

Aus dem Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Time dependency of bone density estimation from computed
tomography with intravenous contrast agent administration**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katrin Acu
aus Berlin

Datum der Promotion: 26.02.2016

Inhaltsverzeichnis

Deckblatt.....	1
Inhaltsverzeichnis	2
Abstrakt.....	3
Abstract.....	4
Eidesstattliche Versicherung	5
Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation	6
Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM).....	7
Druckexemplar der ausgewählten Publikation	8
Lebenslauf	17
Vollständige Publikationsliste	19
Danksagung.....	20

Abstrakt

Zusammenfassung: In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass bei der Knochendichtemessung (BMD) mittels kontrastmittelverstärkter Multidetektor-Computertomographie (MDCT) die zeitliche Verzögerung zwischen Kontrastmittelgabe und Akquisition eine statistisch signifikante Variable für die Berechnung von quantitativen CT (QCT) äquivalenten BMD-Werten darstellt.

Einleitung: In früheren Studien wurde vorgeschlagen, QCT-äquivalente Knochendichtewerte anhand von kontrastverstärkten MDCT-Aufnahmen unter Verwendung einer allein auf Dichtewerten basierenden Konversionsformel herzuleiten. Ziel der vorliegenden Studie war es zu untersuchen, ob diese Dichtewerte je nach zeitlicher Verzögerung zwischen Kontrastmittelgabe und Aufnahme variieren.

Methode: Es erfolgte eine retrospektive Analyse von 198 Datensätzen einer standardisierten biphasischen MDCT-Untersuchung. Dabei wurden die durchschnittlichen BMD-Werte (in Hounsfield-Einheiten) der ersten drei Lendenwirbelkörper (L1 – L3) in Phase I und II der biphasischen Untersuchung verglichen. Weiterhin wurden anhand einer publizierten Konversionsformel QCT-äquivalente BMD-Werte errechnet (BMD-QCT).

Ergebnisse: Mittels gepaartem t-Test konnte gezeigt werden, dass nach intravenöser Kontrastmittelgabe die Gesamtdichte von L1 – L3 in Phase II signifikant höher ist als in Phase I (Anstieg um 8,6%; $p < 0,0001$). Beim Vergleich der BMD-QCT-Werte zwischen Phase I und II zeigte sich eine Änderung von osteoporotisch zu osteopenisch in 4,5% der Fälle, sowie von osteopenisch zu normal bei 11,1% der Studienteilnehmer. Zudem ergab sich für den Dichteanstieg zwischen Phase I und Phase II eine schwache, aber statistisch signifikante Altersabhängigkeit ($p < 0,001$).

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Verwendung einer allein dichte-basierten Konversionsformel zur Berechnung von BMD-QCT-Werten anhand von MDCT-Aufnahmen die Zeitabhängigkeit nicht berücksichtigt, obwohl diese eine wichtige Variable darstellt. Weiterhin legt die vorliegende Studie nahe, dass die altersabhängige Knochendichte selbst einen möglichen weiteren Einflussfaktor darstellt, der eventuell bei der Umrechnung von MDCT- in QCT-Werte ebenfalls Berücksichtigung finden sollte.

Abstract

Summary: Our study has demonstrated that in contrast enhanced multi-detector computed tomography (MDCT)- based bone density measurements, the scan delay time after contrast agent administration is a statistically significant variable for the derivation of quantitative computed tomography (QCT)-equivalent bone mineral density (BMD) values.

Introduction: Earlier investigators have proposed to derive QCT-equivalent BMD values from contrast-enhanced MDCT scans by using a merely density-based conversion equation. The purpose of this study was to investigate whether the scan delay after intravenous (IV) contrast agent administration might affect BMD values derived in this way.

Methods: A retrospective data analysis was performed on 198 subjects who underwent standardized biphasic MDCT. Average density values (in Hounsfield units) of lumbar vertebral bodies 1 to 3 (L1–L3) were compared between phases I and II of the biphasic MDCT scan. Furthermore, QCT-equivalent BMD (BMD_{QCT}) values were calculated using a previously published conversion equation.

Results: Paired t-test analysis revealed that IV contrast agent administration leads to a statistically significant increase (8.6 %; $p < 0.0001$) in overall density of L1–L3 from phases I to II. Moreover, comparison of BMD_{QCT} values between phases I and II reveals a change from osteoporotic to osteopenic in 4.5 % of the study population and from osteopenic to normal for 11.1 % of the subjects. Furthermore, it was revealed that the density increase from phases I to II shows a weak, yet statistically significant ($p < 0.001$) age dependency.

Conclusions: Our study demonstrates that the use of a mere density-based conversion equation for deriving BMD_{QCT} from MDCT scans ignores time dependency as an important variable. Furthermore, our results indicate that the actual age-dependent BMD itself might be another relevant variable that needs to be included in a MDCT-to-QCT conversion equation.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katrin Acu, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema *Time dependency of bone density estimation from computed tomography with intravenous contrast agent administration* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht.

Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation: K. Acu, M. Scheel & A. S. Issever. Time dependency of bone density estimation from computed tomography with intravenous contrast agent administration. Osteoporosis International (2014) 25:535-542

Frau Katrin Acu hat wesentlich an dem Design der Studie mitgewirkt (80%). Sie erarbeitete die theoretischen Grundlagen (80%) und definierte entsprechend die zu erhebenden Messparameter (80%) sowie die anamnestischen Informationen (100%).

Auf Grundlage dieser Vorarbeiten wurde die Erfassung der Primärdaten initiiert. Diese erfolgte vollständig (100%) durch Frau Acu, welche sämtliche Parameter eigenständig gemessen bzw. erhoben hat (100%) und diese in einem Datensatz zusammenführte (100%). Die statistische Auswertung der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Acu (60%).

Das Manuskript zu der veröffentlichten Publikation wurde hauptsächlich (80%) von Frau Acu erstellt.

Datum und Unterschrift der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)

JCR-Web 4.5 Journal Summary List

Page 1 of 2

ISI Web of KnowledgeSM

Journal Citation Reports[®]

WELCOME ? HELP

2012 JCR Science Edition

Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

Journals from: subject categories ENDOCRINOLOGY & METABOLISM [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by:

Journals 21 - 40 (of 122)

Navigation icons: [1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7]

Page 2 of 7

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	ISSN	JCR Data							Eigenfactor [®] Metrics	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-Life	Eigenfactor [®] Score	Article Influence [®] Score	
<input type="checkbox"/>	21	PSYCHONEUROENDOCRINO	0306-4530	9603	5.137	5.926	1.091	198	5.9	0.02404	1.758	
<input type="checkbox"/>	22	BEST PRACT RES CL EN	1521-690X	2576	4.912	5.181	0.258	66	4.5	0.00927	1.628	
<input type="checkbox"/>	23	MOL ENDOCRINOL	0888-8809	14304	4.746	4.868	0.613	168	8.0	0.02963	1.749	
<input type="checkbox"/>	24	ENDOCRINOLOGY	0013-7227	46219	4.717	4.833	1.005	559	9.0	0.07696	1.490	
<input type="checkbox"/>	25	ACTA DIABETOL	0940-5429	1557	4.631	3.608	0.452	93	4.1	0.00335	0.799	
<input type="checkbox"/>	26	REV ENDOCR METAB DIS	1389-9155	1228	4.583	4.526	0.778	27	5.4	0.00401	1.509	
<input type="checkbox"/>	27	CURR OPIN CLIN NUTR	1363-1950	3365	4.519	4.183	0.602	88	5.0	0.01029	1.267	
<input type="checkbox"/>	28	AM J PHYSIOL-ENDOC M	0193-1849	18506	4.514	4.828	0.683	306	7.2	0.04474	1.640	
<input type="checkbox"/>	29	METABOLOMICS	1573-3882	1319	4.433	4.697	0.592	120	3.6	0.00468	1.161	
<input type="checkbox"/>	30	CARDIOVASC DIABETOL	1475-2840	1712	4.209	3.774	0.834	157	2.6	0.00463	0.768	
<input type="checkbox"/>	31	J INHERIT METAB DIS	0141-8955	4237	4.070	3.415	0.938	113	6.4	0.00964	1.013	
<input type="checkbox"/>	32	J ENDOCRINOL	0022-0795	10234	4.058	3.532	0.603	141	9.4	0.01617	1.070	
<input type="checkbox"/>	33	MOL CELL ENDOCRINOL	0303-7207	11517	4.039	3.824	1.244	369	6.0	0.02792	1.153	
<input checked="" type="checkbox"/>	33	OSTEOPOROSIS INT	0937-941X	11976	4.039	4.609	1.283	293	6.3	0.02773	1.369	
<input type="checkbox"/>	35	CURR OPIN ENDOCRINOL	1752-296X	1211	3.985		0.500	68	3.2	0.00631		
<input type="checkbox"/>	36	J STEROID BIOCHEM	0960-0760	8527	3.984	3.138	0.696	115	8.4	0.01574	0.920	
<input type="checkbox"/>	37	NUTR METAB CARDIOVAS	0939-4753	2856	3.978	3.828	0.897	145	3.9	0.00966	1.070	
<input type="checkbox"/>	38	OBESITY	1930-7381	10761	3.922	4.724	0.920	337	4.1	0.05260	1.607	
<input type="checkbox"/>	39	PROSTATE	0270-4137	7036	3.843	3.410	0.713	188	6.6	0.01613	1.011	
<input type="checkbox"/>	40	BONE	8756-3282	16548	3.823	4.247	0.767	309	7.1	0.03698	1.331	

Journals 21 - 40 (of 122)

Navigation icons: [1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7]

Page 2 of 7

http://admin-apps.webofknowledge.com/JCR/JCR?RQ=LIST_SUMMARY_JOURNAL 16.04.2014

Rang 33 von 122 (27,05%)

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Time dependency of bone density estimation from
computed tomography with intravenous contrast agent administration.

K. Acu, M. Scheel, A. S. Issever.

Osteoporosis International

2014

25:535-542

Acu, K., Scheel, M., Issever, A.S. Time dependency of bone density estimation from computed tomography with intravenous contrast agent administration. *Osteoporosis International* 2014; 25: 535–542
<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-013-2440-4>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Vollständige Publikationsliste

K. Acu, M. Scheel, A. S. Issever.

Time dependency of bone density estimation from computed tomography with intravenous contrast agent administration.

Osteoporosis International (2014) 25:535-542

Impact Factor 4.039

Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei meiner Doktormutter Fr. Priv.-Doz. Dr. med. Işsever bedanken. Sie nahmen sich wirklich Zeit und standen mir immer mit wertvollen Ratschlägen, umfassender Anleitung und Verständnis zur Seite. Ohne Sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Vielen Dank für Ihr unermüdliches Engagement!

Einen lieben Dank auch an Hr. Dr. Scheel für seine Zeit und seine Erfahrung auf dem Gebiet der Statistik.

Bedanken möchte ich mich auch bei all den Probanden in dieser Arbeit, welche selbstlos ihre Datensätze und Untersuchungsergebnisse zur Verfügung gestellt haben.

Zum Schluss danke ich besonders meinem Mann und meiner Familie, welche mich über Jahre hinweg leider ziemlich entbehren mussten. Ihr standet mir immer hilfreich zur Seite, wenn ich mal wieder an mir gezweifelt habe. Danke für Eure Unterstützung, ohne die es unmöglich gewesen wäre Studium und Promotion zu bewältigen!