen Kontrastmittelphase eine deutliche prozentuale negative, aber schwächer ausgeprägte Veränderung.

Lediglich in LWK 1 kam es nach einem deutlichen Anstieg der Knochenmarkdichte in der arteriellen gegenüber der nativen Kontrastmittelphase zu einem weiteren minimalen Anstieg der Dichte in der portalvenösen Phase. Insgesamt sinkt dieser phasenabhängige Effekt tendenziell mit absteigender Wirbelkörperhöhe (siehe Tabelle 4).

Dieser im ersten Teil der Analyse beschriebene Verlauf zeigte sich auch in Tabelle 12 bei der ergänzenden Auswertung der unbereinigten Stichprobe mit allen 104 PatientInnen und deren 179 DECT. Eine Ausnahme von diesem Gesamtrend bildet LWK 1, wo die HU in der arteriellen Phase zunächst abnahmen und erst in der portalvenösen Phase über das Ausgangsniveau der nativen Phase anstiegen. In LWK 2 hingegen zeigte sich bereits in der arteriellen Phase ein Anstieg gegenüber der nativen Phase, der sich in der portalvenösen Phase weiter verstärkte.

Der beobachtete Effekt scheint von der Konzentration des iodhaltigen Kontrastmittels abhängig zu sein. In der nativen Phase liegt – abgesehen von physiologisch im Körper zirkulierendem Iod – keine zusätzliche Iodkonzentration vor, da noch kein Kontrastmittel appliziert wurde. In der arteriellen Phase ist die Iodkonzentration im Knochenmark voraussichtlich am höchsten, was den sprunghaften

Anstieg bzw. die höchsten gemessenen Dichtewerte erklärt. In der portalvenösen Phase, die zugleich als Ausscheidungsphase fungiert, kommt es dagegen infolge von Umverteilung und beginnender renaler Elimination zu einem erneuten Absinken der Knochenmarkdichte.

Die vorangegangene Forschungsarbeit von Fervers et al. [64] offenbarte, dass die Iodaufnahme im Knochenmark signifikant durch den vorhandenen Iod-Blutpool beeinflusst wird, wobei der Iod-Blutpool anhand der in abdominalen Gefäßen gemessenen Iodkonzentration definiert wurde. Ein Vergleich der Knochenmarkdichte zwischen den einzelnen Kontrastmittelphasen innerhalb einer DECT-Untersuchung wie in dieser Dissertation erfolgte damals nicht. Somit werden die vorliegenden Ergebnisse als weiteres unabhängiges Indiz des Einflusses der Iodkonzentration bzw. der Kontrastmittelphase auf die Berechnung der Knochenmarkdichte mit Hilfe von DECT angesehen.

Auch ein Einfluss der Wirbelkörperhöhe auf die mit DECT berechnete Knochenmarkdichte wird erkennbar, was das Ergebnis der vorangegangenen Forschungsarbeit von Hagen et al. bestätigt [63].

Im ersten Teil der Analyse zeigte sich eine Abnahme der Knochenmarkdichte vom kranialen BWK 11 bis zum kaudal gelegenen LWK 1 (siehe Tabelle 3 bzw. Tabelle 5). In der erweiterten Analyse setzte sich dieser Verlauf von BWK 10 bis LWK 2 fort. Die Abnahme der Knochenmarkdichte von kranial nach kaudal war weitgehend phasenunabhängig zu beobachten, mit Ausnahme von BWK 11 in der nativen Phase, wo im Vergleich zu BWK 10 höhere Werte vorlagen (siehe Tabelle 12 bzw. Tabelle 14).

Tabelle 13 verdeutlicht zudem, dass die phasenabhängigen Veränderungen der HU in den Brustwirbelkörpern stärker ausgeprägt sind als in den kaudal gelegenen Lendenwirbelkörpern.

Aus diesem Grund wird postuliert, dass der von der Wirbelkörperhöhe abhängige Einfluss auf die mit DECT berechnete Knochenmarkdichte durch die anatomisch bedingte Kinetik der An- und Abflutung des iodhaltigen Kontrastmittels bestimmt wird. Als mögliche Erklärung werden einerseits die in der Literatur beschriebene zunehmende Knochenmarkverfettung in kaudalen Wirbelkörpern [63, 65] und

andererseits eine stärkere artifizielle Erhöhung der Knochenmarkdichte durch weniger präzise Nachbearbeitungsalgorithmen bei ausgeprägterer trabekulärer Knochenarchitektur im kaudal gelegenen Stützskelett der Lendenwirbelsäule diskutiert [11, 64]. Der in LWK 2 erkennbare Trend unterstützt diese Annahme.

Die Gesamtheit der phasen- und höhenabhängigen Beobachtungen lässt sich somit durch die Kombination aus dem konzentrationsabhängigen Einfluss und der durch Knochenmarksinvolution sowie vBMD bedingten geänderten Verteilungskinetik des iodhaltigen Kontrastmittels begründen. Die *repeated measures ANOVA* bestätigt, dass sowohl die Hauptfaktoren „Wirbelkörper“ und „Kontrastmittelphase“ als auch deren Interaktion signifikant zur Erklärung der Variabilität in der Dichte beitragen.

Die Varianzanalyse zeigt darüber hinaus, dass weitere Faktoren die mit DECT berechnete Knochenmarkdichte beeinflussen können. Daher wurde eine weiterführende Analyse unter Einbeziehung von Geschlecht, BMI, Alter und laborchemischen Parametern durchgeführt.

Mit zunehmendem Alter zeigt sich in der DECT eine starke signifikante Abnahme der Knochenmarkdichte. Diese Beobachtungen bestätigen an dieser Stelle die Untersuchungsergebnisse von Hagen et al. und Fervers et al. [63, 64]. Dabei ist zu berücksichtigen, dass zunehmendes Alter und die damit verbundene Knochenmarksinvolution eng miteinander assoziiert sind und beide einen negativen Einfluss auf die Knochenmarkdichte ausüben [82, 83]. Statistisch lässt sich daher nicht eindeutig differenzieren, inwieweit die Effekte unabhängig voneinander zu bewerten sind, sodass sie als potenzielle Konfundierungen zu betrachten sind.

Anders als in den beiden genannten Untersuchungen [63, 64] zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung für das Geschlecht kein signifikanter und nur schwach ausgeprägter Zusammenhang mit der Knochenmarkdichte (siehe Tabelle 9). Dieses Ergebnis könnte durch das unausgeglichene Verhältnis von 56 Männern zu 34 Frauen in der Stichprobe bedingt sein.

Das Körpergewicht von PatientInnen wird in der bisherigen Literatur, soweit ersichtlich, nicht als relevanter Faktor für die Dichtemessung mittels DECT beschrieben. Sowohl Phantomstudien als auch klinische Untersuchungen liefern

keine Hinweise auf einen systematischen oder eigenständigen, klinisch bedeutsamen Zusammenhang zwischen Körpergewicht und der Bestimmung der Knochenmarkdichte [63, 70, 84-86]. Zur Überprüfung dieser bisherigen Erkenntnisse wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit das Körpergewicht als möglicher Einflussfaktor gesondert untersucht. Als Kenngröße für die Gewichtsklassen der PatientInnen wurde der BMI zur Analyse verwendet.

Die Untersuchung offenbart eine minimal, jedoch nicht signifikant höhere Knochenmarkdichte für einen höheren BMI bzw. eine höhere Gewichtsklasse wie Übergewicht und Adipositas (siehe Tabelle 9). Dies widerspricht zunächst der Erwartung, dass ein höherer Körperfettanteil zu einer ausgeprägteren Knochenmarkverfettung und damit zu niedrigeren Dichtewerten führen müsste.

Klinische Studien zur Bestimmung der Knochenmarkfettfraktion bei übergewichtigen oder adipösen PatientInnen sind bislang begrenzt und zeigen teils widersprüchliche Befunde, wobei aktuelle Arbeiten darauf hinweisen, dass die Beziehung zwischen viszeralem oder subkutanem Fettgewebe und dem Fettgehalt des Knochenmarks nicht linear verläuft [87-89]. Ein moderat erhöhter viszeraler Fettanteil kann demnach mit einer geringeren Knochenmarkfettfraktion und einer erhöhten Knochendichte assoziiert sein, während bei PatientInnen mit ausgeprägter viszeraler Adipositas ein umgekehrter Zusammenhang festgestellt werden konnte [87, 88]. Eine mäßige Überlastung des axialen Skeletts durch Übergewicht oder milde Adipositas kann einen mechanischen Stimulus für die Knochenbildung darstellen, was zu einer erhöhten Knochenmasse führt, während übermäßiges Fettgewebe potenziell nachteilige Effekte auf die Skelettintegrität hat [88, 90]. Allerdings muss hierbei berücksichtigt werden, dass bei höherer Knochendichte die Präzision der verwendeten DECT-Algorithmen, insbesondere der virtuellen VNCA-Verfahren, limitiert ist. Eine unzureichende Trennung von Fett- und Knochenanteilen kann zu Messungenauigkeiten führen und die Knochenmarkdichte artifiziell erhöhen [73, 91].

Die Aussagekraft des durch den BMI-bedingten Effekts auf die Berechnung der Knochenmarkdichte mit Hilfe von DECT ist durch die wenigen PatientInnen, insbesondere mit nicht normalen Gewichtsklassen, tendenziell gering und statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 9). Neben einer generell größeren Anzahl

untergewichtiger bzw. adipöser PatientInnen wäre außerdem eine größere Anzahl stark adipöser PatientInnen (Adipositas Grad II [BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>] und III [BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> nach WHO) für detailliertere Analysen interessant.

Ergänzend wurde aufgezeigt, dass sich der für die gesamte mittlere Knochenmarkdichte beschriebene Einfluss von Alter, Geschlecht und BMI ebenso in Abhängigkeit der einzelnen Kontrastmittelphase abzeichnet. Die Korrelationskoeffizienten und Signifikanzen zeigen sich für Alter, Geschlecht und BMI auch unter Berücksichtigung der Kontrastmittelphasen in ähnlicher Ausprägung (siehe Tabelle 9). Somit kann in Anlehnung von Hagen et al. [63] konstatiert werden, dass Unterschiede der Knochenmarkwerte unter Berücksichtigung der Kontrastmittelphase bzw. Iodkonzentration auf eine Pathologie hinweisen können.

Diese Annahme von Hagen et al. [63] konnte ebenso durch die Korrelationskoeffizienten in Tabelle 8, die starke Korrelationen zwischen unterschiedlichen Wirbelkörperhöhen und unterschiedlichen Kontrastmittelphasen bei einer Person innerhalb einer DECT-Untersuchung anzeigen, bestätigt werden. Werden in einer Untersuchung in einer Wirbelkörperhöhe hohe Knochenmarkdichten gemessen, so werden phasenunabhängig auch hohe Werte in anderen Wirbelkörperhöhen gemessen. Dies deutet an, dass die Knochenmarkdichte eines Patienten bzw. einer Patientin in allen drei Kontrastmittelphasen annähernd vergleichbar ist, auch wenn generell ein Einfluss des intravenösen Kontrastmittels auf die Berechnung der Knochenmarkdichte mit Hilfe von DECT besteht.

Zur Untersuchung weiterer klinischer Einflussfaktoren auf die Knochenmarkdichte in der DECT erfolgte die Untersuchung der Korrelation mit laborchemischen Blutparametern (siehe Tabelle 11).

Eine steigende Anzahl von Leukozyten und Thrombozyten korreliert signifikant positiv mit der Knochenmarkdichte. Dieser Trend bildet sich in ähnlicher Ausprägung auch phasenunabhängig ab. Das Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  wurde hierbei lediglich für eine steigende Thrombozytenzahl in der nativen Phase verfehlt.

In der bisherigen medizinischen Literatur findet sich, soweit ersichtlich, keine Studie, die den Einfluss erhöhter Blutzellzahlen – einschließlich Leukozyten, Erythrozyten oder Thrombozyten – auf die mit DECT gemessene Knochenmarkdichte systematisch untersucht hat. Verfügbare Arbeiten zur DECT des Knochenmarks konzentrieren sich überwiegend auf die Detektion und Quantifizierung von Knochenmarkinfiltrationen bei hämatologischen Erkrankungen wie dem Multiplen Myelom, auf die Analyse der Knochenmarkzusammensetzung sowie auf die Verbesserung der diagnostischen Sensitivität bei der Erkennung von Knochenmarkläsionen [48, 72-74, 92].

Reinert et al. [92] und Thomas et al. [48] konnten zeigen, dass DECT-basierte Textur- und Dichteanalysen mit dem Ausmaß der Knochenmarkinfiltration und bestimmten serologischen Markern korrelieren, ohne jedoch einen direkten Zusammenhang zwischen Blutzellzahlen und Knochenmarkdichte herzustellen. Ähnliche Schwerpunkte finden sich in den Arbeiten von Arentsen et al. [73] und Magome et al. [72], die sich mit der Zusammensetzung und strukturellen Veränderung des Knochenmarks befassen, jedoch keine Aussagen zur hämatopoetischen Aktivität zulassen.

Die in dieser Dissertation beobachtete positive Korrelation zwischen erhöhten Leukozyten- und Thrombozytenzahlen und einer gesteigerten Knochenmarkdichte stellt daher ein bislang nicht beschriebenes Phänomen dar. Eine mögliche Erklärung liegt in einer gesteigerten hämatopoetischen Aktivität, die mit einer höheren Zelldichte im Knochenmark einhergeht und dadurch zu einer erhöhten gemessenen Dichte führt. Diese Interpretation wird durch Erkenntnisse aus Studien zu myeloproliferativen Neoplasien gestützt, in denen eine klonale Expansion hämatopoetischer Zellen, wie bei der Polycythaemia vera oder Myelofibrose, mit einer Zunahme der Knochenmarkdichte bis hin zur Osteosklerose in Verbindung gebracht wurde [93-96].

Darüber hinaus kann auch eine durch inflammatorische oder kompensatorische Prozesse ausgelöste gesteigerte Hämatopoese zur beobachteten Dichteerhöhung beitragen. Entzündungsbedingte Zytokine modulieren sowohl die Myelopoese als auch den Knochenstoffwechsel, indem sie die Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten beeinflussen [73, 94, 95].

Vor diesem Hintergrund lässt sich die beobachtete Korrelation zwischen Blutzellzahlen und Knochenmarkdichte als Ausdruck einer physiologisch oder kompensatorisch gesteigerten hämatopoetischen Aktivität interpretieren. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die DECT nicht nur strukturelle, sondern möglicherweise auch funktionelle Veränderungen des Knochenmarks erfassen kann. Zur Bestätigung dieser Annahme sind weiterführende Studien erforderlich, die funktionelle und serologische Parameter der Hämatopoese systematisch mit den DECT-Messungen korrelieren, um zwischen physiologischen, inflammatorischen und pathologischen Prozessen differenzieren zu können.

Hagen et. al beschreiben das C-reaktive Protein als signifikanten positiven Prädiktor der Knochenmarkabschwächung im DECT [63]. Diese Beobachtung kann anhand der vorliegenden Forschungsergebnisse nur teilweise bestätigt werden, da das C-reaktive Protein nur in der nativen Kontrastmittelpphase signifikant positiv mit der Knochenmarkdichte korreliert. Für die arterielle und die portalvenöse Phase sowie für die Gesamtheit aller Kontrastmittelphasen konnte hingegen kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

Bezüglich einer Anämie beschreiben Hagen et al. für die Wirbelsäule im Gegensatz zum Oberschenkelhals keinen signifikanten Einflussfaktor für Knochenmarkmessungen im DECT, was auf den höheren Anteil an hämatopoetischem Knochenmark im Achsenskelett zurückgeführt wurde [63]. Die Ergebnisse dieser Dissertation bestätigen dies, da sich auch phasenunabhängig weder Veränderungen des Hämoglobins noch der Erythrozytenzahl signifikant auf die Knochenmarkdichte der untersuchten Wirbelkörper auswirkten. Auch Hämatokrit und Kreatinin zeigten keinen signifikanten Einfluss.

Zusammenfassend belegt die vorliegende Dissertation, dass die intravenöse Kontrastmittelgabe die mit DECT berechnete Knochenmarkdichte beeinflusst. Als zentrale Erkenntnis lässt sich festhalten, dass die phasen- und höhenabhängigen Veränderungen der Knochenmarkdichte auf das Zusammenspiel eines konzentrationsabhängigen Kontrasteffekts mit einer durch

Knochenmarksinvolution und vBMD geprägten Verteilungskinetik zurückzuführen sind. Die repeated measures ANOVA bestätigt dabei, dass sowohl die Wirbelkörperhöhe und Kontrastmittelphase als auch deren Interaktion signifikant zur Erklärung der Variabilität beitragen. Von den weiteren untersuchten klinischen Parametern zeigte insbesondere das Alter eine deutlich signifikante, stark negative Korrelation mit der Knochenmarkdichte, während erhöhte Thrombozyten- und Leukozytenzahlen als positive Prädiktoren identifiziert wurden. Im Hinblick auf die klinischen Parameter (Alter, Geschlecht, BMI, Hämatokrit, Hämoglobin, Erythrozyten-, Thrombozyten- und Leukozytenzahl sowie Kreatinin und C-reaktives Protein) ergaben sich zwischen den einzelnen Kontrastmittelphasen keine signifikanten Unterschiede, sodass Messungen der Knochenmarkdichte mit DECT unabhängig von der jeweiligen Kontrastmittelphase diagnostisch nutzbar sind.

## **4.2 Implikationen für die Praxis und zukünftige Forschung**

Innerhalb der Wirbelkörper zeigen sich mehrere, teilweise noch nicht genau untersuchte Einflüsse auf die Berechnung der Knochenmarkdichte mit Hilfe von DECT, die abhängig von der Wirbelkörperhöhe und der Kontrastmittelphase divergieren. Aufgrund der Untersuchungsmethode kann diese Dissertation keine Aussagen über den Einfluss für andere Teile des Körpers treffen. Aus diesem Grund wären Untersuchungen an anderen Körperregionen wünschenswert, um die erlangten Ergebnisse dieser Arbeit genauer zu verifizieren und bestenfalls zu bestätigen.

Erstrebenswert wäre außerdem eine erneute systematische Untersuchung der dargestellten Ergebnisse mit einer größeren Stichprobe in einem anderen Studienkollektiv, um die Ergebnisse unabhängig zu überprüfen und eine etwaige Generalisierbarkeit abzuleiten.

Die in Tabelle 4 bzw. Tabelle 13 vermerkten prozentualen Veränderungen der Knochenmarkdichten zwischen den einzelnen Kontrastmittelphasen können als signifikant eingeordnet werden. Statistisch konnte ein signifikanter

Kontrastmitteleinfluss mit deutlichen relativen Unterschieden der Knochenmarkdichte von teilweise mehr als 10 % zwischen den Kontrastmittelphasen nachgewiesen werden, sodass die Genauigkeit des Bone-Marrow-Algorithmus in Frage gestellt werden sollte.

Radiologisch müssen weiterhin insbesondere der Einfluss des intravenösen Kontrastmittels sowie die Knochendichte und die Knochenmarkinvolution bei Messungen der Knochenmarkdichte mittels DECT berücksichtigt werden. Darüber hinaus beeinflussen weitere klinische Parameter – wie Alter sowie Leukozyten- und Thrombozytenzahl – die Berechnung der Knochenmarkdichte.

Die bisherige Unsicherheit über den Einfluss der intravenösen Kontrastmitteldosis auf die Knochenmarkdichte in Abhängigkeit klinischer Parameter führte bislang dazu, dass zur Beantwortung vieler Fragestellungen weiterhin dreiphasige DECT-Daten erhoben wurden. Die vorliegenden Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass diese Bedenken weitgehend unbegründet sind, da die identifizierten Korrelationen der Einflussfaktoren unabhängig von der iodhaltigen Kontrastmitteldosis bestehen. Somit können nicht-kontrastverstärkte bzw. VNCA-DECT unabhängig vom klinischen Zustand der PatientInnen in vergleichbarem Maß für die Befundung herangezogen werden.

Die Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit, Nachbearbeitungsalgorithmen weiter zu optimieren, um den konzentrationsabhängigen Einfluss von Iod sowie anatomisch bedingte Verteilungseffekte und durch die trabekuläre Knochenstruktur verursachte Artefakte zu minimieren. Auf diese Weise können insbesondere die virtual-non-contrast-Rekonstruktionen noch verlässlicher von Störfaktoren bereinigt und ihre diagnostische Aussagekraft weiter verbessert werden.

### 4.3 Limitationen

Eine Einschränkung dieser Arbeit besteht in der Stichprobengröße, die für weiterführende Untersuchungen mit dem Ziel allgemeingültiger Aussagen zum Einfluss iodhaltiger Kontrastmittel auf die Knochenmarkdichte im DECT erweitert werden sollte. Leider konnte die Stichprobe aus den erläuterten Gründen nicht weiter angehoben werden (Erläuterung und Darstellung der Stichprobenauswahl unter Kapitel 2.3). Allerdings zeigte sich, wie im Ergebnisteil (Präsentation der Ergebnisse unter Kapitel 3.3) beschrieben, auch bei der vorhandenen Fallzahl ( $n = 90$ ) ein signifikanter Einfluss von iodhaltigem Kontrastmittel. Im abschließenden Ergebnisteil bzw. der ergänzenden Analyse (Ergänzende Analyse der unbereinigten Stichprobe unter Kapitel 3.4) wurde gezeigt, dass vergleichbare Ergebnisse auch mit unbereinigter Stichprobenauswahl auftreten. Dies lässt zumindest die Hypothese zu, dass die zu Beginn formulierten Ein- bzw. Ausschlusskriterien nicht zwingend in ihrer vollen Strenge notwendig gewesen wären.

Zweitens bestehen auch Einschränkungen der Gütekriterien der erhobenen Messungen. Die Objektivität der Messungen wurde durch mehrere Faktoren beeinflusst. Vor Beginn der Messungen wurde lediglich ein Mindestwert und keine Spannweite für die zu messende ROI (siehe Abbildung 3) definiert. Es erfolgte keine akribische Anpassung der ROI, solange diese mindestens  $200 \text{ mm}^2$  betrug. Diese Tatsache führt zu einer zufälligen Spannweite der ROI von schätzungsweise 200 bis  $350 \text{ mm}^2$ .

Ein weiterer Einflussfaktor ist die nicht exakt definierbare Höhe und Tiefe der Dichtemessungen. Es wurde daher angestrebt, in allen drei Messebenen möglichst die Mitte jedes Wirbelkörpers zu treffen, um Ungenauigkeiten des Bone-Marrow-Algorithmus am Übergang zwischen Markraum und Kortikalis sowie durch einsprossende Gefäße zu vermeiden.

Die Messdaten vom PACS Centricity™ können nicht durch das Programm gespeichert werden. Im Nachhinein ist die Datenerhebung lediglich über einen in Excel bzw. SPSS dokumentierten Datensatz nachvollziehbar.

Einerseits können die genannten Einflussfaktoren der Messung als Schwäche der Untersuchung angesehen, andererseits kann der Zufallsfaktor als realistischer Faktor für die mögliche Aussagekraft in späteren klinischen Anwendungen betrachtet werden.

Das Gütekriterium der Reliabilität ist ebenfalls beeinflusst, da alle Messungen ausschließlich von einem Untersucher durchgeführt wurden. Obwohl statistische Analysen gezeigt haben, dass die zwei zeitlich voneinander unabhängigen Messreihen keine signifikanten Unterschiede aufwiesen, wären untersucherunabhängige Messungen wünschenswert. Dies würde bestehende Unklarheiten hinsichtlich der Interobserver-Reliabilität reduzieren und die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse verbessern.

Da der Nachbearbeitungsalgorithmus zu einer Farbcodierung unterschiedlicher HU führt [25], sei erwähnt, dass die visuelle Beeinflussung der Dichtemessungen nicht gänzlich auszuschließen ist. Die Dichte steht in Zusammenhang mit der Farbcodierung (siehe Abbildung 2).

Drittens limitiert das retrospektive Forschungsdesign die Generalisierbarkeit der beschriebenen Ergebnisse. Durch den mehrdimensionalen Auswahlprozess erfolgte die Auswahl der Stichprobe nicht zufällig, sodass ein Selektionsbias besteht. Die Altersverzerrung (Durchschnittsalter der bereinigten Stichprobe 67,64 Jahre gemäß Tabelle 2) durch die steigende Knochenmarkverfettung mit höherem Alter sei an dieser Stelle nur als ein möglicher Bias der quantitativen Auswertung genannt.

Durch die zeitlich verzögerte Datenauswertung auf der Grundlage der elektronischen Krankenakten ohne eine erneute, an der Forschungsfrage orientierte Patientenbefragung können außerdem Mängel in der Datenqualität bestehen. Ein prospektives Forschungsdesign zur Erhöhung der Repräsentativität der Ergebnisse und Reduzierung des Selektionsbias ist mit Versuchspersonen durch die Strahlenbelastung des DECT allerdings nicht durchführbar.

Viertens gibt es möglicherweise unbekannte konfundierende Variablen bzw. Störfaktoren bei den durchgeführten Korrelationen mit klinischen Einflussfaktoren, welche die Ergebnisse beeinflusst haben könnten. Obwohl durch die dargestellte Methodik versucht wurde, die wichtigsten Störfaktoren zu berücksichtigen bzw. zu minimieren, wurden nicht alle potenziellen Konfundierungen statistisch überprüft. Die Überprüfung sollte in zukünftigen Untersuchungen in Betracht gezogen werden, um den Einfluss dieser möglichen Faktoren umfassend zu klären.

## 5 Zusammenfassung

Diese auf einem retrospektiven, monozentrischem Forschungsdesign basierende Dissertation untersucht den Einfluss der intravenösen Kontrastmittelgabe auf die mit DECT berechnete Knochenmarkdichte sowie deren Korrelation mit klinischen Parametern. Die zugrundeliegende Hypothese des ersten Untersuchungsschritts dieser Arbeit lautet, dass die Berechnung der Knochenmarkdichte nicht signifikant durch die drei Kontrastmittelphasen, die Wirbelkörperhöhen oder deren Interaktion beeinflusst wird.

Die statistische Auswertung zeigt, dass die gemessene Knochenmarkdichte in der nativen Phase ohne Kontrastmittel am niedrigsten ist. Nach Beginn der Kontrastmittelgabe in der arteriellen Phase kommt es zu einem deutlichen Anstieg der Dichtewerte, während in der anschließenden portalvenösen Phase ein erneutes Absinken beobachtet wird. Der Einfluss des Kontrastmittels ist dabei zwischen der nativen und arteriellen Phase stärker ausgeprägt als zwischen der arteriellen und portalvenösen Phase.

Die in einer früheren Studie für das DECT beschriebene Abnahme der Knochenmarkdichte von kranialen zu kaudalen Wirbelkörpern konnte in dieser Arbeit bestätigt werden [63]. Ergänzend zeigen die Ergebnisse, dass dieser Zusammenhang für alle drei Kontrastmittelphasen gilt. Darüber hinaus variiert der Einfluss des iodhaltigen Kontrastmittels in Abhängigkeit von der Wirbelkörperhöhe: In den kaudal gelegenen Brustwirbelkörpern (BWK 10, 11 und 12) treten stärkere Effekte auf als in den kranial gelegenen Lendenwirbelkörpern (LWK 1 und 2).

Die mittels repeated measures ANOVA durchgeführte weiterführende Analyse zeigt, dass sowohl die Kontrastmittelphase als auch die Wirbelkörperhöhe sowie deren Interaktion einen signifikanten Einfluss auf die gemessene Knochenmarkdichte ausüben. Der relative Beitrag beider Haupteffekte erweist sich dabei als vergleichbar. Auf Grundlage dieser Ergebnisse wurde die ursprünglich formulierte Nullhypothese verworfen. Die Ergebnisse stützen die Annahme der Alternativhypothese, dass die Berechnung der Knochenmarkdichte signifikant durch

die drei Kontrastmittelphasen, die Wirbelkörperhöhen oder deren Interaktion beeinflusst wird.

Der Einfluss des Kontrastmittels auf die Knochenmarkdichte erweist sich als konzentrationsabhängig. Die tatsächliche Kontrastmittelkonzentration wird dabei maßgeblich durch physiologische und anatomische Faktoren bestimmt, die die Verteilungskinetik des Kontrastmittels beeinflussen. Dieser konzentrationsabhängige Effekt variiert in Abhängigkeit von der Zusammensetzung des Knochenmarks, die wiederum durch altersbedingte oder pathologische Involutionprozesse verändert sein kann. Eine ausgeprägtere Knochenmarkverfettung ist offenbar mit einer insgesamt geringeren Kontrastmittelkonzentration sowie einer verlangsamten An- und Abflutung verbunden, was insbesondere in den kaudal gelegenen Wirbelkörpern zu beobachten ist. Darüber hinaus kann eine hohe trabekuläre Knochendichte die Messergebnisse verfälschen, da sie als potenzieller Störfaktor in den verwendeten VNCA-Nachbearbeitungsalgorithmen gilt.

Die Varianzanalyse mit wiederholten Messungen zeigte, dass neben der Kontrastmittelphase und der Wirbelkörperhöhe sowie deren Interaktion weitere Faktoren die Knochenmarkdichte beeinflussen. Daher wurde ergänzend der Einfluss klinischer Parameter unter Berücksichtigung des Kontrastmitteleffekts untersucht. Die zugrundeliegende Hypothese des zweiten Untersuchungsschritts lautet, dass die intravenöse Kontrastmittelgabe im Hinblick auf die Korrelation mit klinischen Parametern keinen signifikanten Einfluss auf die mit DECT berechnete Knochenmarkdichte ausübt.

Die Ergebnisse belegen einen mittelstarken, phasenunabhängigen altersassoziierten Effekt, der eine Abnahme der Knochenmarkdichte mit zunehmendem Lebensalter zeigt und damit frühere Beobachtungen bestätigt [63]. Ob diese negative Korrelation als Konfundierung zu werten ist, da die altersbedingte Abnahme der Knochenmarkdichte physiologisch durch die Knochenmarkinvolution erklärbar ist, kann anhand der vorliegenden Untersuchung jedoch nicht abschließend beurteilt werden.

Darüber hinaus konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Geschlecht, Gewichtsklasse bzw. BMI und der mit DECT gemessenen Knochenmarkdichte festgestellt werden. Es zeigte sich allenfalls eine schwache Tendenz, wonach das männliche Geschlecht und ein höherer BMI mit einer erhöhten Knochenmarkdichte assoziiert sein könnten. Diese Ergebnisse sind jedoch statistisch nicht signifikant und nur als vorläufig zu bewerten.

Von den weiteren untersuchten laborchemischen Parametern wiesen ausschließlich steigende Leukozyten- und Thrombozytenzahlen einen moderaten Zusammenhang sowie eine phasenunabhängige signifikant positive Korrelation mit der Knochenmarkdichte in der unteren Brustwirbelsäule und der oberen Lendenwirbelsäule auf. Diese Befunde deuten darauf hin, dass mittels DECT nicht nur strukturelle, sondern auch funktionelle Veränderungen des Knochenmarks im Sinne einer gesteigerten hämatopoetischen Aktivität erfasst werden können.

Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen erhöhten C-reaktiven Proteinwerten und steigender Knochenmarkdichte, allerdings ausschließlich in der nativen Kontrastmittelfase.

Für weitere klinische Parameter wie Hämatokrit, Hämoglobin, Kreatinin und Erythrozytenzahl ergab die Analyse keinen signifikanten Einfluss der intravenösen Kontrastmittelgabe auf die Berechnung der Knochenmarkdichte mittels DECT.

Die weiteren untersuchten klinischen Einflussfaktoren zeigten, im Einklang mit der zweiten formulierten Arbeitshypothese, keinen Zusammenhang mit dem Konzentrations- und Wirbelkörperhöhenabhängigen Kontrastmitteleffekt. Dies bedeutet, dass klinische Variablen unabhängig von der Kontrastmittelfase quantifiziert und bei der Interpretation der Ergebnisse gesondert berücksichtigt werden müssen. Zudem bestehen starke Korrelationen zwischen den Messwerten unterschiedlicher Wirbelkörperhöhen und Kontrastmittelfasen innerhalb einer einzelnen DECT-Untersuchung. Die Knochenmarkdichte erweist sich somit innerhalb einer Untersuchung über alle drei Kontrastmittelfasen hinweg als weitgehend vergleichbar und kann für diagnostische Zwecke unter Berücksichtigung der jeweiligen Iodkonzentration bzw. Kontrastmittelfase zuverlässig verwendet werden.

Die vorliegende Dissertation liefert einen wesentlichen Beitrag zur Erforschung des Einflusses intravenöser Kontrastmittel auf die mit DECT bestimmte Knochenmarkdichte. Die Ergebnisse zeigen, dass der Kontrastmitteleffekt sowohl von der Konzentration als auch von der Wirbelkörperhöhe abhängt, während demografische und klinische Variablen wie Alter, Geschlecht oder laborchemische Parameter nur teilweise und überwiegend phasenunabhängig mit der Knochenmarkdichte korrelieren. Die beobachteten Zusammenhänge zwischen Kontrastmittelpphase, Knochenmarkzusammensetzung und vertebraler Lokalisation verdeutlichen die Komplexität der Kontrastmittelkinetik und unterstreichen die Notwendigkeit einer präzisen Nachbearbeitung der Bilddaten.

Damit trägt die Arbeit nicht nur zum besseren Verständnis des Kontrastmitteleinflusses bei, sondern liefert zugleich eine Grundlage für die Optimierung und Weiterentwicklung bestehender Nachbearbeitungsalgorithmen, insbesondere im Hinblick auf die Reduktion konzentrationsabhängiger und anatomisch bedingter Artefakte. Um diese Erkenntnisse weiter zu validieren und in klinische Routinen zu überführen, sind jedoch weiterführende Untersuchungen mit größeren und differenzierteren Stichproben erforderlich.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] D.T. Ginat, R. Gupta, Advances in computed tomography imaging technology, Annual Review of Biomedical Engineering 16 (2014) 431-53.
- [2] G.D. Rubin, Computed tomography: revolutionizing the practice of medicine for 40 years, Radiology 273(2 Suppl) (2014) S45-74.
- [3] C.H. McCollough, P.S. Rajiah, Milestones in CT: Past, Present, and Future, Radiology 309(1) (2023) e230803.
- [4] S. Hamid, M.U. Nasir, A. So, G. Andrews, S. Nicolaou, S.R. Qamar, Clinical Applications of Dual-Energy CT, Korean Journal of Radiology 22(6) (2021) 970-982.
- [5] R. Chung, B. Dane, B.M. Yeh, D.E. Morgan, D.V. Sahani, A. Kambadakone, Dual-energy computed tomography: Technological considerations, Radiologic Clinics 61(6) (2023) 945-961.
- [6] D. Parrott, P. Smereka, B. Dane, Dual-Energy Computed Tomography Systems: Technical Aspects and Selected Clinical Applications, British Journal of Radiology (2025) tqaf086.
- [7] S.C.W. Cheong, Y.Y. Yan, A. Sheikh, H.A. Ouellette, P.L. Munk, N. Murray, P.I. Mallinson, Dual-energy CT applications in musculoskeletal disorders, British Journal of Radiology 97(1156) (2024) 705-715.
- [8] N. Murray, K.E. Darras, F.E. Walstra, M.F. Mohammed, P.D. McLaughlin, S. Nicolaou, Dual-Energy CT in Evaluation of the Acute Abdomen, Radiographics 39(1) (2019) 264-286.
- [9] M. Cellina, M. Cè, E. Grimaldi, G. Mastellone, A. Fortunati, G. Oliva, C. Martinenghi, G. Carrafiello, The role of dual-energy computed tomography (DECT) in emergency radiology: a visual guide to advanced diagnostics, Clinical Radiology 83 (2025) 106836.
- [10] X. Hou, X. Cheng, Y. You, J. Li, D. Ma, Z. Yang, Q. Ma, Effect of intravenous iodinated contrast administration on diagnostic ability for osteoporosis using CT attenuation measurement in patients with liver cirrhosis, British Journal of Radiology 95(1139) (2022) 20201251.
- [11] J. Gotta, V. Koch, S. Mahmoudi, S.S. Martin, J.E. Scholtz, C. Booz, K. Eichler, S. Bernatz, P. Reschke, T. Gruber-Rouh, Opportunistic osteoporosis assessment from routine CT—effect of intravenous contrast agents on absolute values, T-scores, and derived classifications in single-and dual-energy CT, European Radiology (2025) 1-12.

- [12] T.R. Johnson, Dual-energy CT: general principles, *American Journal of Roentgenology* 199(5 Suppl) (2012) S3-8.
- [13] C.H. McCollough, S. Leng, L. Yu, J.G. Fletcher, Dual- and Multi-Energy CT: Principles, Technical Approaches, and Clinical Applications, *Radiology* 276(3) (2015) 637-53.
- [14] B. Krauss, Dual-energy computed tomography: technology and challenges, *Radiologic Clinics* 56(4) (2018) 497-506.
- [15] T.G. Flohr, C.H. McCollough, H. Bruder, M. Petersilka, K. Gruber, C. Süß, M. Grasruck, K. Stierstorfer, B. Krauss, R. Raupach, First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system, *European Radiology* 16(2) (2006) 256-268.
- [16] Y. Kyriakou, W.A. Kalender, Intensity distribution and impact of scatter for dual-source CT, *Physics in Medicine & Biology* 52(23) (2007) 6969.
- [17] K.J. Engel, C. Herrmann, G. Zeitler, X-ray scattering in single-and dual-source CT, *Medical Physics* 35(1) (2008) 318-332.
- [18] M. Petersilka, H. Bruder, B. Krauss, K. Stierstorfer, T.G. Flohr, Technical principles of dual source CT, *European Journal of Radiology* 68(3) (2008) 362-368.
- [19] M. Petersilka, K. Stierstorfer, H. Bruder, T. Flohr, Strategies for scatter correction in dual source CT, *Medical Physics* 37(11) (2010) 5971-5992.
- [20] B. Krauss, K.L. Grant, B.T. Schmidt, T.G. Flohr, The importance of spectral separation: an assessment of dual-energy spectral separation for quantitative ability and dose efficiency, *Investigative Radiology* 50(2) (2015) 114-118.
- [21] T.R. Johnson, B. Krauss, M. Sedlmair, M. Grasruck, H. Bruder, D. Morhard, C. Fink, S. Weckbach, M. Lenhard, B. Schmidt, T. Flohr, M.F. Reiser, C.R. Becker, Material differentiation by dual energy CT: initial experience, *European Radiology* 17(6) (2007) 1510-7.
- [22] M.J. Siegel, W.A. Curtis, J.C. Ramirez-Giraldo, Effects of Dual-Energy Technique on Radiation Exposure and Image Quality in Pediatric Body CT, *American Journal of Roentgenology* 207(4) (2016) 826-835.
- [23] S.M. Tao, X. Li, U.J. Schoepf, J.W. Nance, Jr., B.E. Jacobs, C.S. Zhou, H.F. Gu, M.J. Lu, G.M. Lu, L.J. Zhang, Comparison of the effect of radiation exposure from dual-energy CT versus single-energy CT on double-strand breaks at CT pulmonary angiography, *European Journal of Radiology* 101 (2018) 92-96.
- [24] R.W. Bauer, S. Kramer, M. Renker, B. Schell, M.C. Larson, M. Beeres, T. Lehnert, V. Jacobi, T.J. Vogl, J.M. Kerl, Dose and image quality at CT pulmonary angiography-comparison of first and second generation dual-energy CT and 64-slice CT, *European Radiology* 21(10) (2011) 2139-47.

- [25] L. Lenga, D. Leithner, J.L. Peterke, M.H. Albrecht, T. Gudauskas, T. D'Angelo, C. Booz, R. Hammerstingl, T.J. Vogl, S.S. Martin, J.L. Wichmann, Comparison of Radiation Dose and Image Quality of Contrast-Enhanced Dual-Source CT of the Chest: Single-Versus Dual-Energy and Second-Versus Third-Generation Technology, *American Journal of Roentgenology* 212(4) (2019) 741-747.
- [26] M.K. Kalra, Radiation dose from dual energy CT applications, *Physica Medica: European Journal of Medical Physics* 32 (2016) 181.
- [27] C.G. Kim, S.H. Kim, S.H. Cho, H.K. Ryeom, W.H. Kim, H.J. Kim, Comparison of Radiation Dose and Image Quality between the 2nd Generation and 3rd Generation Dual-Source Single-Energy and Dual-Source Dual-Energy CT of the Abdomen, *Journal of the Korean Society of Radiology* 83(6) (2022) 1342-1353.
- [28] J.L. Wichmann, A.D. Hardie, U.J. Schoepf, L.M. Felmly, J.D. Perry, A. Varga-Szemes, S. Mangold, D. Caruso, C. Canstein, T.J. Vogl, C.N. De Cecco, Single- and dual-energy CT of the abdomen: comparison of radiation dose and image quality of 2nd and 3rd generation dual-source CT, *European Radiology* 27(2) (2017) 642-650.
- [29] X. Liu, L. Yu, A.N. Primak, C.H. McCollough, Quantitative imaging of element composition and mass fraction using dual-energy CT: three-material decomposition, *Medical Physics* 36(5) (2009) 1602-9.
- [30] J.T. Bushberg, The AAPM/RSNA physics tutorial for residents. X-ray interactions, *Radiographics* 18(2) (1998) 457-468.
- [31] T. D'Angelo, M.H. Albrecht, D. Caudo, S. Mazziotti, T.J. Vogl, J.L. Wichmann, S. Martin, I. Yel, G. Ascenti, V. Koch, G. Cicero, A. Blandino, C. Booz, Virtual non-calcium dual-energy CT: clinical applications, *European Radiology Experimental* 5(1) (2021) 38.
- [32] J. Altenbernd, T.A. Heusner, A. Ringelstein, S.C. Ladd, M. Forsting, G. Antoch, Dual-energy-CT of hypervascular liver lesions in patients with HCC: investigation of image quality and sensitivity, *European Radiology* 21(4) (2011) 738-43.
- [33] D. Marin, R.C. Nelson, E. Samei, E.K. Paulson, L.M. Ho, D.T. Boll, D.M. DeLong, T.T. Yoshizumi, S.T. Schindera, Hypervascular liver tumors: low tube voltage, high tube current multidetector CT during late hepatic arterial phase for detection--initial clinical experience, *Radiology* 251(3) (2009) 771-9.
- [34] S. Leschka, P. Stolzmann, S. Baumüller, H. Scheffel, L. Desbiolles, B. Schmid, B. Marincek, H. Alkadhi, Performance of dual-energy CT with tin filter technology for the discrimination of renal cysts and enhancing masses, *Academic Radiology* 17(4) (2010) 526-34.

- [35] D.N. Tran, M. Straka, J.E. Roos, S. Napel, D. Fleischmann, Dual-energy CT discrimination of iodine and calcium: experimental results and implications for lower extremity CT angiography, *Academic Radiology* 16(2) (2009) 160-71.
- [36] S. Ohira, T. Karino, Y. Ueda, Y. Nitta, N. Kanayama, M. Miyazaki, M. Koizumi, T. Teshima, How Well Does Dual-energy CT with Fast Kilovoltage Switching Quantify CT Number and Iodine and Calcium Concentrations?, *Academic Radiology* 25(4) (2018) 519-528.
- [37] K. Uotani, Y. Watanabe, M. Higashi, T. Nakazawa, A.K. Kono, Y. Hori, T. Fukuda, S. Kanzaki, N. Yamada, T. Itoh, K. Sugimura, H. Naito, Dual-energy CT head bone and hard plaque removal for quantification of calcified carotid stenosis: utility and comparison with digital subtraction angiography, *European Radiology* 19(8) (2009) 2060-5.
- [38] G. Pache, B. Krauss, P. Strohm, U. Saueressig, P. Blanke, S. Bulla, O. Schafer, P. Helwig, E. Kotter, M. Langer, T. Baumann, Dual-energy CT virtual noncalcium technique: detecting posttraumatic bone marrow lesions--feasibility study, *Radiology* 256(2) (2010) 617-24.
- [39] C. Booz, J. Noske, M.H. Albrecht, L. Lenga, S.S. Martin, A.M. Bucher, N.A. Huizinga, J.L. Wichmann, T.J. Vogl, I. Yel, Diagnostic accuracy of color-coded virtual noncalcium dual-energy CT for the assessment of bone marrow edema in sacral insufficiency fracture in comparison to MRI, *European Journal of Radiology* 129 (2020) 109046.
- [40] C.N. De Cecco, V. Buffa, S. Fedeli, M. Luzietti, A. Vallone, R. Ruopoli, V. Miele, M. Rengo, P. Paolantonio, M. Maurizi Enrici, A. Laghi, V. David, Dual energy CT (DECT) of the liver: conventional versus virtual unenhanced images, *European Radiology* 20(12) (2010) 2870-5.
- [41] A. Graser, T.R. Johnson, E.M. Hecht, C.R. Becker, C. Leidecker, M. Staehler, C.G. Stief, H. Hildebrandt, M.C. Godoy, M.E. Finn, F. Stepansky, M.F. Reiser, M. Macari, Dual-energy CT in patients suspected of having renal masses: can virtual nonenhanced images replace true nonenhanced images?, *Radiology* 252(2) (2009) 433-40.
- [42] T. Barrett, D.J. Bowden, N. Shaida, E.M. Godfrey, A. Taylor, D.J. Lomas, A.S. Shaw, Virtual unenhanced second generation dual-source CT of the liver: is it time to discard the conventional unenhanced phase?, *European Journal of Radiology* 81(7) (2012) 1438-45.
- [43] L.M. Ho, D. Marin, A.M. Neville, H.X. Barnhart, R.T. Gupta, E.K. Paulson, D.T. Boll, Characterization of adrenal nodules with dual-energy CT: can virtual unenhanced attenuation values replace true unenhanced attenuation values?, *American Journal of Roentgenology* 198(4) (2012) 840-5.

- [44] A. Parakh, F. Macri, D. Sahani, Dual-Energy Computed Tomography: Dose Reduction, Series Reduction, and Contrast Load Reduction in Dual-Energy Computed Tomography, *Radiologic Clinics of North America* 56(4) (2018) 601-624.
- [45] M.J. Siegel, J.C. Ramirez-Giraldo, Dual-Energy CT in Children: Imaging Algorithms and Clinical Applications, *Radiology* 291(2) (2019) 286-297.
- [46] B.N. Patel, D. Marin, Strategies to Improve Image Quality on Dual-Energy Computed Tomography, *Radiologic Clinics of North America* 56(4) (2018) 641-647.
- [47] M.H. Albrecht, T.J. Vogl, S.S. Martin, J.W. Nance, T.M. Duguay, J.L. Wichmann, C.N. De Cecco, A. Varga-Szemes, M. van Assen, C. Tesche, U.J. Schoepf, Review of Clinical Applications for Virtual Monoenergetic Dual-Energy CT, *Radiology* 293(2) (2019) 260-271.
- [48] C. Thomas, C. Schabel, B. Krauss, K. Weisel, M. Bongers, C.D. Claussen, M. Horger, Dual-energy CT: virtual calcium subtraction for assessment of bone marrow involvement of the spine in multiple myeloma, *American Journal of Roentgenology* 204(3) (2015) W324-31.
- [49] R.A. Novelline, J.T. Rhea, P.M. Rao, J.L. Stuk, Helical CT in emergency radiology, *Radiology* 213(2) (1999) 321-339.
- [50] E. Arruzza, M. Chau, J. Dizon, Systematic review and meta-analysis of whole-body computed tomography compared to conventional radiological procedures of trauma patients, *European Journal of Radiology* 129 (2020) 109099.
- [51] F. Iacobellis, A. Abu-Omar, P. Crivelli, M. Galluzzo, R. Danzi, M. Trinci, G. Dell'Aversano Orabona, M. Conti, L. Romano, M. Scaglione, Current standards for and clinical impact of emergency radiology in major trauma, *International Journal of Environmental Research and Public Health* 19(1) (2022) 539.
- [52] M. Durak, Ş. Gürbüz, S. Derya, İ. YILDIRIM, M. Ekmekyapar, B. Tetik, C. Çolak, A comparison of computerized tomography and flair-SWI MRI results of patients with head injury attending the emergency department, *European Review for Medical & Pharmacological Sciences* 26(24) (2022).
- [53] M.C. Florkow, K. Willemsen, V.V. Mascarenhas, E.H. Oei, M. van Stralen, P.R. Seevinck, Magnetic resonance imaging versus computed tomography for three-dimensional bone imaging of musculoskeletal pathologies: a review, *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 56(1) (2022) 11-34.
- [54] J.P. Hynes, N. Hughes, P. Cunningham, E.C. Kavanagh, S.J. Eustace, Whole-body MRI of bone marrow: A review, *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 50(6) (2019) 1687-1701.

- [55] F.E. Lecouvet, M.C. Vekemans, T. Van Den Berghe, K. Verstraete, T. Kirchgesner, S. Acid, J. Malghem, J. Wuts, J. Hillengass, V. Vandecaveye, F. Jamar, O. Gheysens, B.C. Vande Berg, Imaging of treatment response and minimal residual disease in multiple myeloma: state of the art WB-MRI and PET/CT, *Skeletal Radiology* 51(1) (2022) 59-80.
- [56] A. Bedernik, W. Wuest, M.S. May, R. Heiss, M. Uder, M. Wiesmueller, Image quality comparison of single-energy and dual-energy computed tomography for head and neck patients: a prospective randomized study, *European Radiology* 32(11) (2022) 7700-7709.
- [57] E. Meer, M. Patel, D. Chan, A.M. Sheikh, S. Nicolaou, Dual-Energy Computed Tomography and Beyond: Musculoskeletal System, *Radiologic Clinics of North America* 61(6) (2023) 1097-1110.
- [58] C.K. Wang, J.M. Tsai, M.T. Chuang, M.T. Wang, K.Y. Huang, R.M. Lin, Bone marrow edema in vertebral compression fractures: detection with dual-energy CT, *Radiology* 269(2) (2013) 525-33.
- [59] R. Guggenberger, R. Gnannt, J. Hodler, B. Krauss, G.A. Wanner, E. Csuka, B. Payne, T. Frauenfelder, G. Andreisek, H. Alkadhi, Diagnostic performance of dual-energy CT for the detection of traumatic bone marrow lesions in the ankle: comparison with MR imaging, *Radiology* 264(1) (2012) 164-73.
- [60] S. Srinivas-Rao, J. Cao, D. Marin, A. Kambadakone, Dual-energy computed tomography to photon counting computed tomography: emerging technological innovations, *Radiologic Clinics* 61(6) (2023) 933-944.
- [61] Expert Panels on Thoracic and Gastrointestinal and Urological Imaging, A.G. Brixey, A. Fung, A.D. De Leon, C.M. Walker, K.K. Porter, G. Khatri, T.J. Bang, K. Batra, B.W. Carter, ACR Appropriateness Criteria® Sepsis, *American College of Radiology* 21(6) (2024) S292-S309.
- [62] H. Shaish, J. Ream, C. Huang, J. Troost, S. Gaur, R. Chung, S. Kim, H. Patel, J.H. Newhouse, S. Khalatbari, Diagnostic accuracy of unenhanced computed tomography for evaluation of acute abdominal pain in the emergency department, *JAMA Surgery* 158(7) (2023) e231112-e231112.
- [63] F. Hagen, J. Fritz, A. Mair, M. Horger, M.N. Bongers, Dual-Energy Computed Tomography-Based Quantitative Bone Marrow Imaging in Non-Hematooncological Subjects: Associations with Age, Gender and Other Variables, *Journal of Clinical Medicine* 11(14) (2022).
- [64] P. Fervers, F. Fervers, M. Rinneburger, M. Weisthoff, J. Kottlors, R. Reimer, D. Zopfs, E. Celik, D. Maintz, N. Große-Hokamp, Physiological iodine uptake of the spine's bone marrow in dual-energy computed tomography—using artificial intelligence to define reference values based on 678 CT examinations of 189 individuals, *Frontiers in Endocrinology* 14 (2023) 1098898.

- [65] A. Malkiewicz, M. Dziedzic, Bone marrow reconversion - imaging of physiological changes in bone marrow, *Polish Journal of Radiology* 77(4) (2012) 45-50.
- [66] S. Maltais, L.P. Perrault, H.Q. Ly, The bone marrow-cardiac axis: role of endothelial progenitor cells in heart failure, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 39(3) (2011) 368-74.
- [67] J. Hoffmann, G. Luxan, W.T. Abplanalp, S.F. Glaser, T. Rasper, A. Fischer, M. Muhly-Reinholz, M. Potente, B. Assmus, D. John, A.M. Zeiher, S. Dimmeler, Post-myocardial infarction heart failure dysregulates the bone vascular niche, *Nature Communications* 12(1) (2021) 3964.
- [68] O. Gurevitch, S. Slavin, A.G. Feldman, Conversion of red bone marrow into yellow - Cause and mechanisms, *Medical Hypotheses* 69(3) (2007) 531-6.
- [69] S.R. Tuljapurkar, T.R. McGuire, S.K. Brunsahan, J.D. Jackson, K.L. Garvin, M.A. Kessinger, J.T. Lane, O.K. BJ, J.G. Sharp, Changes in human bone marrow fat content associated with changes in hematopoietic stem cell numbers and cytokine levels with aging, *Journal of Anatomy* 219(5) (2011) 574-81.
- [70] M.A. Bredella, S.M. Daley, M.K. Kalra, J.K. Brown, K.K. Miller, M. Torriani, Marrow adipose tissue quantification of the lumbar spine by using dual-energy CT and single-voxel <sup>1</sup>H MR spectroscopy: a feasibility study, *Radiology* 277(1) (2015) 230-235.
- [71] S.K. Hui, L. Arentsen, T. Sueblinvong, K. Brown, P. Bolan, R.G. Ghebre, L. Downs, R. Shanley, K.E. Hansen, A.G. Minenko, Y. Takhashi, M. Yagi, Y. Zhang, M. Geller, M. Reynolds, C.K. Lee, A.H. Blaes, S. Allen, B.B. Zobel, C. Le, J. Froelich, C. Rosen, D. Yee, A phase I feasibility study of multi-modality imaging assessing rapid expansion of marrow fat and decreased bone mineral density in cancer patients, *Bone* 73 (2015) 90-7.
- [72] T. Magome, J. Froelich, Y. Takahashi, L. Arentsen, S. Holtan, M.R. Verneris, K. Brown, A. Haga, K. Nakagawa, J.L. Holter Chakrabarty, S. Giebel, J. Wong, K. Dusenbery, G. Storme, S.K. Hui, Evaluation of Functional Marrow Irradiation Based on Skeletal Marrow Composition Obtained Using Dual-Energy Computed Tomography, *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 96(3) (2016) 679-87.
- [73] L. Arentsen, K.E. Hansen, M. Yagi, Y. Takahashi, R. Shanley, A. McArthur, P. Bolan, T. Magome, D. Yee, J. Froelich, Use of dual-energy computed tomography to measure skeletal-wide marrow composition and cancellous bone mineral density, *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 35(4) (2017) 428-436.

- [74] J.G. Sfeir, M.T. Drake, E.J. Atkinson, S.J. Achenbach, J.J. Camp, A.J. Tweed, L.K. McCready, L. Yu, M.C. Adkins, S. Amin, S. Khosla, Evaluation of cross-sectional and longitudinal changes in volumetric bone mineral density in postmenopausal women using single- versus dual-energy quantitative computed tomography, *Bone* 112 (2018) 145-152.
- [75] Report of a WHO Consultation, Obesity: preventing and managing the global epidemic, World Health Organization Technical Report Series 894 (2000) 1-253.
- [76] M.L. Gaddis, Statistical methodology: IV. Analysis of variance, analysis of covariance, and multivariate analysis of variance, *Academic Emergency Medicine* 5(3) (1998) 258-265.
- [77] P. Schober, T.R. Vetter, Repeated measures designs and analysis of longitudinal data: If at first you do not succeed—try, try again, *Anesthesia & Analgesia* 127(2) (2018) 569-575.
- [78] R. Gueorguieva, J.H. Krystal, Move over anova: progress in analyzing repeated-measures data and its reflection in papers published in the archives of general psychiatry, *Archives of General Psychiatry* 61(3) (2004) 310-317.
- [79] R.Z. Omar, E.M. Wright, R.M. Turner, S.G. Thompson, Analysing repeated measurements data: a practical comparison of methods, *Statistics in Medicine* 18(13) (1999) 1587-1603.
- [80] N. Haverkamp, A. Beauducel, Violation of the sphericity assumption and its effect on type-I error rates in repeated measures ANOVA and multi-level linear models (MLM), *Frontiers in Psychology* 8 (2017) 1841.
- [81] M.J. Blanca, J. Arnau, F.J. García-Castro, R. Alarcón, R. Bono, Repeated measures ANOVA and adjusted F-tests when sphericity is violated: which procedure is best?, *Frontiers in Psychology* 14 (2023) 1192453.
- [82] J. Justesen, K. Stenderup, E.N. Ebbesen, L. Mosekilde, T. Steiniche, M. Kassem, Adipocyte tissue volume in bone marrow is increased with aging and in patients with osteoporosis, *Biogerontology* 2(3) (2001) 165-71.
- [83] A. Al Saedi, L. Chen, S. Phu, S. Vogrin, D. Miao, G. Ferland, P. Gaudreau, G. Duque, Age-Related Increases in Marrow Fat Volumes have Regional Impacts on Bone Cell Numbers and Structure, *Calcified Tissue International* 107(2) (2020) 126-134.
- [84] K. Mei, B.J. Schwaiger, F.K. Kopp, S. Ehn, A.S. Gersing, J.S. Kirschke, D. Muenzel, A.A. Fingerle, E.J. Rummeny, F. Pfeiffer, Bone mineral density measurements in vertebral specimens and phantoms using dual-layer spectral computed tomography, *Scientific Reports* 7(1) (2017) 17519.

- [85] C.H. Hua, N. Shapira, T.E. Merchant, P. Klahr, Y. Yagil, Accuracy of electron density, effective atomic number, and iodine concentration determination with a dual-layer dual-energy computed tomography system, *Medical Physics* 45(6) (2018) 2486-2497.
- [86] C.J. Schaeffer, S.M. Leon, C.A. Olguin, M.M. Arreola, Accuracy and reproducibility of effective atomic number and electron density measurements from sequential dual energy CT, *Medical Physics* 48(7) (2021) 3525-3539.
- [87] Y. Lin, X. Zhong, D. Lu, W. Yao, J. Zhou, R. Wu, F. Feng, Association of visceral and subcutaneous fat with bone mineral density in US adults: a cross-sectional study, *Scientific Reports* 13(1) (2023) 10682.
- [88] X. Zuo, Z. Miao, R. Xu, D. Shi, S. Chang, G. Li, P. Luo, Association of the Chinese visceral adiposity index with marrow adiposity in postmenopausal females, *Frontiers in Endocrinology* 16 (2025) 1542516.
- [89] M. Tencerova, G. Duque, K.M. Beekman, A. Corsi, J. Geurts, P.H. Bisschop, J. Paccou, The Impact of Interventional Weight Loss on Bone Marrow Adipose Tissue in People Living with Obesity and Its Connection to Bone Metabolism, *Nutrients* 15(21) (2023).
- [90] A.C. Ng, L.J. Melton III, E.J. Atkinson, S.J. Achenbach, M.F. Holets, J.M. Peterson, S. Khosla, M.T. Drake, Relationship of adiposity to bone volumetric density and microstructure in men and women across the adult lifespan, *Bone* 55(1) (2013) 119-125.
- [91] B. Li, N. Hua, J. Li, V.C. Andreu-Arasa, C. LeBedis, S.W. Anderson, Quantification of spinal bone marrow fat fraction using three-material decomposition technique on dual-energy CT: A phantom study, *Medical Physics* 50(7) (2023) 4105-4111.
- [92] C.P. Reinert, E. Krieg, M. Esser, K. Nikolaou, H. Bösmüller, M. Horger, Role of computed tomography texture analysis using dual-energy-based bone marrow imaging for multiple myeloma characterization: comparison with histology and established serologic parameters, *European Radiology* 31(4) (2021) 2357-2367.
- [93] L.W. Poulsen, F. Melsen, K. Bendix, A histomorphometric study of haematological disorders with respect to marrow fibrosis and osteosclerosis, *Journal of Pathology, Microbiology and Immunology* 106(4) (1998) 495-9.
- [94] K. Steer, M. Stavnychuk, M. Morris, S.V. Komarova, Bone Health in Patients With Hematopoietic Disorders of Bone Marrow Origin: Systematic Review and Meta- Analysis, *Journal of Bone and Mineral Research* 32(4) (2017) 731-742.
- [95] A. Karagianni, K. Ravid, Myeloproliferative disorders and their effects on bone homeostasis: the role of megakaryocytes, *Blood* 139(21) (2022) 3127-3137.

[96] M. Stavnichuk, S.V. Komarova, Megakaryocyte-bone cell interactions: lessons from mouse models of experimental myelofibrosis and related disorders, *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 322(2) (2022) C177-c184.

## 7 Anhang

**Tabelle 15.** Korrelation der demographischen Charakteristika der PatientInnen

|                 | <b>Alter</b> | <b>BMI</b> | <b>Gewicht</b> | <b>Größe</b> | <b>Geschlecht</b> | <b>Mittlere Dichte</b> |
|-----------------|--------------|------------|----------------|--------------|-------------------|------------------------|
| Alter           |              | -0,04      | -0,06          | 0            | -0,1              | -0,51***               |
| BMI             |              |            | 0,85***        | 0            | -0,1              | 0,13                   |
| Gewicht         |              |            |                | 0,52***      | 0,08              | 0,25*                  |
| Größe           |              |            |                |              | 0,34**            | 0,24*                  |
| Geschlecht      |              |            |                |              |                   | 0,14                   |
| Mittlere Dichte |              |            |                |              |                   |                        |

Darstellung aller Korrelationskoeffizienten für Alter [Jahren], BMI [kg/m<sup>2</sup>], Gewicht [kg], Größe [cm], Geschlecht und die mittlere Dichte [HU].  $p < 0,05$ : \*,  $p < 0,01$ : \*\*,  $p < 0,001$ : \*\*\*.

## 8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen, Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie, unter Betreuung von Prof. Dr. med. Marius Stefan Horger und PD Dr. med. Florian Hagen durchgeführt.

Die Literaturrecherche zur Erfassung des aktuellen Forschungsstandes erfolgte auf Grundlage etablierter Datenbanken, darunter insbesondere PubMed, und wurde durch den Einsatz auf künstlicher Intelligenz basierender, wissenschaftsorientierter Recherche- und Analysesysteme wie OpenEvidence sowie Consensus/ChatGPT ergänzt. Die endgültige Auswahl der Literatur erfolgte stets auf Grundlage einer manuellen Prüfung und Bewertung der wissenschaftlichen Qualität sowie der inhaltlichen Relevanz der identifizierten Quellen.

Die Stichprobenauswahl und Datenerhebung erfolgte nach Dialog über Ein- und Ausschlusskriterien eigenverantwortlich. Die Bildrekonstruktionen und anschließenden Messungen wurden nach Einarbeitung durch PD Dr. med. Hagen eigenständig von mir durchgeführt.

Die von mir dargelegte statistische Auswertung erfolgte nach methodischer Beratung durch Dr. Johann Jacoby, Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie des Universitätsklinikums Tübingen, sowie nach Hinweisen von Dr. Julius Frankenbach, Senckenberg Gesellschaft für Naturforschung.

Die sprachliche Überarbeitung erfolgte unter Nutzung der in Microsoft Word integrierten Rechtschreib- und Grammatikprüfung sowie mit Unterstützung von ChatGPT.

Ich versichere, die Dissertation selbstständig verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Tübingen, den 23.11.2025

Florian Kalb

## 9 Danksagung

Allen voran danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Marius Stefan Horger für die vertrauensvolle Betreuung, die fachliche Begleitung sowie die wertvollen Impulse, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ein besonderer Dank gebührt auch PD Dr. med. Florian Hagen, der mir bei Fragen und Anliegen stets zur Verfügung stand und immer Bereitschaft zu konstruktiver Diskussion zeigte. Für seine Konzeption dieses Dissertationsthemas bin ich sehr dankbar.

Außerdem danke ich meiner langjährigen Studienmentorin Dr. med. Sabrina Fleischer, die mir durch ihre Empfehlung den Weg zu dieser Dissertation und meinem Doktorvater eröffnet hat.

Für die wertvolle Unterstützung bei der statistischen Analyse möchte ich Dr. Julius Frankenbach meinen herzlichen Dank aussprechen. Seine fachliche Beratung und sein Engagement haben maßgeblich zum Gelingen dieses Teils der Arbeit beigetragen.

Abschließend möchte ich von ganzem Herzen meiner Familie und meinen Freunden danken, die immer an meiner Seite stehen. Ohne die unermüdliche, geduldige und liebevolle Unterstützung während meines gesamten Bildungswegs wäre diese Doktorarbeit nicht realisierbar gewesen.

Tübingen, den 23.11.2025

Florian Kalb