

Aus der Klinik für Mund, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Plastische Operationen
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Untersuchungen zur Fraktalen Dimension von Kieferknochen in
Digitalen Volumentomographie-Aufnahmen bei Patienten mit
Antiresorptiva-assoziiierter Kiefernekrose

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Robin Bachtler
aus Worms

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 06.07.2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
1 Einführung	7
1.1 Problemstellung	7
1.2 Lösungsansatz und Ziel der Studie	7
2 Literaturdiskussion	9
2.1 Bildgebende Verfahren in der zahnmedizinischen Diagnostik	9
2.2 Zweidimensionale zahnärztliche Röntgendiagnostik	9
2.2.1 Intraorale Tubusaufnahmen	9
2.2.2 Panoramaschichtaufnahme	10
2.3 Dreidimensionale zahnärztliche Röntgendiagnostik	11
2.3.1 Computer-Tomographie	11
2.3.2 Digitale Volumentomographie	12
2.4 Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen [AR-ONJ]	14
2.4.1 Ätiologie und Pathogenese der AR-ONJ: Bisphosphonate und Denosumab	14
2.4.2 Definition und Einteilung der AR-ONJ	15
2.4.3 Diagnostik der AR-ONJ	16
2.4.3.1 Bildgebende Verfahren zur AR-ONJ Diagnostik	16
2.4.3.2 Röntgenologische Zeichen einer AR-ONJ	17
2.4.4 Therapie der AR-ONJ	17
2.5 Die Fraktale Dimension	19
2.5.1 Euklidischer Dimensionsbegriff und Fraktaler Dimensionsbegriff	20
2.5.1.1 Ähnlichkeitsdimension	20
2.5.1.2 Fraktale in der Natur	23
2.5.2 Bestimmung der Fraktalen Dimension	24
2.5.2.1 Die Box-counting Methode	25
3 Material und Methoden	26
3.1 Einschluss in die Studie	26
3.1.1 Einschluss Studiengruppe	27
3.1.2 Einschluss Kontrollgruppe	27

3.2	Datenerhebung	28
3.2.1	Bildbearbeitung mit ImageJ/Fraclac	29
3.3	Statistische Auswertung	32
3.3.1	Nullhypothese H_0	32
3.3.2	Statistische Tests	32
4	Ergebnisse	33
4.1	Gesamtergebnisse der Fraktalen Dimensionmessungen	33
4.2	Fraktale Dimensionswerte nach Geschlecht	39
4.3	Fraktale Dimensionswerte nach Malignomerkrankung	40
4.4	Einfluss des Alters auf die Fraktale Dimension	41
4.5	Einfluss der Region of Interest [ROI] auf die Fraktale Dimension	44
4.6	Einfluss der Medikationsdauer auf die Fraktale Dimension	47
4.7	Einfluss von sekundären nekrotischen Prozessen auf die Fraktale Dimension	48
4.8	Reproduzierbarkeit der Messungen	50
5	Diskussion	51
5.1	Diskussion der Gesamtergebnisse [4.1]	53
5.2	Diskussion des Einflusses der Co-Faktoren auf die Fraktale Dimension [4.2-4.6]	57
5.2.1	Einfluss des Geschlechtes auf die Fraktale Dimension [4.2]	57
5.2.2	Einfluss der Malignomerkrankung auf die Fraktale Dimension [4.3]	57
5.2.3	Einfluss des Alters auf die Fraktale Dimension [4.4]	58
5.2.4	Einfluss der Region of Interest auf die Fraktale Dimension [4.5]	59
5.2.5	Einfluss der Medikationsdauer auf die Fraktale Dimension [4.6]	60
5.3	Ausblick und Möglichkeiten	60
5.4	Fehleranalyse	62
	Literaturverzeichnis	64

Abbildungsverzeichnis

1.1	Fotobeispiel AR-ONJ	8
2.1	Funktionsprinzip DVT	13
2.2	Mandelbrot-Menge	19
2.3	Sierpinski Dreieck	21
2.4	Kochkurve	22
2.5	Küstenlinien-Problem	23
2.6	Fraktale Pflanzenstruktur	24
2.7	Box-counting Methode	25
3.1	ImageJ Beispielmessung Unterkiefer	29
3.2	Beispiel: Binäres Bild	30
3.3	Beispiel: Box-counting Raster	30
3.4	Berechnung der Fraktalen Dimension	31
4.1	Boxplots Gesamtgruppe	33
4.2	Verteilung der Messwerte (Gesamtgruppen)	34
4.3	Boxplots Mandibula	35
4.4	Boxplots Maxilla	36
4.5	Verteilung der Messwerte (Untergruppen)	37
4.6	Boxplots aller Gruppen	38
4.7	Boxplots FD/Geschlecht	39
4.8	Boxplots Malignom-Vorerkrankungen	40
4.9	Alterseinfluss auf die FD/Ober- und Unterkiefer	41
4.10	Alterseinfluss auf die FD/Unterkiefer	42
4.11	Alterseinfluss auf die FD/Oberkiefer	43
4.12	Region of Interest-Einfluss auf die FD/Ober- und Unterkiefer	44
4.13	Region of Interest-Einfluss auf die FD/Unterkiefer	45
4.14	Region of Interest-Einfluss auf die FD/Oberkiefer	46
4.15	Einfluss der Medikationsdauer auf die FD	47
4.16	Nekrose in der Region of Interest (UK+OK)	48
4.17	Nekrose in der Region of Interest (UK OK)	49

Tabellenverzeichnis

2.1 Risikoprofile der AR-ONJ	16
--	----

1 Einführung

1.1 Problemstellung

Die **Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose** [AR-ONJ] ist eine relativ junge Krankheitsentität. Die Krankheit wurde erstmalig von *Marx et al* im Jahr 2003 beschrieben [1] und später durch eine Stellungnahme der Association of Oral and Maxillofacial Surgeons [AAOMS] definiert [2].

Zunächst wurde die Krankheit als Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose [BPONJ] bezeichnet. Nach der Zulassung des monoklonalen Antikörpers Denosumab, wurde die Krankheit als Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose [MRONJ] neu definiert. Laut der deutschen S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften [AWMF] aus dem Jahr 2018 spricht man im deutschsprachigen Raum zurzeit von einer Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose [AR-ONJ] [3].

Die AR-ONJ lässt sich bis zum heutigen Zeitpunkt durch die AAOMS-Stellungnahme [2.4.2] in vier Stadien einteilen. Führend bei der Stadieneinteilung ist vor allem der klinische Befund. In der alltäglichen, klinischen Praxis sind jedoch auch die röntgenologischen Zeichen von enormer Wichtigkeit für die Feststellung der Diagnose und die Therapie einer AR-ONJ [4]. Hierbei sind verschiedene röntgenologische Zeichen in der Digitalen Volumetomographie [DVT] oder in der Panoramaschichtaufnahme [PSA] bekannt [2.4.3.2], es gibt jedoch bisher keine definierte röntgenologische Einteilung für die AR-ONJ. Die Früherkennung einer AR-ONJ [Stadium 0] in Röntgenaufnahmen ist bisher in den meisten Fällen ebenfalls noch nicht optimal realisiert [5]. Das könnte unter anderem damit zusammenhängen, dass die Röntgenbefunde momentan ausschließlich von der subjektiven Bewertung der Knochenstruktur durch den jeweiligen Befunder abhängen.

Die Abbildung 1.1 zeigt das klassische, klinische Bild einer symptomatischen AR-ONJ. Häufig kommt es erst in diesen weit fortgeschrittenen Stadien [Stadium 2-3] der AR-ONJ zur Erstdiagnose [6].

1.2 Lösungsansatz und Ziel der Studie

Mit dieser Studie soll deshalb untersucht werden, ob die Einführung eines weiteren, stark objektiven Befundungsparameters - der **Fraktalen Dimension** [FD] - , sinnvoll ist, um die röntgenologische Befundung der AR-ONJ in Zukunft zu verbessern und dadurch eventuell die Früherkennung zu optimieren.

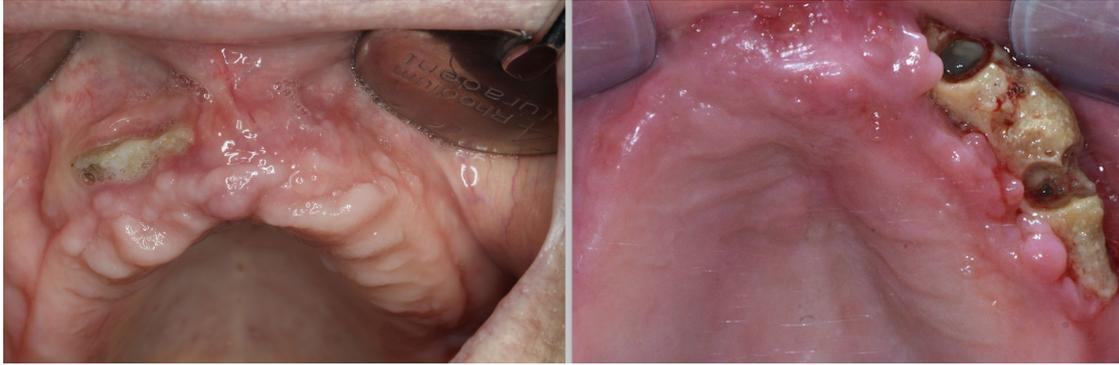


Abbildung 1.1: Intraoralaufnahmen von zwei individuellen Patienten mit klinisch exponiertem, nekrotischem Knochen [’os libre’] im Oberkiefer bei diagnostizierter AR-ONJ. Die Aufnahmen entstanden jeweils bei der Erstvorstellung der Patienten in den Polikliniken für Mund-, Kiefer und Gesichtschirurgie der Universitätskliniken Mainz und Heidelberg. Im rechten Bild ist die Größe des nekrotischen Knochenareals und die umliegende Entzündung des Weichgewebes bereits deutlich stärker ausgeprägt als im linken Bild. *Quelle: Rechts: © Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikums Heidelberg [7]. Links: © Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Plastische Operationen, Universitätsmedizin Mainz*

Mit Hilfe der **Fraktalen Dimension** [FD] kann, vereinfacht ausgedrückt, die geometrische Komplexität einer Struktur beschrieben werden [8]. Da sich die Knochenstruktur bei Vorliegen einer AR-ONJ verändert, könnte dieses geometrische Maß einen Messwert für die Veränderung darstellen. Ziel dieser Studie ist es, DVT-Aufnahmen von Patienten mit bestehender Antiresorptiva-Therapie und aufgetretener AR-ONJ, auf ihre FD zu untersuchen und die fraktalen Dimensionswerte mit denen einer gesunden Kontrollgruppe zu vergleichen.

Es sind bereits mehrere Untersuchungen veröffentlicht, in der die FD in Röntgenaufnahmen zur Beurteilung des Knochens in der Mandibula oder Maxilla genutzt wurde [9]. In den meisten Studien wurde die FD jedoch in Panoramaschichtaufnahmen gemessen. Hierbei gilt es zu berücksichtigen, dass die PSA eine lineare Verwischungstomographie [s. Abschnitt 2.2.2] ist [10]. Das bedeutet, dass man durch eine FD-Messung nicht die geometrische Komplexität des Knochens an sich interpretieren könnte, sondern nur die Überlagerung verschiedener knöcherner Strukturen in der PSA beschreiben kann.

Dahingegen wird bei einer dreidimensionalen Bildgebung durch ein DVT [s. Abschnitt 2.3.2] oder durch eine Computer-Tomographie [CT] der Knochen exakt so abgebildet wie er sich klinisch darstellt [11]. Hier kann also tatsächlich die geometrische Struktur des Knochens in einer exakt bestimmten Ebene untersucht werden. Deshalb wurden in dieser Studie die FD-Messungen bewusst nur in DVT-Aufnahmen durchgeführt.

2 Literaturdiskussion

2.1 Bildgebende Verfahren in der zahnmedizinischen Diagnostik

In der Zahnmedizin kommen in der Diagnostik verschiedenste, sowohl zweidimensionale [2D] als auch dreidimensionale [3D] Röntgentechniken zum Einsatz. Neben den Zahnreihen der Mandibula und der Maxilla werden auch noch einige andere Bereiche des Viscerocraniums in diesen Aufnahmen abgebildet, da sie für die orale Gesundheit von Bedeutung sind. Die Röntgendiagnostik umfasst den gesamten Corpus mandibulae, inklusive Kiefergelenk und Gelenkpfanne, sowie die Maxilla, die Nasennebenhöhlen [Sinus maxillares], das Nasenskelett und den Orbitaboden.

Die grundlegendsten und am häufigsten eingesetzten Röntgentechniken sind die zweidimensionalen Röntgenaufnahmen in Form von intraoralen Tubusaufnahmen, Panoramiaschichtaufnahmen und Fernröntgenseitenaufnahmen. Weitere zahnärztliche Röntgenaufnahmen, wie die verschiedenen Schädelübersichtsaufnahmen, Kiefergelenkaufnahmen und die Sialographie, finden im heutigen klinischen Alltag nur noch selten eine Indikation.

Denn seit knapp 20 Jahren hat die dreidimensionale Bildgebung eine immer größere Bedeutung in der Zahnmedizin erlangt. Hier kommen Techniken zum Einsatz, welche den gesamten dentomaxillären Komplex von kaudal ab der Mandibula bis kranial zum Sinus Sphenoidales, dreidimensional darstellen. Die verschiedenen Röntgentechniken werden in den folgenden Abschnitten erläutert [10, 12].

2.2 Zweidimensionale zahnärztliche Röntgendiagnostik

Den zweidimensionalen zahnärztlichen Aufnahmen gehören, wie bereits erwähnt, die intraoralen Tubusaufnahmen, die Panoramiaschichtaufnahme und die Fernröntgenseitenaufnahme an.

Da Schädelübersichtsaufnahmen, Kiefergelenkaufnahmen und die Sialographie nur noch selten verwendet werden [13], werden sie nicht weiter erläutert.

2.2.1 Intraorale Tubusaufnahmen

Intraorale Tubusaufnahmen funktionieren nach dem Prinzip der Projektionsradiographie. Bei Projektionsradiographien wird das abzubildende Objekt mit Röntgenstrahlung einer

bestimmten Wellenlänge durchstrahlt und die Strahlung mit einem photosensitiven Detektor registriert. Heutzutage erfolgt die Bildentstehung und Bildverarbeitung weitestgehend durch digitale Empfängersensoren [14]. Da die Messung durch das Objekt hindurch erfolgt, bezeichnet man es als Transmissionsmessung. Das eigentliche Röntgenbild entsteht durch die auf dem Detektor auftreffenden Photonen. Die Messung ist folglich immer ortsbezogen [10, 12]

Bei einer optimalen Projektionsgeometrie, das heißt bei einer optimalen Anordnung von Fokus, Objekt und Bildrezeptor, wird das dreidimensionale Objekt auf einer zweidimensionalen Ebene annähernd isometrisch und ohne Verzerrungen abgebildet. Hierzu sollte ein möglichst großer Fokus-Objekt-Abstand und ein möglichst kleiner Objekt-Rezeptor-Abstand vorliegen. Der Zentralstrahl des Fokus sollte, falls möglich, im rechten Winkel auf Objekt und Bildrezeptor treffen. Das setzt voraus, dass Rezeptor und Objekt parallel zueinander angeordnet sind. Bei intraoralen Tubusaufnahmen befindet sich der Bildrezeptor per Definition immer innerhalb des Cavum oris und die Strahlungsquelle außerhalb des Mundes. Die optimale Projektionsgeometrie ist durch die anatomischen Gegebenheiten der Mundhöhle erschwert [10, 12].

2.2.2 Panoramaschichtaufnahme

Die Panoramaschichtaufnahme [PSA] wurde 1946 vom finnischen Ingenieur *Y. V. Paatero* entwickelt, nachdem der Franzose *Andre Bocage* bereits im Jahr 1922 das grundlegende Prinzip der Tomographie aufzeigte. Mit der Veröffentlichung *Panoramic Radiography* von *Paatero* im Jahr 1954 wurde das Funktionsprinzip der PSA eingeführt [15]. Im Jahr 1961 brachte die Firma Siemens das erste Gerät für die gängige klinische Praxis auf den Markt. Bis heute ist die PSA im klinischen Alltag eine wichtige zahnmedizinische Röntgenaufnahme [10]. Im Rahmen dieser Arbeit werden zwar direkt keine PSA-Aufnahmen ausgewertet, allerdings existieren bereits Studien, die ähnliche FD-Messungen von Knochen in PSA-Bilder angefertigt und diskutiert haben. Für die spätere Diskussion der Messdaten dieser Studie ist deswegen das Wissen um das grundlegende Funktionsprinzip der PSA unerlässlich und wird im Folgenden kurz erläutert.

Die PSA beruht auf dem Prinzip der linearen Verwischungstomographie. Als Tomographie wird zunächst eine Röntgentechnik bezeichnet, welche eine vordefinierte Schicht aus dem abgebildeten Objekt scharf darstellt, während die anderen Strukturen des Objekts gezielt durch Verwischung unscharf dargestellt werden. Zusätzlich wird bei der PSA während der Tomographie eine lineare Bewegung um das abzubildende Objekt durchgeführt, weshalb man von einer linearen Verwischungstomographie spricht [10].

Bei der PSA umläuft das Fokus-Detektor System auf einer vorher berechneten Umlaufbahn das Objekt. Diese Bewegung besteht aus einer Rotation und dauerhafter translativer Verschiebung der Rotationszentren. Die fertige PSA besteht also aus vielen vertikalen Streifenprojektionen, welche durch den Umlauf des Fokus-Detektor-Systems entstehen und sich anschließend aneinanderlagern. Durch die erzeugte Bewegungsunschärfe werden bei dieser Röntgentechnik alle Strukturen eines Objektes, die sich bei vorher berechne-

ter Bewegung des Fokus-Detektor-Bezugssystems wenig bis gar nicht bewegen, scharf abgebildet. Strukturen, die sich relativ zum Umlauf des Fokus-Detektor-Bezugssystems bewegen, werden unscharf, beziehungsweise *verwischt* dargestellt. Man spricht von einer *Schicht scharfer Darstellung*, welche sich bei der PSA u-förmig über den gesamten Corpus Mandibulae inklusive der aufsteigenden Äste, der Kondylen und des Zahnbogens erstreckt. Auch der kaudale, zahntragende Anteil der Maxilla ist vollständig bis zu den Tubern in der scharfen Schicht abgebildet [10].

Die PSA erzeugt folglich eine gute Übersichtsaufnahme des gesamten knöchernen dentomaxillofazialen Komplexes und der Zahnbögen. Die spezielle Projektion dieser Röntgenaufnahme sollte allerdings stets berücksichtigt werden. Bei dieser Aufnahme besteht keine exakte Korrelation zwischen der Struktur des Knochens im Röntgenbild und der realen, klinischen Knochenstruktur.

2.3 Dreidimensionale zahnärztliche Röntgendiagnostik

Die dreidimensionale Bildgebung durch Röntgenstrahlung wurde das erste Mal im Jahr 1972 durch den britischen Ingenieur *Godfrey Hounsfield* in Form der Computertomographie [CT] umgesetzt. In Hounsfield's CT musste das Fokus-Detektor-System in einer Kreisbewegung um das Objekt, welches dargestellt werden sollte, rotiert werden [16]. Im Jahr 1989 realisierte *Willy Alfred Kalender* die Weiterentwicklung zur Spiral-Computertomographie [Spiral-CT]. Beim Spiral-CT erfolgte ein konstanter Vorschub des Objektes durch das Fokus-Detektor-System, dann eine spiralförmige Bewegung des Fokus-Detektor-Systems um das darzustellende Objekt [17, 10].

In der weiteren Entwicklung folgten verschiedene Fortschritte im Hardware- und Softwarebereich. Durch die Einführung der Mehrzeiler-CT's konnten die Expositionszeiten deutlich verkürzt werden. Besonders wichtig, in Bezug auf die Digitale Volumentomographie [DVT], war die Weiterentwicklung der Strahlengeometrie. Zu Beginn der CT-Bildgebung war die Strahlenquelle noch annähernd linear und der sogenannte 'Pencil-Beam' rotierte in der Kreisbewegung mit vielen einzelnen Aufnahmen um das Objekt. Später entwickelte sich dann die fächerförmige Strahlenquelle mit einem zweidimensionalen Detektor. Heutzutage ist die fächerförmige Strahlengeometrie weitestgehend durch eine dreidimensionale, konusförmige Strahlenquelle abgelöst. Der dreidimensionale Strahlenkegel wird von flächigen Detektoren, welche über C-Arm-Systeme gegenüber dem Fokus befestigt sind, erfasst. Man spricht hier von einer Cone-Beam Computer Tomographie [CBCT] [10].

2.3.1 Computer-Tomographie

Das eigentliche CT hat in der Zahnmedizin seit seiner Einführung keine dauerhafte Anwendung gefunden. Obwohl für den Teilbereich der Implantologie die dreidimensionale Bildgebung von Anfang an eine große Bedeutung hatte, wurde aufgrund der hohen Strahlenbelastung durch das CT von der routinemäßigen Anwendung des CT zur Planung vor

Implantatinsertion abgesehen [18]. In der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie dient das CT jedoch standardmäßig zur Diagnostik von Tumorerkrankungen oder Frakturen im Gesichtsbereich sowie zu Operationsplanungen.

2.3.2 Digitale Volumentomographie

Im deutschsprachigen Raum wird die **Cone Beam Computed Tomography** [CBCT] weitläufig als **Dentale (digitale) Volumentomographie** [DVT] bezeichnet [10]. Anfangs fand das DVT hauptsächlich in der Zahnmedizin Anwendung. Mittlerweile ist sie jedoch auch in anderen Fachbereichen weit verbreitet. Erstmals wurde diese Röntgenmethode für den dentomaxillofazialen Komplex 1998 von *Mozzo et al* [19] und 1990 von *Arai et al* [20] beschrieben und fand anschließend stetig mehr Einzug in die zahnmedizinische Klinik. Da in dieser Studie ausschließlich DVT-Aufnahmen ausgewertet werden, wird im Folgenden das Funktionsprinzip des DVT kurz beschrieben und die grundlegende Unterscheidung zu anderen gängigen zahnmedizinischen Röntgenaufnahmen wie der PSA erläutert.

Das DVT ist eine Röntgentechnik, welche im Gegensatz zur PSA, ein digital berechnetes Bild aus vielen einzelnen Aufnahmen erzeugt. Bei dieser Aufnahmetechnik ist sichergestellt, dass jeder Punkt in der erzeugten, dreidimensional aufgelösten Aufnahme auch in gleicher räumlicher Anordnung und Größe wie im Untersuchungsobjekt vorliegt.

Bei einer DVT-Aufnahme rotiert ein fest miteinander verbundenes Fokus-Detektor System [C-Arm] einmal auf einer kreisrunden Umlaufbahn um 360 Grad um das Untersuchungsobjekt [s. Abb. 2.1]. Der konusförmige Strahlenbündel trifft hierbei auf einen zweidimensionalen Detektor. Neuere DVT-Geräte verwenden meistens ein pyramidenförmiges Strahlenbündel, das dann auf einen Detektor mit viereckigem Querschnitt auftrifft. [‘Flatpanel-Detektoren’]. Bereits vor der Aufnahme ist innerhalb des Fokus-Detektor-Systems ein genau definiertes *Field of View* [FOV] festgelegt. In diesem FOV befindet sich ein gedachtes, würfelförmiges Gitter, das sogenannte Voxel-Gitter [Voxel = Volume Elements]. Sowohl die einzelne Voxelgröße als auch die Gesamtgröße des Voxelgitters sind in den Einstellungen des Gerätes festgelegt. Während der Rotation des Fokus-Detektor-Systems um das Objekt werden viele einzelne, zweidimensionale Röntgenaufnahmen angefertigt [mehrere Aufnahmen pro Grad]. Für jede dieser Aufnahmen ist die exakte geometrische Position bekannt und die Absorptionswerte in den einzelnen Voxeln des Voxelgitters erfasst. Durch diese Information kann durch Rückprojektion ein Volumendatensatz des Objektes, der in allen Raumrichtungen zerlegbar ist, erzeugt werden [10].

Der grundlegende Unterschied zwischen einer PSA- und einer DVT-Aufnahme ist somit zunächst die Tatsache, dass das DVT ein dreidimensionales Bild erzeugt und die PSA nur ein zweidimensionales Bild. Für die spätere Diskussion der fraktalen Messdaten ist es unerlässlich zu wissen, dass die DVT-Aufnahme ein genaues Abbild des Untersuchungsobjektes wiedergibt und die PSA lediglich eine Projektionsaufnahme zeigt bei

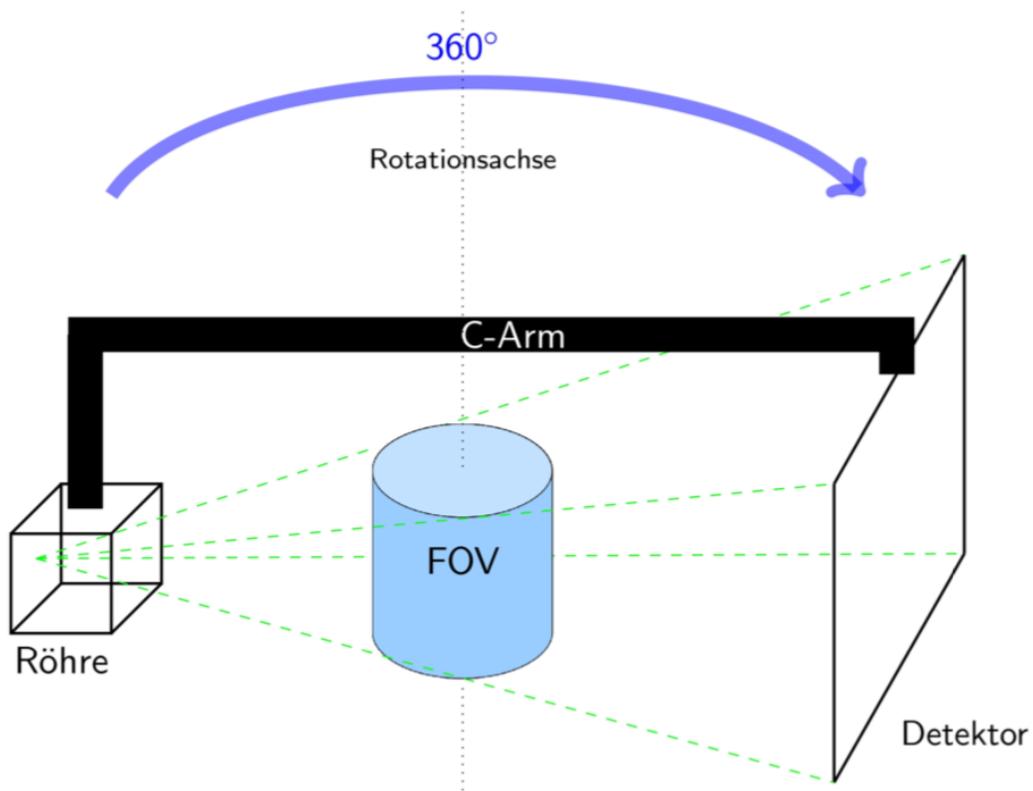


Abbildung 2.1: Geometrische Anordnung der verschiedenen technischen Komponenten eines DVT.

Quelle: © Lehrbuch Zahnärztliches Röntgen: Grundlagen, Technik, Anwendung-Hintergrundinformationen, R. Schulze, 2019, S.224 [10]

der mehrere knöcherne Strukturen überlagert werden. Führt man eine Messung der FD des Knochens in einer PSA durch, kann man das Messergebnis theoretisch mit anderen, ähnlich durchgeführten Messungen vergleichen. Es ist mit solchen Messergebnissen jedoch nicht möglich eine Aussage über die reale Struktur des Knochens zu treffen, denn der Kieferknochen stellt sich aufgrund der Überlagerungs- und Projektionseffekte dieser Aufnahmetechnik in der Realität nicht so dar wie in der Röntgenaufnahme [10].

Bei einer DVT-Aufnahme ist dies jedoch möglich. Durch die Rückprojektion der vielen einzelnen zweidimensionalen Aufnahmen wird das Objekt, in diesem speziellen Fall der Kieferknochen, exakt wie in der Realität dargestellt [11]. Die Struktur des Knochens im DVT entspricht also auch der realen Struktur des Knochens des Patienten.

2.4 Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen [AR-ONJ]

2.4.1 Ätiologie und Pathogenese der AR-ONJ: Bisphosphonate und Denosumab

Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen [AR-ONJ] werden durch medikamentöse Therapie mit Bisphosphonaten oder dem monoklonalen Antikörper Denosumab verursacht. Die Indikation zur Antiresorptiva-Therapie besteht sowohl bei benignen Erkrankungen wie Osteoporose, Fibröse Dysplasie oder Osteomyelitis als auch bei malignen Erkrankungen wie dem Multiplen Myelom oder bei Knochenmetastasen eines Primärtumors [2, 1].

Bisphosphonate sind Analoga der natürlichen Pyrophosphate und besitzen eine hohe Affinität zum Hydroxylapatit des Knochens. Sie wirken durch Hemmung der Enzyme des Mevalonatstoffwechselweges suppressiv auf die Osteoklasten. Die verschiedenen Bisphosphonatgruppen definieren sich über ihren molekularen Aufbau. Sie besitzen jeweils das gleiche Grundgerüst, unterscheiden sich jedoch über ihre verschiedenen Seitenketten. Diese beeinflussen die Knochenaffinität und das Ausmaß der Osteoklastenhemmung. Je höher die Osteoklastenhemmung, desto höher ist dann die antiresorptive Potenz [21].

Denosumab ist ein monoklonaler Antikörper und wirkt als künstlich hergestelltes Analogon des natürlichen Osteoprotegerins [OPG]. Es verhindert dadurch die Bindung des *Proteins Receptor Activator of NF- κ B Ligand* [RANKL] am Transmembranrezeptor *Receptor Activator of NF- κ B* [RANK] auf den Osteoklasten. Es wirkt somit ebenso hemmend auf den Osteoklasten/Osteoblasten-Stoffwechsel [22]. Anders als die Bisphosphonate bindet das Denosumab nicht an die Knochenmatrix, sondern wirkt im Interzellularraum der Osteoklasten. Der Therapieeffekt ist theoretisch nach 6 Monaten reversibel. Die Halbwertszeit ist gegenüber den Bisphosphonaten um ein Vielfaches niedriger. Dennoch treten sowohl bei den Bisphosphonaten als auch beim Denosumab regelmäßig Kiefernekrosen auf [23].

Denn beide Medikamente supprimieren zum einen die Zellaktivität von Osteoklasten und Osteoblasten und hemmen dadurch das *bone-remodeling* des Knochens [24]. Des Weiteren führen sie aber auch zu antiangiogenetischen Effekten [25], sowie zu einer Verschlechterung der Wundheilung der oralen Mukosa [26] und der Immunkompetenz [27] [28]. Die Knochennekrosen entstehen folglich vermutlich aufgrund der mikrobiellen Kontamination des Knochens bei gleichzeitiger gesenkter Abwehr- und Stoffwechselleistung. Die genaue Pathogenese der AR-ONJ ist jedoch bis zum heutigen Zeitpunkt nicht exakt geklärt [29].

2.4.2 Definition und Einteilung der AR-ONJ

Eine **Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose [AR-ONJ]** liegt per Definition vor, wenn die Trias

1. mehr als 8 Wochen freiliegender oder sondierbarer Kieferknochen
2. Antiresorptiva in der Anamnese
3. keine Kopf-Hals-Radiatio in der Anamnese

zutreffen [2].

Die American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons [**AAOMS**] und die S3-Leitlinie der **AWMF** legen zudem **vier Stadien** einer AR-ONJ fest:

- **Stadium 0:** Keine klinischen Anzeichen für nekrotischen Knochen, aber unspezifische Symptomatik und/oder radiologische Hinweise
- **Stadium 1:** Exponierter oder sondierbarer, nekrotischer Knochen bei asymptomatischen Patienten ohne Anzeichen einer Infektion
- **Stadium 2:** Exponierter oder sondierbarer, nekrotischer Knochen bei symptomatischen Patienten [dolor, rubor] mit Anzeichen einer Infektion
- **Stadium 3:** Exponierter oder sondierbarer, nekrotischer Knochen bei symptomatischen Patienten [dolor, rubor] mit Anzeichen einer Infektion und einem oder mehreren der folgenden Symptome: Exponierter, nekrotischer Knochen, der sich auf benachbarte Regionen, [z.B. Kieferhöhle, Jochbein und Unterkieferbasis] ausbreitet, pathologische Frakturen, extraorale Fisteln, Mund-Antrum-Verbindungen

[2, 3]

Die **Prävalenz** einer AR-ONJ ist von vielen, unterschiedlichen Faktoren abhängig. Anhand der pharmakologischen Eigenschaften der verschiedenen Antiresorptiva, der Dosierungen und der jeweiligen Indikation kann nach der S3-Leitlinie [3] der AWMF ein Risikoprofil für das Ereignis einer AR-ONJ erstellt werden.

Die Leitlinie teilt die **Risikoprofile** für das Ereignis einer AR-ONJ in **3 Gruppen** ein.

Tabelle 2.1: **Risikoprofile der AR-ONJ**

Risikoprofil [Prävalenz]	Indikation	Medikament	Dosierung
Niedrig [0-0,5 Prozent]	primäre Osteoporose	Alendronat, Ibandronat, Risedronat (oral) Zoledronat (i.v.) Ibandronat (i.v.) Denusomab (s.c..)	- 5mg/12Mo. 3mg/3Mo. 60mg/6Mo.
Mittel [1 Prozent]	sekundäre Osteoporose, induzierte Osteoporose, Vermeidung von Skeletal Related Events	z.B.: Zoledronat (i.v.)	4 mg/6 Mo.
Hoch [1-21 Prozent]	Ossäre Metastasen, Multiples Myelom	z.B.: Zoledronat (i.v.) Denusomab (s.c.)	4mg/4Wo. 120mg/4Wo.

[3]

Die Tabelle 2.1 zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Nekrose im Laufe eine Antiresorptiva-Therapie, vor allem bei jenen Patienten besteht, welche die Therapie aufgrund einer malignen Vorerkrankung und auf parenteralem Weg erfahren.

Für diese Studie sind deshalb genau die Patienten, die ein **hohes Risikoprofil** besitzen, ausgewählt worden.

2.4.3 Diagnostik der AR-ONJ

Zur Diagnose einer AR-ONJ ist die gründliche klinische Inspektion der gesamten Mundhöhle und der oralen Schleimhaut notwendig und zwingende Voraussetzung

Zur weiteren Diagnostik oder zur Früherkennung sollten zusätzlich bildgebende Verfahren verwendet werden.

2.4.3.1 Bildgebende Verfahren zur AR-ONJ Diagnostik

1. Panoramaschichtaufnahme [PSA]
2. Computer-Tomographie [CT]
3. Digitale Volumentomographie [DVT]

4. Magnet-Resonanz-Tomographie [MRT]
5. Positronen-Emissions-Tomographie [PET]
6. Knochen-Szintigraphie

Dabei nimmt die Röntgendiagnostik, vor allem in Form von PSA und DVT/CT, den größten Stellenwert ein. Andere bildgebende Verfahren wie MRT, PET oder Szintigraphien werden in der gängigen klinischen Praxis nur in Ausnahmefällen angewendet. Seit Etablierung des DVT wird bei AR-ONJ Diagnostik oder einer Nachkontrolle hauptsächlich das DVT dem strahlenintensiveren CT vorgezogen [30, 3].

Sowohl im 2D-Bild der PSA als auch im 3D-Bild des DVT wird die AR-ONJ durch charakteristische, röntgenologische Befunde definiert. Anzumerken ist jedoch, dass auch Osteomyelitiden mit anderer Ätiologie ähnliche Befunde im Röntgen zeigen können.

2.4.3.2 Röntgenologische Zeichen einer AR-ONJ

Folgende röntgenologische Zeichen werden für die AR-ONJ als charakteristisch anerkannt [31, 32]:

- Verdichtung der Spongiosa/Sklerosierung
- persistierende, leere Alveole
- Destruktion der Kortikalis
- Sequestrierung/Totlade
- Osteolysen
- feinwabige Knochenstruktur

Die AR-ONJ stellt sich folglich röntgenologisch durchaus variabel dar. Das generalisierte Auftreten einer homogenen Feinwabigkeit oder eine nicht lokal begrenzte und nicht zahnbezogene Sklerosierung oder Osteolyse der Kiefer sind charakteristisch für Patienten unter Antiresorptiva-Therapie.

Auch im **Stadium 0** der AAOMS-Einteilung [2] können bereits radiologische Zeichen vorliegen [33].

2.4.4 Therapie der AR-ONJ

Die Therapie der AR-ONJ beinhaltet sowohl die **Prävention** der Knochennekrosen als auch die symptomatische, **konservative** oder **chirurgische Therapie** der Knochennekrosen. Da sich diese Studie ausschließlich mit der röntgenologischen Diagnostik einer AR-ONJ beschäftigt, werden die Therapiemöglichkeiten an dieser Stelle nur oberflächlich zum Zwecke der Vollständigkeit beschrieben.

Zur Prävention einer AR-ONJ sollten bereits vor der Antiresorptiva-Therapie folgende **Prophylaxe-Maßnahmen** durchgeführt werden:

- Entfernung von nicht erhaltungswürdigen Zähnen und Implantaten
- Sanierung von Schlupfwinkelinfektionen [Parodontitis, Periimplantitis]
- Sanierung bestehender und die Vermeidung zukünftiger Keimeintrittspforten [Prothesendruckstellen]
- Motivation und Instruktion zur Mundhygiene

[3, 30]

Nach erfolgter Prophylaxe ist ein regelmäßiger und individueller Recall der Patienten je nach Risikoprofil unerlässlich. **Chirurgische Eingriffe** [z.B.: Zahnextraktionen, Implantationen], welche unter Antiresorptiva-Therapie erfolgen, erfordern zudem folgende weiterführende Maßnahmen:

- atraumatische Zahnentfernung
- perioperative systemische Antibiose
- modellierende Osteotomie
- plastische Deckung
- prolongierte Nachkontrolle

Eine bereits aufgetretene Knochennekrose wird bei passender Compliance in der Regel durch ein operatives Vorgehen therapiert. In seltenen Fällen werden Nekrosen konservativ behandelt. Die Heilungsrate ist hier jedoch geringer.

Bei der operativen Therapie wird eine Sequestromie, also ein vollständiges, schonendes Abtragen des nekrotischen Knochens, durchgeführt. Der gesunde Knochen wird angefrischt und anschließend wird die Läsion mehrschichtig plastisch gedeckt. Obligatorisch ergänzend ist dazu eine systemische Antibiose notwendig. Fakultativ können zusätzlich intraoperativ Laser- und Fluoreszenzmethoden angewandt werden. Postoperativ ist orale flüssige/passierte Kost oder Ernährung per Nasogastralsonde erforderlich [3, 30].

2.5 Die Fraktale Dimension

Unter der **Fraktalen Dimension** [FD] versteht man nach mathematischer Definition die Zuordnung einer nicht ganzzahligen Dimension zu einem geometrischen Objekt [34]. Der Begriff **Fraktal** wurde erstmals vom Mathematiker Benoit Mandelbrot 1975 eingeführt. Er ordnete künstlichen/natürlichen geometrischen Objekten eine fraktale [gebrochene] Dimension zu [35]. Das wohl bekannteste geometrische Fraktal nach Benoit Mandelbrot, welches grundlegend für das geometrische Verständnis von selbstähnlichen Strukturen war, ist die sogenannte *Mandelbrot-Menge*. Da die *Mandelbrot-Menge* eines der bekanntesten Beispiele für Fraktale ist, wird sie in Abbildung 2.2 dargestellt.

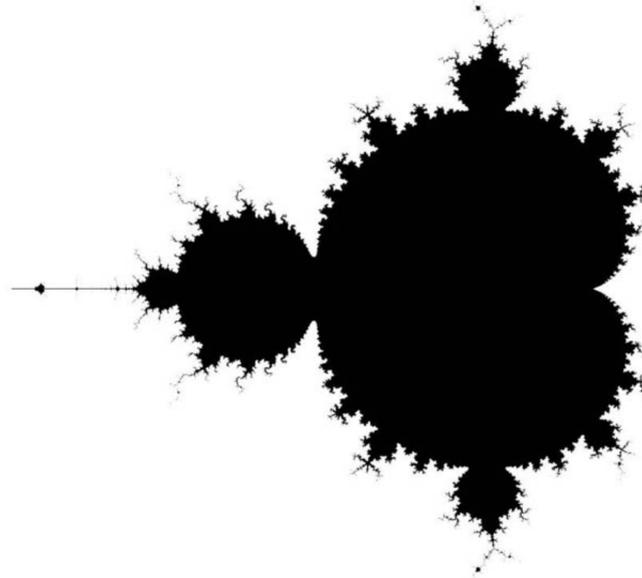


Abbildung 2.2: Die **selbstähnliche** Mandelbrot-Menge ist der schwarze Bereich des Bildes. Die schwarze Mandelbrot-Menge beschreibt bildlich die Menge der komplexen Zahlen c , welche der Iteration der Formeln 2.1 und 2.2 folgt [die definierte Folge Z/n] ist hierbei auf die Menge der natürlichen Zahlen beschränkt]. Das Bild wird dabei erzeugt, indem ein Pixelraster auf die Zahlenebene der Iteration gelegt wird. Ein Pixel wird schwarz eingefärbt, falls es zur Mandelbrot-Menge gehört.

Quelle: © Springer-Verlag GmbH Deutschland [36]

$$z_0=0 \tag{2.1}$$

$$z_{n+1} = z_n^2 + c \tag{2.2}$$

2.5.1 Euklidischer Dimensionsbegriff und Fraktaler Dimensionsbegriff

Mit dem Euklidischen Dimensionsbegriff [*Euklidischer Raum*] wird zunächst die klassische Anschauung des physikalischen Raumes, die der Mensch von Natur aus gewohnt ist, dargestellt. Man spricht vom *Euklidischen 3-Raum* [37].

Mathematisch gesehen ist die **Dimension** ein Modell, das die Freiheitsgrade einer Bewegung oder eines Objektes in einem bestimmten Raum beschreibt.

Es gibt verschiedenste, ganzzahlige Beschreibungen der Dimension. Am bekanntesten ist die Dimension eines Vektorraumes, die so genannte **Hamel-Dimension**. Hierbei gilt stets:

- **Dimension [D]** = Mächtigkeit einer Basis des Vektorraums

Das würde für den uns vertrauten euklidischen Raum die Dimension 3 ergeben, nämlich Länge, Breite und Höhe. In dieser Beschreibung der Dimension kann der Wert der Dimension immer nur eine ganzzahlige Zahl annehmen [38].

Durch die **Fraktale Dimension** wird der Dimensionsbegriff verallgemeinert. Im Gegensatz zu dem bisher beschriebenen Dimensionsbegriff kann bei der Fraktalen Dimension für den Wert der Dimension auch eine reelle oder rationale Zahl stehen. Durch den Mathematiker Felix Hausdorff wurde mit dem *Hausdorff-Maß* bereits gezeigt, dass der Zahlenwert der Dimension auch eine rationale oder irrationale Zahl sein kann [39].

Die **Ähnlichkeitsdimension** ist die einfachste Beschreibung der Fraktalen Dimension. Durch sie wird deutlich, weshalb es mathematisch nicht immer möglich ist, geometrischen Objekten oder Mustern ausschließlich ganzzahlige Zahlenwerte zuzuordnen.

2.5.1.1 Ähnlichkeitsdimension

Fraktale sind Strukturen, die auch bei größer werdenden Maßstäben die gleiche Grundstruktur aufweisen. Selbst bei unendlicher Vergrößerung erscheinen die Linien der Struktur noch gebrochen und niemals glatt. Die Besonderheit von fraktalen Objekten ist die Selbstähnlichkeit [Skaleninvarianz]. Sie wird zunächst durch das Beispiel der *Ähnlichkeitsdimension* deutlich.

Die Ähnlichkeitsdimension stellt im Gegensatz zu anderen Bestimmungsmethoden der FD [*Box-Counting-Methode*] keine Näherung dar. Die FD lässt sich durch diese Methode exakt bestimmen. Die Parameter, welche zur Berechnung der Ähnlichkeitsdimension benötigt werden, sind direkt am Objekt erkennbar [35].

Als einfachstes Beispiel nehme man eine *eindimensionale Linie* und zerlegt diese Linie in 10 gleichlange Linien. Dann hat jede neue Linie 1/10 der Länge der anfänglichen Linie. Zerlegt man ein *zweidimensionales Quadrat* in mehrere, kleinere Quadrate mit 1/10 der Seitenlänge des Ausgangsquadrates so erhält man 100 verkleinerte Kopien. Wendet man

das gleiche Prinzip bei einem *dreidimensionalen Würfel* an so ergäbe das 1000 verkleinerte Kopien des Würfels.

Es ergibt sich folgender Zusammenhang:

$$n = \left(\frac{1}{s}\right)^D \quad (2.3)$$

Hierbei steht **n** für die Anzahl der entstehenden, verkleinerten Kopien bei gegebenen Skalierungsfaktor **s** und Dimension **D**.

$$D = \log_s(n) \quad (2.4)$$

$$D = \frac{\log(s)}{\log(n)} \quad (2.5)$$

Nach Umstellen der Gleichung nach **D=Dimension** ergibt sich folglich für eine Linie die Dimension 1, für ein Quadrat die Dimension 2 und für einen Würfel die Dimension 3. Wendet man diese allgemeine Gleichung jedoch für geometrisch selbstähnliche Objekte oder Muster an, erhält man keine ganzzahlige Dimension mehr [35].

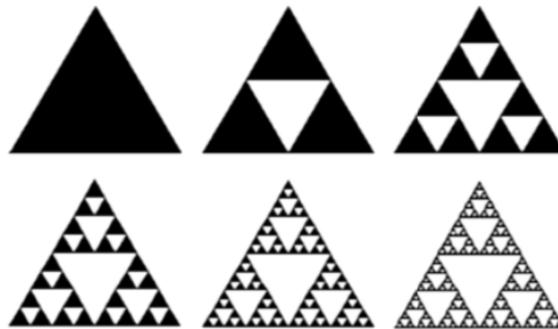


Abbildung 2.3: Das Sierpinski Dreieck. *Quelle: © Kai Elbers, Cologne University of Applied Sciences [40]*

In Abbildung (2.3) erkennt man das **Sierpinski-Dreieck**. Mit jedem Schritt kommen drei neue Dreiecke pro ursprüngliches Dreieck, welche jeweils die Hälfte der Seitenlänge des Ausgangsdreieck besitzen, hinzu.

Fügt man diese Werte in die Gleichung (2.3) ein, erhält man dann für die Dimension den Wert $D=1,585$. Der Zahlenwert der Dimension ist dann nicht mehr ganzzahlig, sondern nimmt einen rationalen Zahlenwert an. Die Dimension des Sierpinski Dreieckes liegt demnach zwischen Linie und Fläche bzw. zwischen der Dimension 1 und 2. Es besitzt also eine **Fraktale Dimension** [35].

Ähnlich verhält sich die Dimension bei der **Kochkurve** in Abbildung (2.4). Sie wird bei jedem Schritt in 4 isometrische Kopien unterteilt, wobei jede Kopie $1/3$ Drittel der Seitenlänge der ursprünglichen Linie besitzt. Daraus ergibt sich dann mit der Gleichung (2.3) eine Dimension $D=0,12619$.

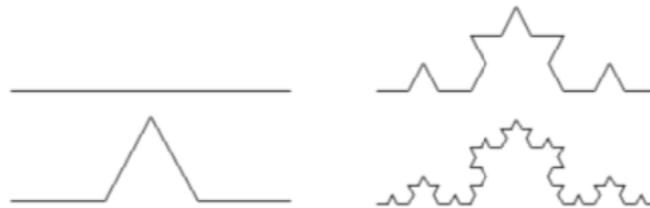


Abbildung 2.4: Die ersten drei Iterationen der Kochkurve.

Quelle: © Kai Elbers, Cologne University of Applied Sciences [40]

Diese geometrischen Strukturen charakterisieren sich, wie bereits erwähnt, über ihre **Selbstähnlichkeit**. Genau betrachtet besteht eine solche Struktur oder ein Objekt aus vielen kleineren Kopien ihrer selbst. Oder anders ausgedrückt, egal wie sehr sich der Bildmaßstab ändert, das Objekt erscheint jederzeit gleich.

2.5.1.2 Fraktale in der Natur

Fraktale können jedoch nicht nur als künstliche, geometrische Muster auftreten, sondern sind auch in verschiedensten Strukturen der Natur vorhanden. So wurde die FD erst durch das Vermessen von Küstenlinien im Jahr 1967 von Benoit Mandelbrot entdeckt und mathematisch begründet. Man spricht hier mathematisch vom **Küstenlinien-Problem** [s. Abb. 2.5] [41].

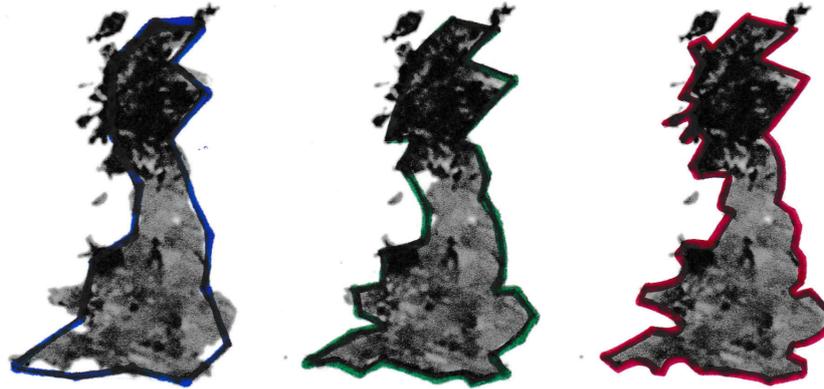


Abbildung 2.5: Die Länge der Küste von Großbritannien bei stets kleiner werdenden Initialmessungen [blau -> grün -> rot].

Quelle: Eigene Abbildung

Die Länge einer Küste ist zunächst die Verbindungslinie zwischen zwei Punkten der Küste. Allerdings ist eine Küste niemals exakt gerade, sondern weist eine gebrochene Struktur auf. Somit ist die gemessene Länge der Küstenlinie davon abhängig wie sehr man die gebrochene Struktur von Küsten in die Berechnung einfließen lässt. Wie in Abbildung 2.5 zu erkennen ist, wird die Küste vermessen, indem man einen bestimmten Abstand zwischen zwei Punkten als Initialmessung annimmt und diese dann so oft wiederholt bis die gesamte Küstenlinie abgemessen ist. Die Länge der Küste ist dann die Länge der Initialmessung, multipliziert mit der Anzahl der Messschritte. Je kleiner man die Initialmessung annimmt, desto mehr Schritte werden benötigt und desto länger wird die Länge der Küstenlinie. Zur Veranschaulichung erkennt man in der Abbildung, wie die Gesamtlänge der Küste mit kleiner werdender Initialmessung [blau -> grün -> rot] stets zunimmt. Eigentlich würde man annehmen, dass sich die Länge der Küstenlinie einem bestimmten Wert annähern sollte. Tatsächlich geht die Länge der Küstenlinie bei unendlich kleinen Initialmessungen aber auch gegen unendlich. Eine Küstenlinie besitzt somit ebenfalls keine ganzzahlige, sondern eine Fraktale Dimension [41].

Andere Beispiele für das Vorkommen von Fraktalen Dimensionen wären beispielsweise die kristalline Struktur von Schneeflocken oder das Wachstum von Pflanzen. Sie scheinen bei genauerem Betrachten aus kleineren Kopien ihrer selbst zu bestehen. In der Abbildung 2.6 wird eines dieser Phänomene veranschaulicht:



Abbildung 2.6: Fraktale Pflanzenstruktur einer Farnpflanze.

Quelle: Eigene Abbildung

Es ist zu erkennen, dass jeder Farnwedel der Farnpflanze [s. Abb. 2.6] wieder aus identischen Kopien seiner selbst besteht. Und diese bestehen auch wiederum aus kleineren Kopien ihrer selbst. Im Gegensatz zu den mathematischen Mustern in Abschnitt 2.5.1.1 lässt sich der Prozess der immer wiederkehrenden Selbstähnlichkeit nicht unendlich fortführen, sondern ist begrenzt. Es lässt sich trotzdem ein Bezug zu einem mathematischen Fraktal herstellen.

Auch im menschlichen Körper lassen sich ähnliche Strukturen und Prozesse beobachten: So besteht zum Beispiel das arterio-venöse System oder das Gehirn aus selbstähnlichen Strukturen und kann somit durch seine FD charakterisiert werden [42, 43].

Ähnliches gilt für das **Binde- und Stützgewebe**. Speziell die Struktur des spongiösen Knochens mit dessen immer feiner werdenden Verästelung entspricht den Charakteristika einer selbstähnlichen Struktur [44]. Der **Spongiosastruktur** eines Individuums könnte also theoretisch eine bestimmte **Fraktale Dimension** zugeordnet werden.

2.5.2 Bestimmung der Fraktalen Dimension

Zur Messung der FD stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Die in Abschnitt 2.5.1.1 bereits ausgeführte **Ähnlichkeitsdimension** stellt die einfachste Möglichkeit dar, um die FD zu bestimmen, da die Rechenparameter direkt am Objekt erkennbar sind. Bei komplexeren Bildern oder Strukturen werden noch andere Messmethoden angewendet. Mit diesen Methoden kann die FD jedoch nur angenähert und nicht exakt bestimmt werden.

In dieser Studie wird die FD anhand der **Box-counting Methode** [Minkowski-Bouligand

Dimension] bestimmt. Diese Methode wurde in der Vergangenheit bereits in vergleichbaren Studien verwendet [9].

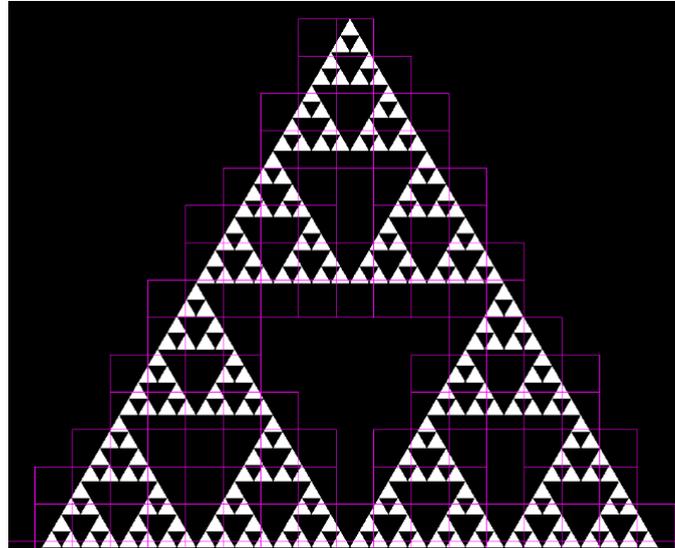


Abbildung 2.7: Das Box-counting Raster zur Messung der FD des Sierpinski-Dreieckes.
Quelle: Eigene Abbildung

2.5.2.1 Die Box-counting Methode

Bei der Box-counting Methode wird das Untersuchungsbild mit einem Raster aus Quadranten überlagert [s. Abb. 2.7]. Jene Quadranten, die die Struktur beinhalten, werden gezählt. Dieser Vorgang wird für mehrere Skalierungen des Quadranten-Rasters wiederholt. Je feiner das Raster wird, desto mehr Struktur kann von den einzelnen Quadranten überlagert werden. Hier besteht eine Gemeinsamkeit zur Ähnlichkeitsdimension: Die Anzahl der Quadranten wird wie die Anzahl der kleineren Kopien/Wiederholungen behandelt. So wie sich beim Sierpinski-Dreieck die Dreiecke wiederholen, sind es nun die Boxen des Quadranten-Rasters. Die Anzahl der gezählten Quadranten [Boxen] wird gegen die Skalierung des Rasters doppellogarithmisch aufgetragen. Der Wert für die FD errechnet sich dann aus der Steigung der Regressionsgeraden dieses Graphen [45]. In Abschnitt 3.2.1 wird anhand eines Messungs-Beispiels die Berechnung der FD mit der Box-counting Methode nochmals ausführlich veranschaulicht.

3 Material und Methoden

In dieser Studie wurde der Ansatz verfolgt, einen stark objektiven Befundungsparameter, die **Fraktale Dimension**, an einem Patientenkollektiv, welches an einer AR-ONJ erkrankt ist, wissenschaftlich zu erproben. Die Messwerte der FD der Studiengruppe wurden anschließend mit den Messwerten einer Kontrollgruppe mit physiologischem Knochen verglichen.

Die DVT-Datensätze der Studiengruppe und die der Kontrollgruppe wurden jeweils von **einem Untersucher** [RB] gesichtet und auf ihre FD hin vermessen. Im Vorfeld wurde eine **Region of Interest** [ROI] für Unter- und Oberkiefer festgelegt [3.2]. Ähnliche ROI's wurden bereits in vergleichbaren Studien zur Beurteilung der Knochenstruktur der Kiefer zugrunde gelegt. [46].

Es bleibt noch zu erwähnen, dass bei AR-ONJ-Patienten zunächst die typischen, radiologisch erkennbaren Knochenveränderungen [s. 2.4.3.2] auftreten. Durch eine bakterielle Superinfektion kann es anschließend zu sekundären Prozessen kommen, durch welche dann die eigentliche Knochennekrose [ONJ] entsteht. Bei dieser Studie wurde bei der initialen Messung, die ROI jedoch nur nach anatomischen Kriterien [s. 3.2] ausgewählt. Es wurde nicht beachtet, ob in der ROI nekrotischer oder nicht-nekrotischer Knochen vorlag. Nach Abschluss aller Messungen wurde anhand der postoperativen PSA beurteilt, ob eine ONJ in der ausgewählten ROI vorlag oder nicht.

Der Studieneinschluss [3.1] und der exakte Messablauf [3.2] werden im Folgenden dargestellt.

3.1 Einschluss in die Studie

Für die **Studiengruppe** wurden Patienten gesichtet, die in den Jahren 2008-2019 aufgrund einer AR-ONJ in der *Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Plastische Operationen* der *Universitätsmedizin Mainz* in Behandlung waren und von denen aufgrund ihrer Erkrankung ein DVT [*3D Accuitomo 80, J Morita Corp, Kyoto, Japan*] angefertigt wurde.

Für die **Kontrollgruppe** wurden gesunde Patienten ausgewählt, die sich ebenfalls in der *Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Plastische Operationen* der *Universitätsmedizin Mainz* in Behandlung befanden und von denen ein DVT [*3D Accuitomo 80, J Morita Corp, Kyoto, Japan*] angefertigt wurde.

Sowohl für die Studiengruppe als auch für die Kontrollgruppe wurden vor der retrospektiven Sichtung der Patientendaten exakt definierte Inklusionskriterien festgelegt. Es bestand kein klinischer Kontakt zwischen Untersucher und den Patienten der Untersuchungsgruppen.

3.1.1 Einschluss Studiengruppe

Bei der Auswahl der Studienpatienten wurden bereits existierende Untersuchungsdaten eines Autors [CW] von einem Untersucher [RB] gesichtet. Die bereits vorhandenen Daten beinhalteten alle medizinisch relevanten Informationen [Medikationsart/ -dauer, ausführliche Krankengeschichte] von insgesamt 1154 Patienten. Jeder dieser Patienten erhielt aufgrund verschiedener Vorerkrankungen eine Antiresorptiva-Therapie. Bei 372 von 1154 Patienten war bereits ONJ aufgetreten.

Je nach Vorerkrankung, Medikationsart, -dosis, -dauer und -intervall besteht eine unterschiedlich hohe Wahrscheinlichkeit eine makroskopische Knochenveränderung und/oder eine ONJ zu entwickeln [2.4.2.]. Deshalb wurden in dieser Studie nur Patienten berücksichtigt, die nach der S3-Leitlinie der AWMF ein hohes Risiko [s. Tabelle 2.1] für das Ereignis einer AR-ONJ besitzen.

Vorraussetzungen zur Inklusion in die Studiengruppe waren:

- 4 bis 6-wöchige intravenöse Bisphosphonat- oder Denosumabtherapie, aufgrund einer Erkrankung an einem Malignom (Prostata-, Mamma-Karzinom und Multiples Myelom).
- Klinisch bestätigte Osteonekrose des Kieferknochens.
- Minimale Therapiedauer von 12 Monaten oder eine Mindestanzahl von 12 Medikamentengaben.
- Vorhandenes DVT mit passender ROI.[3D Accuitomo 80, J Morita Corp, Kyoto, Japan]

3.1.2 Einschluss Kontrollgruppe

Zum Einschluss in die Kontrollgruppe wurde in den Jahren 2018-2019 in der interdisziplinären Röntgenabteilung der *Klinik und Polikliniken für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten* der *Universitätsmedizin Mainz* Patienten rekrutiert. Patienten, denen ein DVT im Rahmen ihrer Behandlung in einer der Kliniken angefertigt wurde, konnten freiwillig ihr schriftliches Einverständnis zur anonymisierten Auswertung ihrer Röntgenbilder und zur Teilnahme an dieser Studie geben. Anschließend wurde anhand der allgemeinen Anamnese und medizinischen Vorgeschichte entschieden, ob die DVTs der Patienten in die Studie eingeschlossen werden können.

Vorraussetzungen zur Inklusion in die Kontrollgruppe waren:

- Keine bestehende oder vorangegangene Knochenerkrankung.
- Keine Therapie oder Medikation, welche den Knochenstoffwechsel beeinflusst.
- Vorhandenes DVT mit passender ROI. [*3D Accuitomo 80, J Morita Corp, Kyoto, Japan*]

Indikation für das Anfertigen der DVTs der Kontrollgruppe waren 3D-Implantatplanungen, Kieferhöhlenbefunde, Verdacht auf Fremdkörper oder zahnbezogene, zystische Veränderungen des Knochens. Patienten mit jeglicher Art von Knochenerkrankungen wie Osteoporose/Osteopenie oder anderen Knochenerkrankungen wurden explizit von der Studie ausgeschlossen.

3.2 Datenerhebung

Die DVT-Daten [*3D Accuitomo 80, J Morita Corp, Kyoto, Japan 3D*] der Patienten mit passender Inklusion wurden vom Untersucher [*RB*] jeweils im proprietären Viewer gesichtet. Es wurde geprüft, ob die vorher festgelegten Regions of Interests [ROIs] in den DVT-Datensätzen ausmessbar waren.

Region of Interest [ROI] des Unterkiefers:

- Unterkieferseitenzahn-Bereich, kaudal der Wurzelspitzen der Unterkiefer Molaren und kranial des Nervenkanales des N. alveolaris inferior

Region of Interest [ROI] des Oberkiefers:

- Kranial der oberen Canini und mesial der anterioren Wand des Sinus maxillaris

Die ROI durfte zudem in beiden Kiefern ausschließlich in **spongiösen Knochenanteilen** liegen und musste aufgrund der verwendeten Box-counting Methode stets **quadratisch** sein.

Falls die ROI-Kriterien erfüllt werden konnten, wurde die axiale Schicht in nativer Voxelgröße [80 Mikrometer] als **Digital Imaging and Communications in Medicine [DICOM]**-Datei aus dem proprietären Viewer exportiert.

Die ROI wurde in beiden Gruppen stets nach diesen rein anatomischen Kriterien ausgewählt. War eine Messung in dieser Region des Knochens nicht möglich [zum Beispiel aufgrund eines zu kleinen *Field of View* der Aufnahme], wurde der Patient/die Patientin von der Studie ausgeschlossen.

Somit konnten 45 Patienten-DVTs für den Unterkiefer und 35 Patienten-DVTs für den Oberkiefer mit passenden ROIs in der Studiengruppe eingeschlossen werden. In drei Fällen waren Ober- und Unterkiefer DVT jeweils von dem gleichen Patienten. Alle anderen DVT-Bilder waren von individuellen Patienten, bei denen aufgrund der ROI nur ein Kiefer gemessen werden konnte. Insgesamt konnten also 80 DVTs [n=80] von 77 Patienten für die Studiengruppe inkludiert werden.

Für die Kontrollgruppe kamen 42 Patienten-DVTs für den Unterkiefer und 42 Patienten-DVTs für den Oberkiefer mit passender ROI in Frage. Bei dieser Gruppe war in 6 Fällen das Ober- und Unterkiefer DVT jeweils vom gleichen Patienten. Alle anderen DVT-Bilder waren von unterschiedlichen Patienten, bei denen nur ein Kiefer gemessen werden konnte. Insgesamt konnten folglich 84 DVTs [n=84] von 78 Patienten in die Kontrollgruppe eingeschlossen werden.

3.2.1 Bildbearbeitung mit ImageJ/Fraclac

Die aus dem Viewer exportierten axialen Schnittbilder [DICOM-Datei] wurden anschließend von dem Untersucher [RB] mit Programm **ImageJ** [Version 1.51, imagej.nih.gov/ij/download] geöffnet.

In dem axialen Schnittbild des Datensatzes, in welchem die anatomischen ROI-Kriterien optimal erfüllt werden konnten, wurde die gewünschte ROI aus dem Gesamtschnittbild ausgeschnitten.

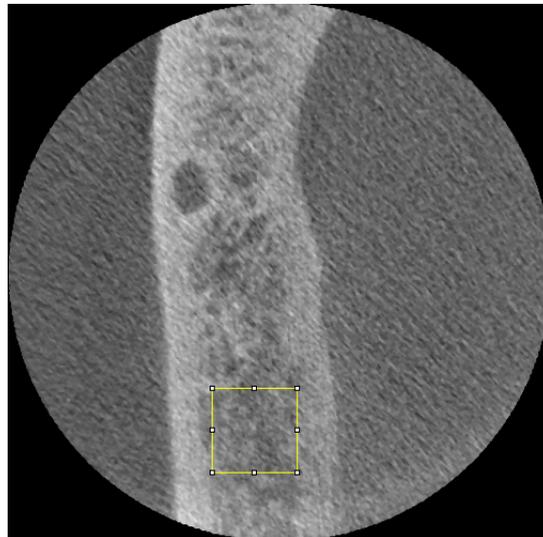


Abbildung 3.1: Abbildung 3.1 zeigt ein axiales Schnittbild eines Unterkiefers der Kontrollgruppe. Es handelt sich um die Schicht, die sich kranial des Nervkanals und kaudal der Apices der Zähne befindet. Die Öffnung des Foramen mentale liegt exakt in der Schicht.

Quelle: © Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Plastische Operationen der Universitätsmedizin Mainz

Mithilfe der *Crop-Funktion* von ImageJ wird die gewünschte ROI aus dem Originalschnittbild ausgeschnitten. In Abb. 3.1 wird nochmals deutlich, dass die ausgeschnittene ROI [Gelbe Umrandung] quadratisch und ausschließlich in der Knochenpongiosa liegt.

Die aus dem Originalbild [Abb. 3.1] ausgeschnittene ROI ist im linken Bild der Abb. 3.2 zu erkennen. Im nächsten Arbeitsschritt wird das ROI-Bild mit der ImageJ-Funktion »*Make Binary*« in ein **binäres Bild** prozessiert, denn zur Anwendung der Box-counting Methode muss das Untersuchungsbild in dieser Form vorliegen.

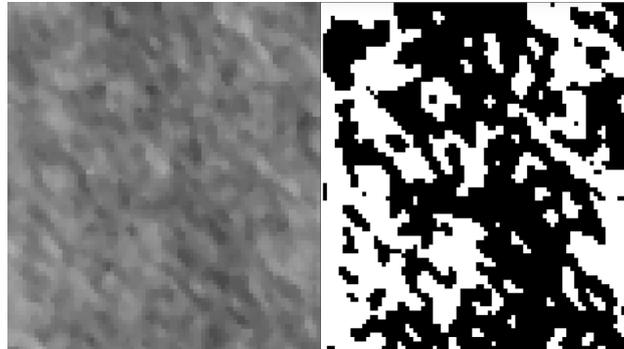


Abbildung 3.2: Die ausgeschnittene ROI - links: **Originalbild**, rechts: **Binärbild**.

Um den gewünschten Bildausschnitt [ROI] in ImageJ zu vermessen, muss das Plugin **Fraclac** geöffnet werden (»*Plugins* » *Fractal Analysis* » *Fraclac*).

Im Plugin wird dann das Einstellungsfeld *BC [Box-counting Messung]* geöffnet und die Graphikeinstellungen "*draw grids*" und "*regression*", sowie "*Grid Design = 1*" ausgewählt. Nach Festlegen der Einstellungen kann dann das Bild gescannt werden (»*Scan*«). Das Plugin **Fraclac** legt das Box-counting Raster [s. Abb.3.3] über das binäre Bild. Die einzelnen Quadrate des Rasters werden im Laufe des Messvorgangs stetig kleiner [s. Abb. 3.3: von links nach rechts]. Aus dem Box-counting Raster ergeben sich dann zunächst die 2 Variablen:

$$\epsilon = \text{boxsize} \tag{3.1}$$

$$N(\epsilon) = \text{count} \tag{3.2}$$

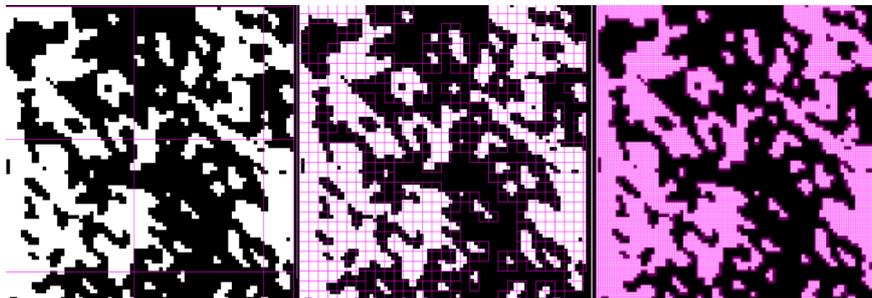


Abbildung 3.3: Das Box-counting Raster über der binären ROI.

Die *box size* beschreibt hierbei die Größe und Anzahl der "grid cells"[die "Box Größe] und der *count* beschreibt die insgesamt gemessene Anzahl an Bildpunkten. Je kleiner die Boxen werden, desto höher ist der Wert der gemessenen Bildpunkte.

Die **Fraktale Dimension** kann dann aus diesen Variablen nach der Formel 3.1 angenähert werden.

$$FD = \frac{\log(N(\epsilon))}{\log(\epsilon)} \quad (3.3)$$

Die in Abb. 3.3 zu sehenden Box-counting Quadranten und die gezählten Bildpunkte in den Quadranten werden während der Messung erfasst und anschließend doppellogarithmisch gegeneinander aufgetragen. Die angenäherte **mittlere Fraktale Dimension** ergibt sich dann aus der **Steigung der Regressionsgeraden** des Graphen.

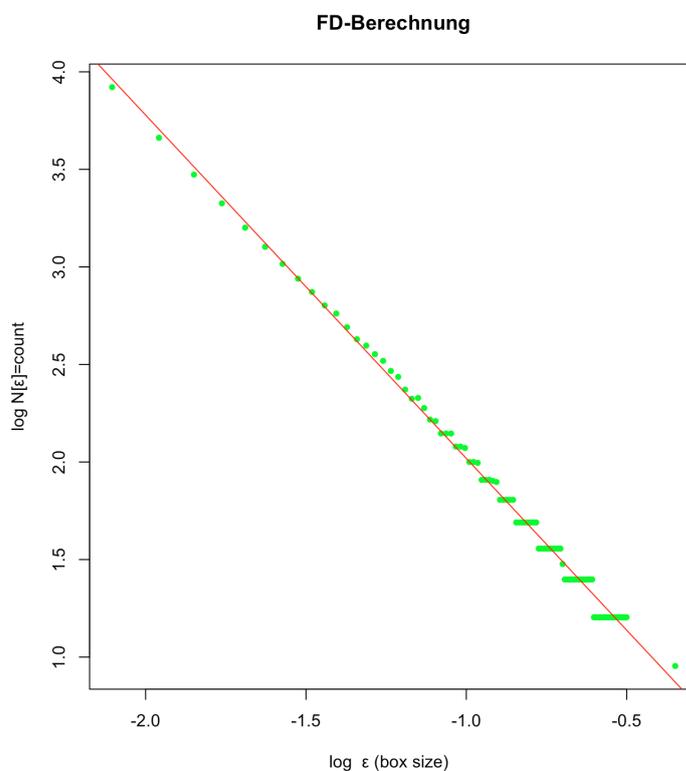


Abbildung 3.4: Doppellogarithmische Auftragung der Messergebnisse zur Berechnung der mittleren FD.

Quelle: Eigene Abbildung, ImageJ

Als Beispiel einer solchen Messung dient der Graph in Abbildung 3.4. Er zeigt die doppellogarithmische Auftragung der Messergebnisse für die ROI aus Abbildung 3.2. Die Steigung der Regressionsgerade [rot] beträgt $y = -1,7601 + 0,2582$. Die angenäherte **Fraktale Dimension** der ROI aus Abbildung 3.2 beträgt folglich **1,7601**.

Zur Bewertung der **Intraobserver-Variabilität** einer einzelnen FD-Messung wurden sechs sich wiederholende Messungen des gleichen axialen Schnittbildes bei insgesamt 10 individuellen Patienten durchgeführt. Diese Messungen beinhalteten sowohl das Festlegen der ROI nach den anatomischen Kriterien [3.2] als auch die eigentliche Messung mit dem FracLac-Tool in ImageJ [3.2.1].

Nach der beschriebenen Methodik wurden alle Patienten-DVT's der Kontroll- und Studiengruppe vermessen.

3.3 Statistische Auswertung

3.3.1 Nullhypothese H_0

Als *Nullhypothese* H_0 wurde angenommen, dass sich die FD des Spongiosaknochens der Studiengruppe nicht signifikant von der FD des Spongiosaknochens der Kontrollgruppe unterscheidet. Die *Nullhypothese* H_0 wurde sowohl für die Studiengruppe_[OK+UK] und Kontrollgruppe_[OK+UK] als auch für die Untergruppen Studiengruppen_[OK|UK] und Kontrollgruppen_[OK|UK] getestet.

3.3.2 Statistische Tests

Der *Shapiro-Wilk Test* wurde verwendet, um die FD, sowie alle anderen Variablen, auf Normalverteilung zu testen. Falls eine Normalverteilung der Messdaten innerhalb der Gruppen vorlag, wurde der *two-sample T-Test* als Hypothesentest verwendet. Lag keine Normalverteilung vor, wurde der nicht-parametrische *Mann-Whitney U-Test* angewandt. Für die statistischen Testverfahren wurde ein 5%-Signifikanzniveau [$p < 0.05$] angenommen. Zur graphischen Darstellung der fraktalen Messwerte wurden Boxplots und Histogramme verwendet. Der Einfluss des Geschlechtes, der Vorerkrankungen und der Zustand des Knochens [nekrotisch, nicht-nekrotisch] auf die Messwerte wurde ebenfalls statistisch geprüft. Die Messwerte wurden in Untergruppen aufgeteilt und analog zu den Hauptgruppen statistisch getestet.

Die Co-Variablen *ROI*, *Alter* und die *Medikationsdauer* wurden in Scatterplots gegen die FD aufgetragen. Der Einfluss auf die FD wurde mit der *Pearson-Korrelation* [bei Normalverteilung] oder mit der *Spearman-Korrelation* [bei keiner Normalverteilung] statistisch geprüft. Hier wurde ebenfalls ein 5%-Signifikanzniveau ($[p < 0.05]$) angenommen.

Die Intraobserver-Variabilität der Messungen wurde durch die *Intraklassen-Korrelation* bewertet. Der *Intraklassen-Korrelationskoeffizient* [ICC] wurde für eine einzelne Messperson [RB] mit dem *two-way Modell* bestimmt [47, 48].

Für alle statistischen Tests und die Erstellung der Graphiken wurde die statistische Programmiersprache *R* und des Programm *RStudio* (Version 1.2.5033, © 2009-2019 RStudio, Inc.) verwendet (URL: <https://www.r-project.org>).

4 Ergebnisse

Im Abschnitt 4.1 [*Gesamtergebnis der Fraktalen Dimensionsmessungen*] werden zunächst Oberkiefer [OK] und Unterkiefer [UK] gemeinsam, also die Studiengruppe_[OK+UK] und die Kontrollgruppe_[OK+UK], betrachtet. Zusätzlich wird die Auswertung der Studien- und Kontrollgruppen separat für die jeweiligen Kiefer [Studiengruppen_[OK|UK] und die Kontrollgruppen_[OK|UK]] betrachtet. Die Verteilung der Messwerte in Untergruppen, nach Geschlecht und Vorerkrankung aufgeteilt, ist in den folgenden Abschnitten zu finden. Des Weiteren wird das Verhalten des Fraktalen Dimensionswertes in Bezug auf verschiedene spezifische Parameter wie Alter, ROI, Medikationsdauer und Knochenzustand gezeigt.

4.1 Gesamtergebnisse der Fraktalen Dimensionsmessungen

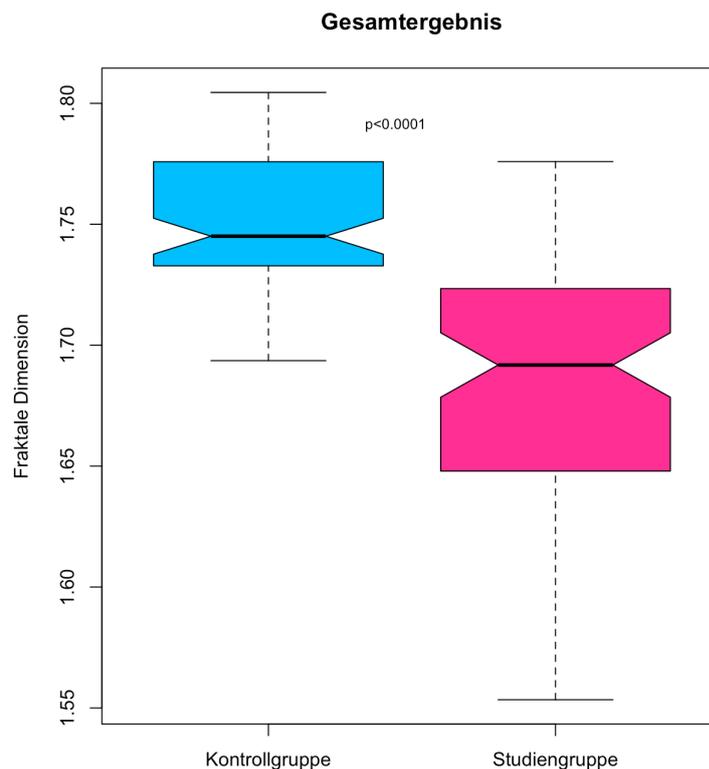


Abbildung 4.1: Boxplot: **Studiengruppe_[OK+UK] + Kontrollgruppe_[OK+UK]**

Die mittlere FD $[\pm \text{Standardabweichung}]$ (s. Abb. 4.1) betrug in der Studiengruppe_[OK+UK] $1.684 [\pm 0.051]$ bei einem mittleren Alter von $76.5 [\pm 9.4]$ Jahren und einer ausgeglichenen Geschlechterverteilung (männlich|weiblich: 37|43). Bei der Kontrollgruppe_[OK+UK] ergab sich eine mittlere FD von $1.745 [\pm 0.026]$ (s. Abb.4.1) bei einem mittleren Alter von $57.6 [\pm 12.2]$ Jahren und einer ebenfalls ausgeglichenen Geschlechterverteilung (männlich|weiblich: 40|44).

Die Verteilung der Messwerte in diesen Gruppen wird in den Histogrammen in der Abbildung 4.2 gezeigt. Es kann nicht sicher festgestellt werden, dass die Werte, vor allem die der Kontrollgruppe, normalverteilt sind ($p_{[\text{Shapiro-Wilk}]}$: Studiengruppe = 0.0538, Kontrollgruppe = 0.02361).

Die Nullhypothese H_0 ist wiederlegt, da die mittlere FD der Studiengruppe_[OK+UK] sich, nach dem nicht parametrischen Mann-Whitney U-Test, hoch signifikant von der mittleren FD der Kontrollgruppe_[OK+UK] unterscheidet ($p_{[\text{Mann-Whitney U}]} < 0.0001$). Die mittlere FD der Studiengruppe_[OK+UK] war 3.496% niedriger als die der Kontrollgruppe_[OK+UK].

Das dritte Quartil der Box der Studiengruppe_[OK+UK] überlappt sich nicht mit dem ersten Quartil der Box der Kontrollgruppe_[OK+UK]. Der Interquartilsabstand [IQR-Abstand] und die Spannweite der Whisker $[\pm 1.5 \text{ IQR-Abstand}]$ der Kontrollgruppe_[OK+UK] sind geringer als die der Studiengruppe_[OK+UK].

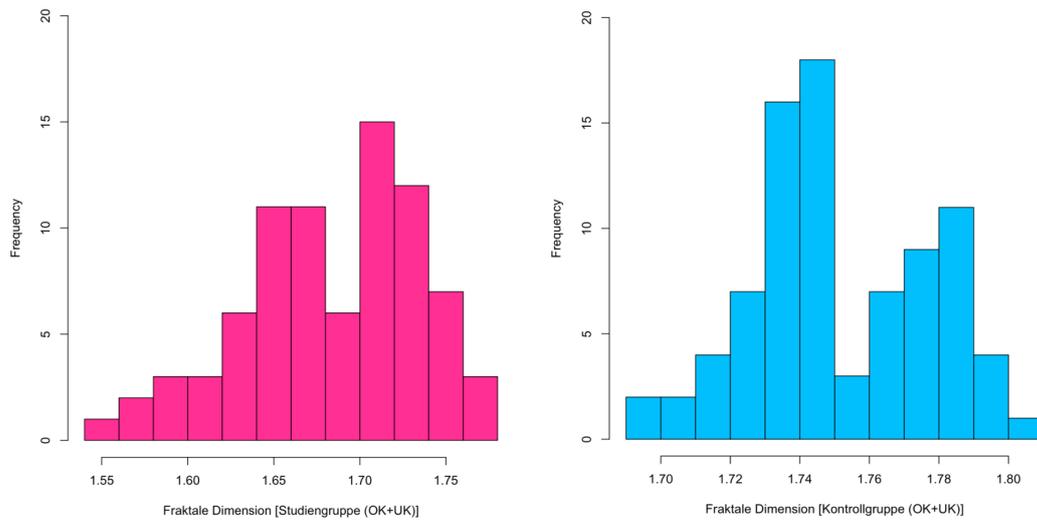


Abbildung 4.2: Verteilung der Messwerte [OK+UK gemeinsam]: $p_{[\text{Shapiro-Wilk}]}$: Studiengruppe = 0.0538, Kontrollgruppe = 0.02361

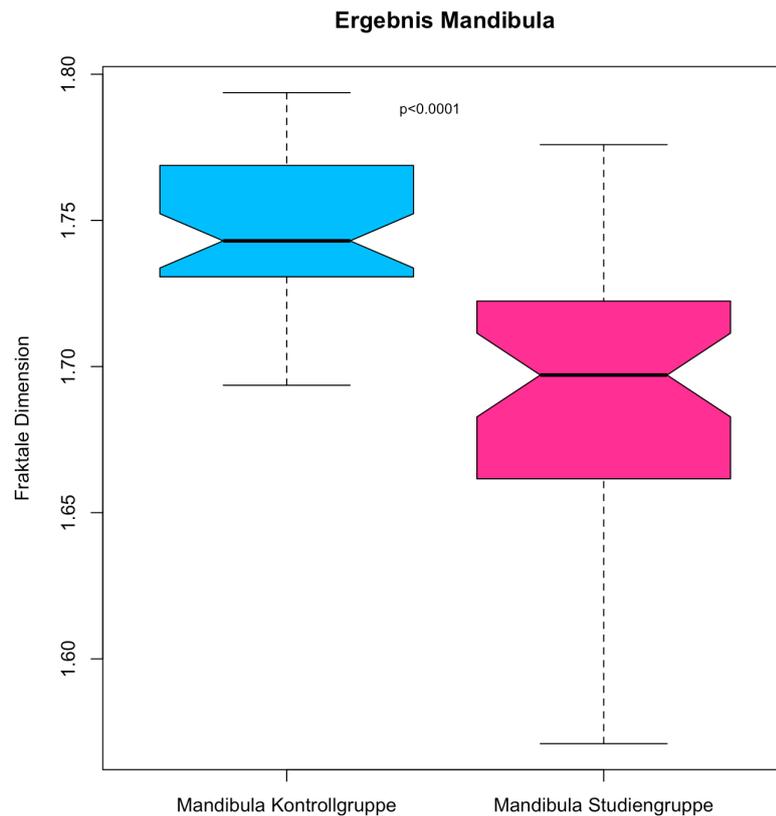


Abbildung 4.3: Boxplots: **Studiengruppe_[UK]** + **Kontrollgruppe_[UK]**

Die Abbildung 4.3 zeigt die Ergebnisse für die Mandibula-Gruppen. Die mittlere FD der Studiengruppe_[UK] betrug 1.691 [± 0.046] und die der Kontrollgruppe_[UK] betrug 1.747 [± 0.025]. Das mittlere Alter der Studiengruppe_[UK] lag bei 77.6 [± 9.17] Jahren und die Geschlechterverteilung war ausgeglichen (männlich|weiblich: 23|22).

Für die Kontrollgruppe_[UK] ergab sich ein mittleres Alter von 57.36 [± 12.32] und die Geschlechterverteilung war ebenso ausgeglichen (männlich|weiblich: 21|21).

Ein *two-sample T-Test* zeigt, dass sich der FD-Wert der Studiengruppe_[UK] ebenfalls hoch signifikant vom Wert der Kontrollgruppe_[UK] unterscheidet ($p < 0.0001$). Die mittlere FD der Studiengruppe_[UK] ist um 3.205% niedriger als die mittlere FD der Kontrollgruppe_[UK].

Bei den Messwerten der Gruppen des Unterkiefers kann nach dem *Shapiro-Wilk Test* von einer Normalverteilung ausgegangen werden (s. Abb. 4.5).

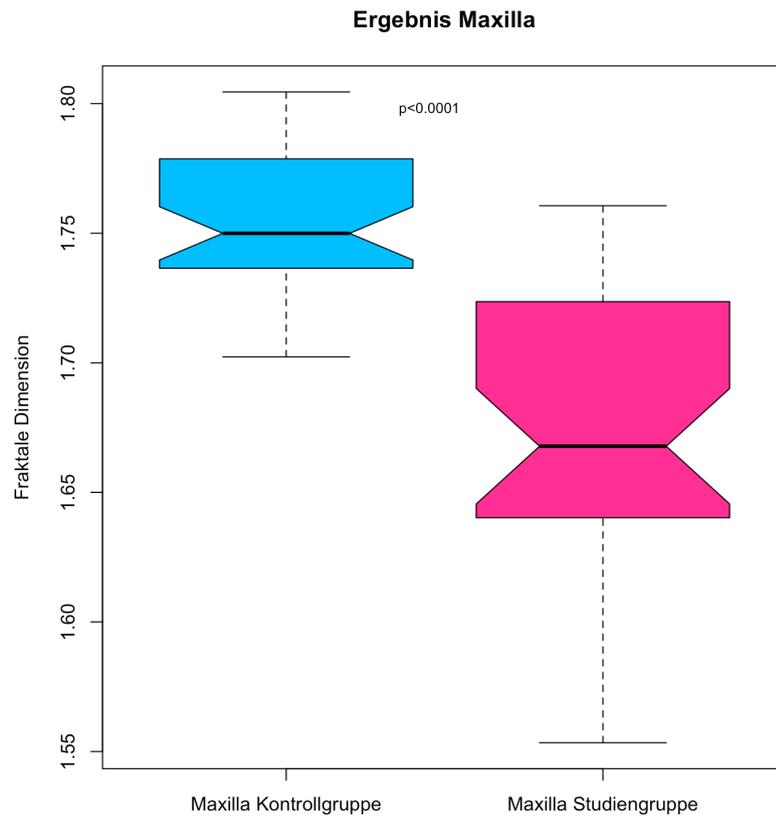


Abbildung 4.4: Boxplots: **Studiengruppe_[OK]** + **Kontrollgruppe_[OK]**

In der Studiengruppe_[OK] ergab sich eine mittlere FD von 1.674 [± 0.056] bei einem mittleren Alter von 76.3 [± 19.75] Jahren. Die Geschlechterverteilung war von allen Gruppen am wenigsten ausgeglichen (männlich|weiblich: 14|21). Bei der Kontrollgruppe_[OK] betrug die mittlere FD 1.755 [± 0.0261] bei einem mittleren Alter von 58.9 [± 12.14] Jahren. Die Geschlechterverteilung dieser Gruppe war ausgeglichener als die der Studiengruppe (männlich|weiblich: 19|23).

Die Messwerte der beiden Gruppen des Oberkiefer unterscheiden sich ebenfalls hoch signifikant (*two-sample T-Test*: $p < 0.0001$). Hierbei ist die mittlere FD der Studiengruppe_[OK] 4,62% niedriger als der Wert der Kontrollgruppe_[OK].

Der *Shapiro-Wilk Test* zeigt, dass die Daten der beiden Gruppen des OK normalverteilt sind (s. Abb. 4.5).

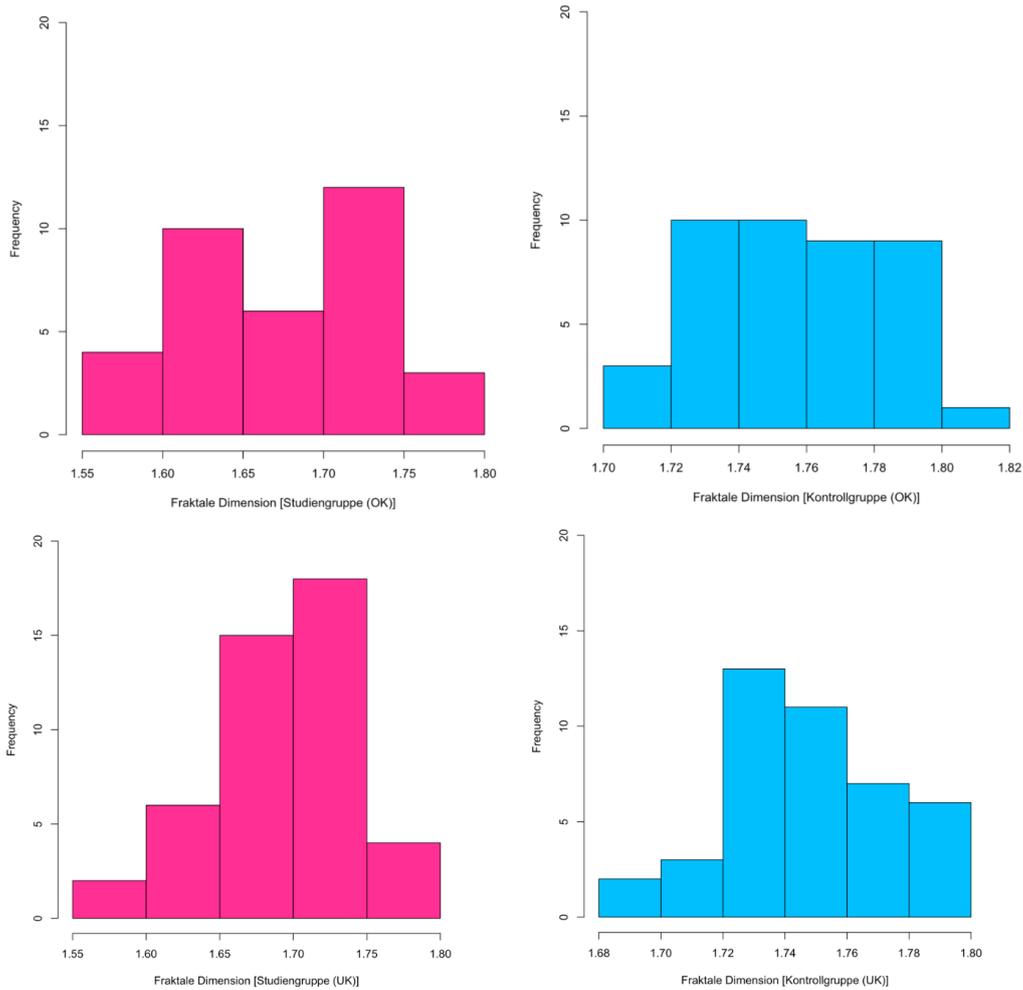


Abbildung 4.5: Verteilung der Messwerte in den einzelnen Gruppen:
 $P[\text{Shapiro-Wilk}]$: Studiengruppe_[UK]=0.4527, Kontrollgruppe_[UK]=0.1002,
 Studiengruppe_[OK]=0.2022, Kontrollgruppe_[OK]=0.2515

Die Histogramme (s. Abb. 4.5) zeigen, dass für die Messwerte der Untergruppen für OK und UK jeweils eine statistische Normalverteilung vorliegt.

Betrachtet man Ober- und Unterkiefer jeweils gemeinsam in den Gesamtstudien- und Kontrollgruppen kann nach dem *Shapiro-Wilk Test* keine Normalverteilung angenommen werden. Es liegen in den Histogrammen (s. Abb. 4.2) jeweils 2 Peaks in den Verteilungskurven vor.

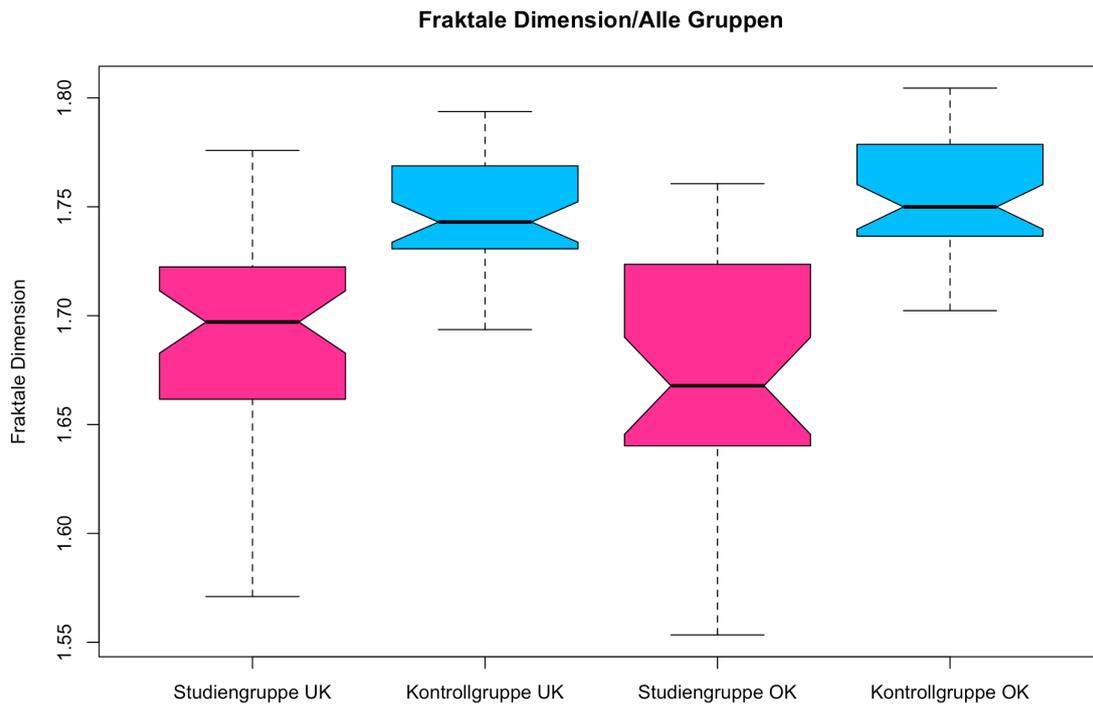


Abbildung 4.6: Die Boxplots aller Gruppen im Vergleich.

Die Abbildung 4.6 zeigt zusammenfassend alle Gruppen in einem Diagramm. Die jeweiligen Studien- und Kontrollgruppen unterscheiden sich, wie bereits erwähnt, hochsignifikant voneinander (*two-sample T-Test*: $p < 0.0001$). Die Studiengruppe_[UK] differiert nicht statistisch signifikant von der Studiengruppe_[OK] (*two-sample T-Test*: $p = 0.1661$). Die Kontrollgruppe_[UK] unterscheidet sich ebenfalls nicht statistisch signifikant von der Kontrollgruppe_[OK] (*two-sample T-Test*: $p = 0.1447$).

Auch graphisch zeigen die Boxplots den Unterschied der FD-Werte zwischen Kontroll- und Studiengruppen. Die ersten Quartile der Kontrollgruppen überlappen sich nicht mit den dritten Quartilen der Studiengruppen. Lediglich die Whisker [$\pm 1,5$ facher IQR-Abstand)] der Boxen der Studiengruppen überlappen sich mit den Boxen der Kontrollgruppen.

Des Weiteren sind der IQR-Abstand und die Whisker in den Kontrollgruppen kleiner als in den Studiengruppen. Der Median und der IQR-Abstand zwischen den beiden Kontrollgruppen variieren nicht signifikant. Der IQR-Abstand der Studiengruppe_[OK] stellt sich größer dar als der IQR-Abstand der Studiengruppe_[UK]. Außerdem liegt der Median der Studiengruppe_[OK] unterhalb dem der Studiengruppe_[UK], obwohl der Mittelwert der Studiengruppe_[OK] um 1.01% kleiner ist als der Mittelwert der Studiengruppe_[UK].

4.2 Fraktale Dimensionswerte nach Geschlecht

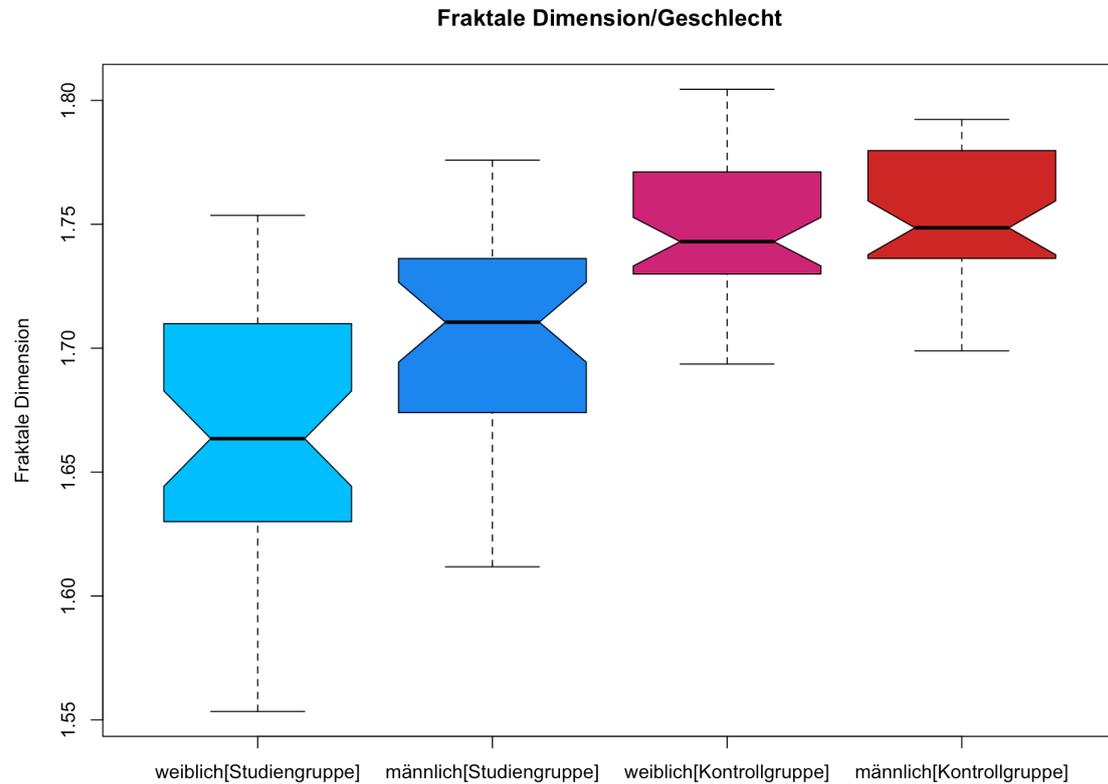


Abbildung 4.7: Boxplot: Fraktale Dimensionswerte nach Geschlecht: Die Messwerte der Studiengruppe [weiblich] ($p_{\text{Shapiro-Wilk}}=0.705$), Studiengruppe [männlich] ($p_{\text{Shapiro-Wilk}}=0.4241$) und der Kontrollgruppe [weiblich] ($p_{\text{Shapiro-Wilk}}=0.2594$) sind normalverteilt. Bei den Messwerten der Kontrollgruppe [männlich] ($p_{\text{Shapiro-Wilk}}=0.0316$) kann nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Die Verteilung der Messwerte stellt sich bei dieser Gruppe ähnlich wie in Abb. 4.2 mit 2 Peaks dar.

Die mittlere FD der Studiengruppe [weiblich] betrug $1.664 [\pm 0.052]$ und die der Studiengruppe [männlich] betrug $1.706 [\pm 0.039]$. Die beiden Gruppen unterscheiden sich statistisch signifikant (*two-sample T-test*: $p < 0.001$).

Die mittlere FD der Kontrollgruppe [weiblich] lag bei $1.747 [\pm 0.026]$ und die der Kontrollgruppe [männlich] bei $1.755 [\pm 0.025]$. Die Kontrollgruppen unterscheiden sich nicht statistisch signifikant voneinander ($p_{\text{Mann-Whitney U}}=0.3611$). In der Studiengruppe scheint das Geschlecht Einfluss auf die FD zu haben, in der Kontrollgruppe nicht.

Die Studien- und Kontrollgruppe [weiblich] unterscheiden sich statistisch signifikant (*two-sample T-Test*: $p < 0.001$). Ebenso unterscheiden sich die Studien- und Kontrollgruppe [männlich] ($p_{\text{Mann-Whitney U}} < 0.001$).

4.3 Fraktale Dimensionswerte nach Malignomerkrankung

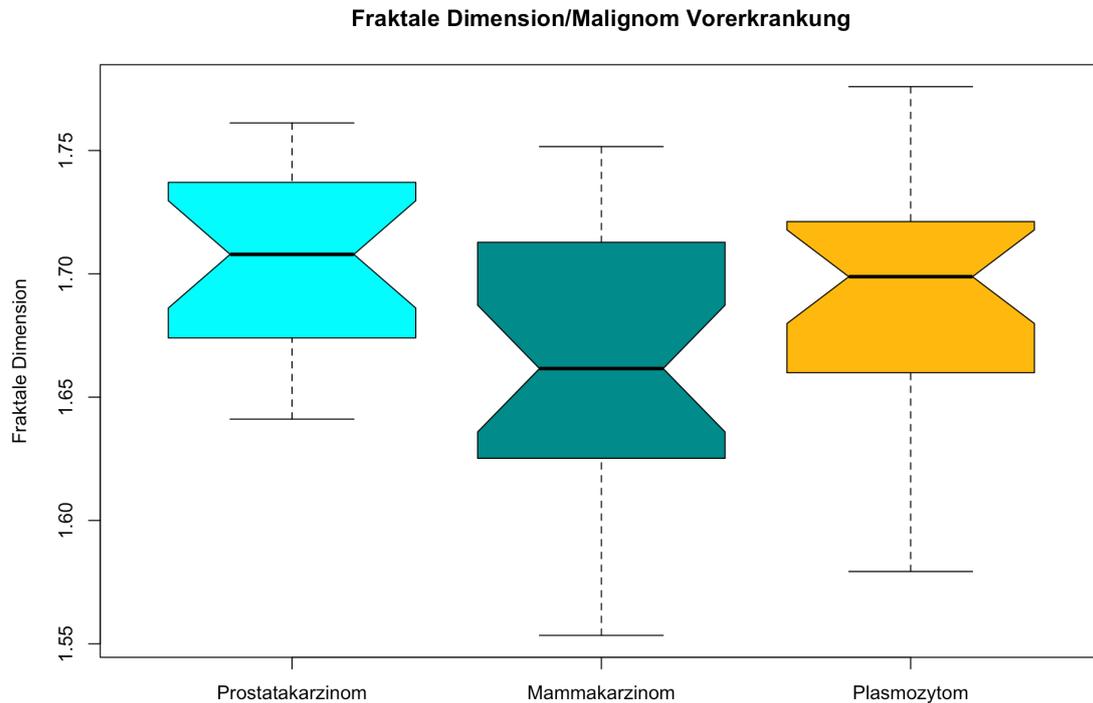


Abbildung 4.8: Die Messwerte der Studiengruppe wurden je nach Malignom-Vorerkrankung hin ausgewertet. Nach dem *Shapiro-Wilk-Test* kann bei allen 3 Gruppen von einer Normalverteilung ausgegangen werden:

Prostatakarzinom: $p_{[\text{Shapiro-Wilk}]}=0.3219$, Mammakarzinom: $p_{[\text{Shapiro-Wilk}]}=0.4094$, Plasmozytom: $p_{[\text{Shapiro-Wilk}]}=0.1074$

Die mittlere FD der Patienten mit Prostatakarzinom betrug $1.709 [\pm 0.038]$, die der Patienten mit Mammakarzinom betrug $1.665 [\pm 0.056]$ und die der Patienten mit Plasmozytom lag bei $1.686 [\pm 0.053]$.

Die Patienten mit Mammakarzinom unterschieden sich statistisch signifikant von den Patienten mit Prostatakarzinom (*two-sample T-Test*: $p < 0.01$). Die mittlere FD der Mammakarzinom Patienten war 2.57% niedriger als die mittlere FD der Prostatakarzinom Patienten. In diesen beiden Gruppen scheint die Vorerkrankung Einfluss auf die FD zu haben. Dieses Ergebnis korreliert logischerweise mit dem Ergebnis der Auswertung der Studiengruppe nach Geschlecht (s. Abb. 4.7).

Weder die Patienten mit Mammakarzinom (*two-sample T-Test*: $p=0.1622$) noch die Patienten mit Prostatakarzinom (*two-sample T-Test*: $p=0.0878$) unterschieden sich statistisch signifikant von den Patienten mit Plasmozytom in Bezug auf ihre FD.

4.4 Einfluss des Alters auf die Fraktale Dimension

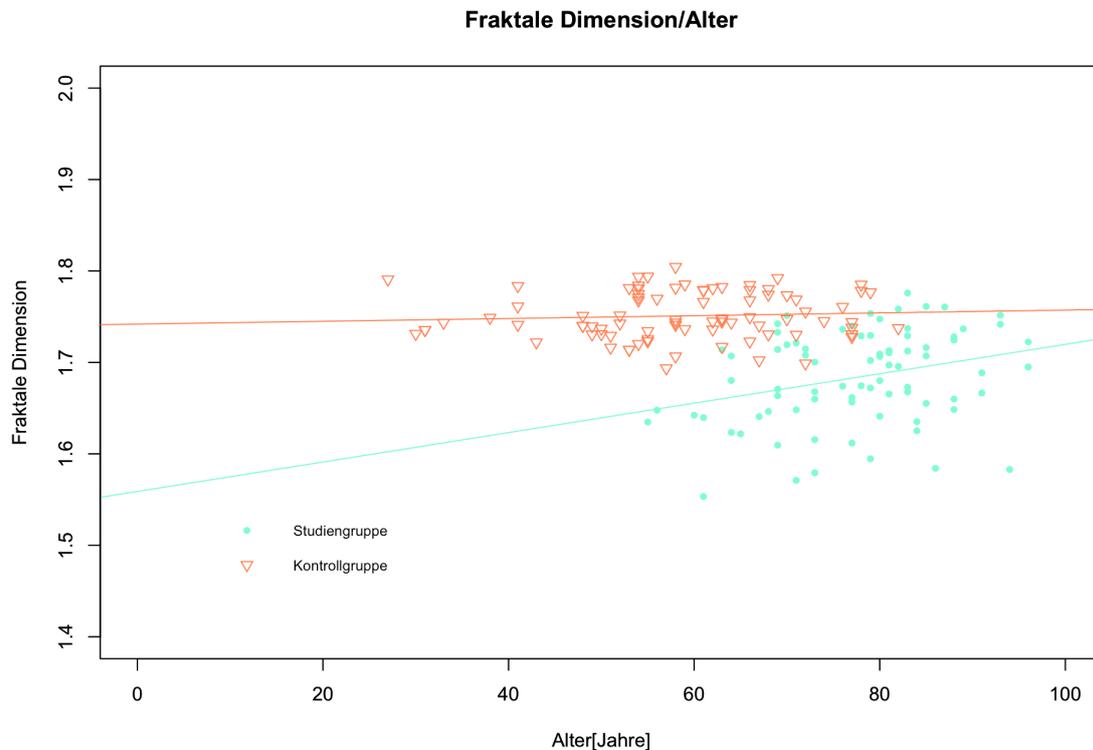


Abbildung 4.9: Scatterplot zur Darstellung des Einflusses des Alters der Studien- und Kontrollgruppe_[OK+UK] auf die FD. Zur Darstellung von möglichen linearen Zusammenhängen wurden Regressionsgeraden eingefügt. Es lässt sich eine leichte Tendenz der Erhöhung der FD mit höherem Alter, vor allem in der Studiengruppe, erkennen. Zudem zeigt die Graphik, dass die Patienten in der Kontrollgruppe teilweise jünger waren als die Patienten der Studiengruppe. Die Alterswerte waren normalverteilt.

Das mittlere Alter in der Studiengruppe_[OK+UK] lag knapp 20 Jahre über dem mittleren Alter der Kontrollgruppe_[OK+UK] (s. Abschnitt 4.1). In der Studiengruppe_[OK+UK] erhöhte sich mit steigendem Alter auch die Fraktale Dimension. Die *Pearson-Korrelation* ergab einen Wert von $+0.295$ ($p < 0.01$).

In der Kontrollgruppe_[OK+UK] kann kein statistischer Zusammenhang zwischen steigendem Alter und FD festgestellt werden (*Spearman Korrelation*: $+0.1125$, $p > 0.05$).

Nur in der Studiengruppe_[OK+UK] besteht folglich ein statistischer Zusammenhang zwischen Alter und FD.

In den Abbildungen 4.10 und 4.11 wird der Einfluss des Alters auf die FD nochmals für die Ober- und Unterkiefer Untergruppen dargestellt.

Fraktale Dimension/Alter - Unterkiefer

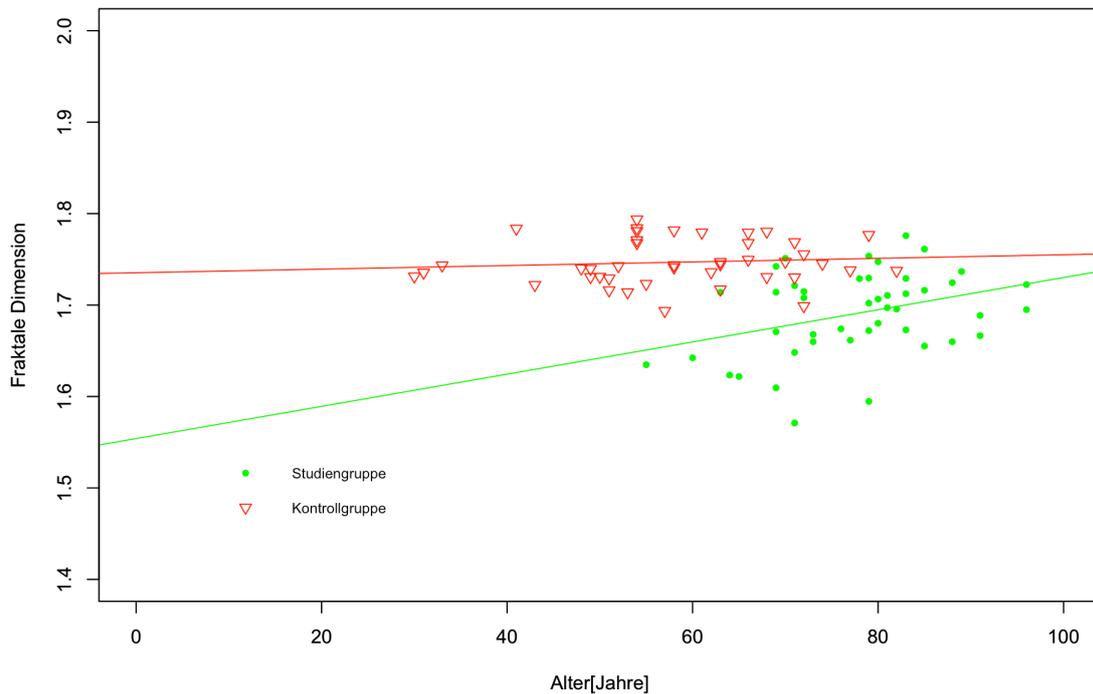


Abbildung 4.10: Scatterplot zur Darstellung des Einflusses des Alters der Studien- und Kontrollgruppe_[UK] auf die FD. Zur Darstellung von möglichen linearen Zusammenhängen wurden Regressionsgeraden eingefügt. Die Zusammenhänge stellen sich vergleichbar zum Scatterplot der Abbildung 4.9 dar. Die Alterswerte waren normalverteilt.

Das mittlere Alter der Studiengruppe_[UK] lag auch hier 20 Jahre über dem mittleren Alter der Kontrollgruppe_[UK]. In der Studiengruppe_[UK] zeigte sich ebenfalls eine leichte Tendenz der Erhöhung der FD mit steigendem Alter (*Pearson Korrelation*: +0.3526, $p < 0.05$). Der statistische Zusammenhang ist damit im Vergleich zur Studiengruppe_[OK+UK] etwas stärker ausgeprägt.

In der Kontrollgruppe_[UK] ist hier kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen steigendem Alter und höherer FD erkennbar (*Pearson Korrelation*: +0.0992, $p = 0.5319$).

Ein linearer Zusammenhang zwischen Alter und FD besteht hier ebenfalls ausschließlich in der Studiengruppe_[UK].

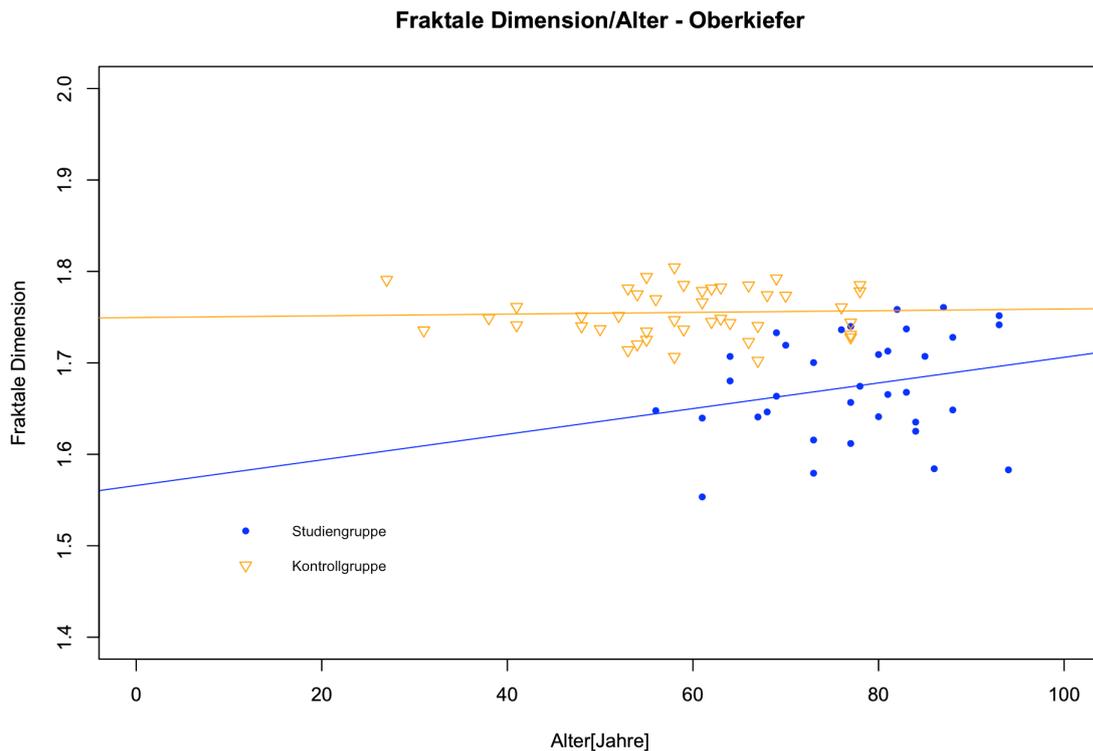


Abbildung 4.11: Scatterplot zur Darstellung des Einflusses des Alters der Studien- und Kontrollgruppe_[OK] auf die FD. Zur Darstellung von möglichen linearen Zusammenhängen wurden Regressionsgeraden eingefügt. Die Zusammenhänge stellen sich ebenfalls vergleichbar zum Scatterplot der Abbildung 4.9 dar. Die Alterswerte waren normalverteilt.

Auch in den Oberkiefer-Gruppen lag das mittlere Alter der Studiengruppe_[OK] knapp 20 Jahre über dem mittleren Alter der Kontrollgruppe_[OK]. Die Altersverteilung ist also in allen Studien- und Kontrollgruppen ähnlich.

In der Studiengruppe_[OK] ist anhand der Regressionsgeraden (s. Abb. 4.10) auch eine leichte Tendenz der Erhöhung der FD mit steigendem Alter zu erkennen. Die *Pearson Korrelation* ergab einen Wert von +0.2420, es konnte jedoch kein ausreichendes Signifikanzniveau erreicht werden ($p=0.146$).

In der Studiengruppe_[UK] liegt folglich ein linearer Zusammenhang zwischen steigendem Alter und FD vor, in der Studiengruppe_[OK] jedoch nicht. Hier ist zu beachten, dass die Fallzahl der Studiengruppe_[OK] etwas geringer war als die der Studiengruppe_[UK].

In der Kontrollgruppe_[OK] konnte kein Zusammenhang zwischen Alter und FD festgestellt werden. (*Pearson Korrelation*: 0.0435, $p=0.7846$).

4.5 Einfluss der Region of Interest [ROI] auf die Fraktale Dimension

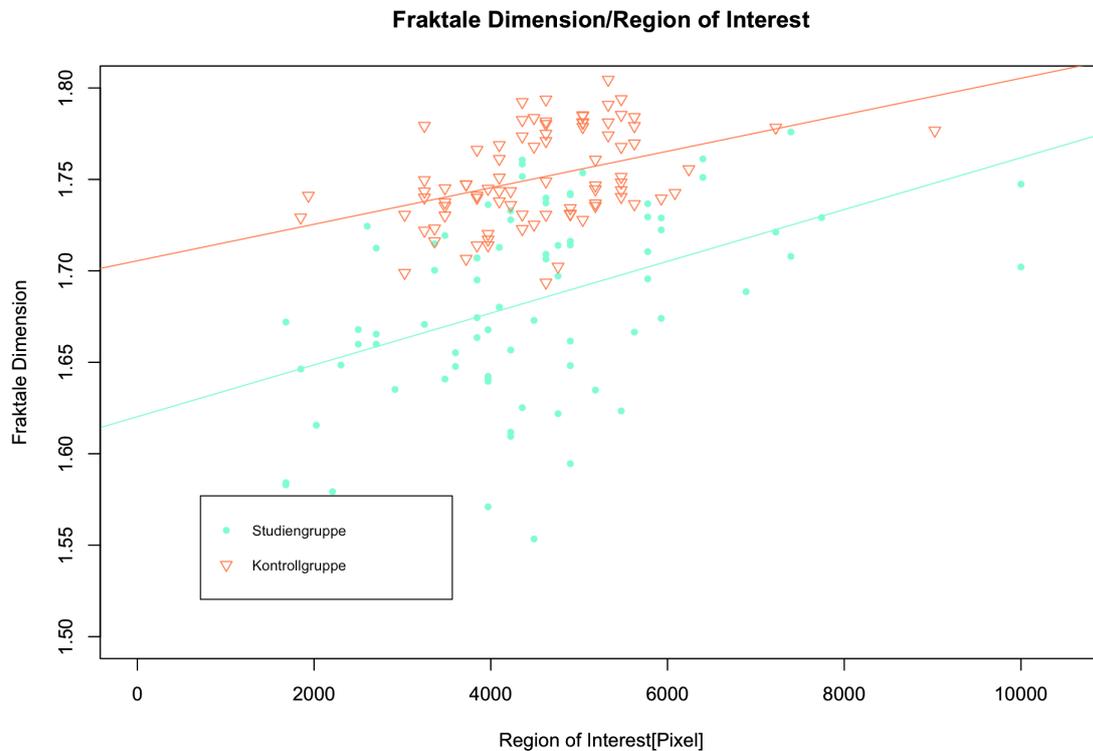


Abbildung 4.12: Scatterplot zur Darstellung des Einflusses der ROI auf die FD in der Studien- und Kontrollgruppe_[OK+UK]. Zur Darstellung von möglichen linearen Zusammenhängen wurden Regressionsgeraden eingefügt. In der Studiengruppe reichte die ROI-Range von 1681 bis zu 10000 Pixel und in der Kontrollgruppe von 1936 bis 9025 Pixel. Die ROI-Messwerte beider Gruppen waren nicht normalverteilt (*Shapiro-Wilk*: $p < 0.05$)

Die Regressionsgeraden der Studien- und Kontrollgruppe_[OK+UK] zeigen beide einen Anstieg der FD mit größer werdender Fraktaler Dimension.

In der Studiengruppe_[OK+UK] besteht eine positive Korrelation ($p < 0.0001$) zwischen ROI und der FD (*Spearman Korrelation*: +0.4502). Bei der Kontrollgruppe_[OK+UK] besteht eine vergleichbare, positive Korrelation ($p < 0.0001$) zwischen der ROI und der FD (*Spearman Korrelation*: +0.4393). Die mittlere ROI-Größe lag in der Studiengruppe_[OK+UK] bei 4472 Pixel und die Kontrollgruppe_[OK+UK] bei 4555 Pixel.

Es lässt sich folglich eine statistisch signifikante, positive Korrelation zwischen den beiden Variablen feststellen. Ein linearer Zusammenhang zwischen ROI-Größe und FD liegt vor.

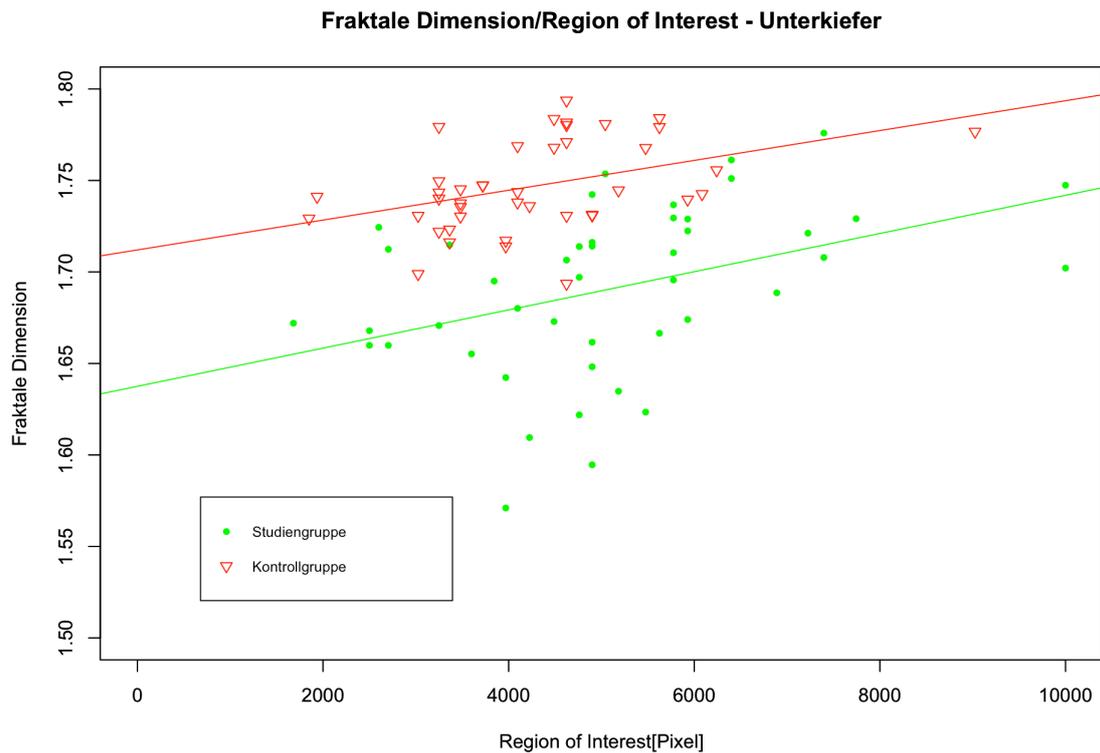


Abbildung 4.13: Scatterplot zur Darstellung des Einflusses der ROI auf die FD in der Studien- und Kontrollgruppe_[UK]. Zur Darstellung von möglichen linearen Zusammenhängen wurden Regressionsgeraden eingefügt. In der Studiengruppe reichte die ROI-Range von 1681 bis zu 10000 Pixel und in der Kontrollgruppe von 1849 bis 9025 Pixel. Nur in der Studiengruppe_[UK] lag für die Pixel eine Normalverteilung vor: *Shapiro-Wilk-Test*: $p=0.0745$

Die Regressionsgeraden der Studien- und Kontrollgruppe_[UK] zeigen ebenfalls einen Anstieg der FD bei größerer ROI. Die Steigung der Regressionsgerade der Studiengruppe_[UK] ist im Vergleich zur Geraden der Studiengruppe_[OK+UK] (s. Abb. 4.12) leicht erniedrigt.

In der Studiengruppe_[UK] besteht eine positive Korrelation ($p<0.01$) zwischen ROI und der FD (*Pearson-Korrelation*: $+0.4058$). Auch bei der Kontrollgruppe_[UK] besteht ebenfalls eine etwas stärkere, positive Korrelation ($p<0.01$) zwischen der ROI und der FD (*Spearman Korrelation*: $+0.4418$). Die mittlere ROI-Größe lag in der Studiengruppe_[UK] bei 5099 Pixel und die Kontrollgruppe_[UK] bei 4271 Pixel.

Auch in den Untergruppen des Unterkiefers lässt sich der gleiche Zusammenhang zwischen ROI und FD wie bei den Kontroll- und Studiengruppen_[OK+UK] feststellen.

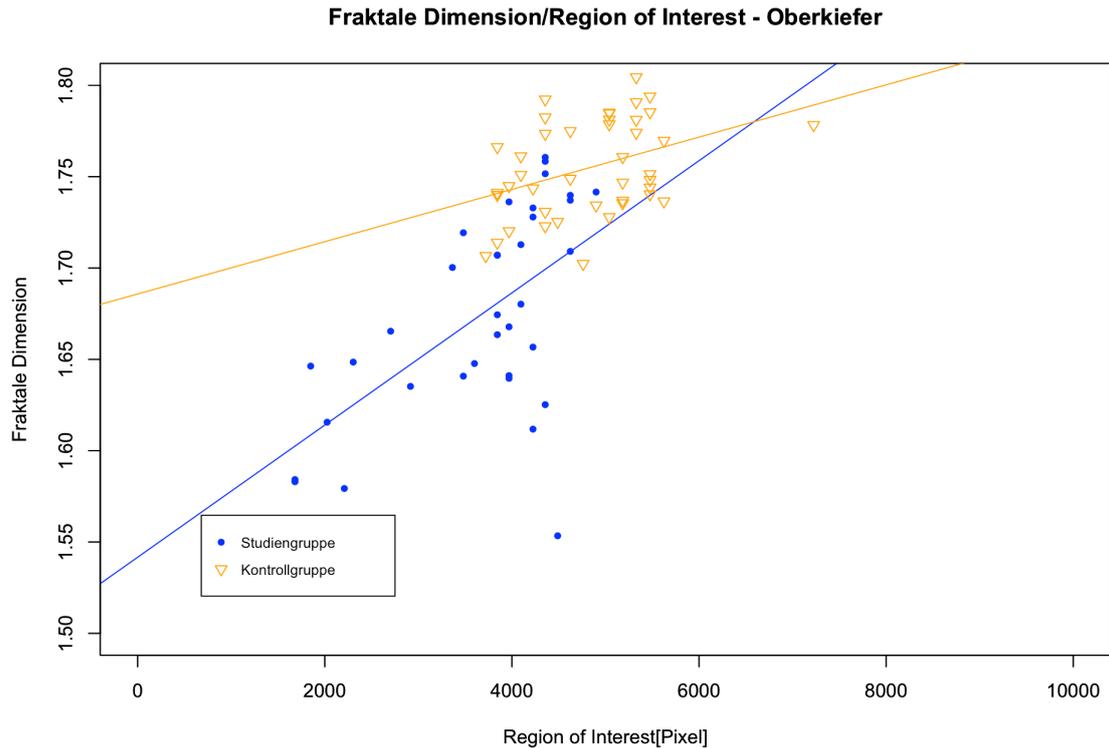


Abbildung 4.14: Scatterplot zur Darstellung des Einflusses der ROI auf die FD in der Studien- und Kontrollgruppe_[OK]. Zur Darstellung von möglichen linearen Zusammenhängen wurden Regressionsgeraden eingefügt. In der Studiengruppe reichte die ROI-Range von 1681 bis zu 4900 Pixel und in der Kontrollgruppe von 3721 bis 7225 Pixel. In beiden Gruppen war keine Normalverteilung der ROI-Werte festzustellen (*Shapiro-Wilk: $p < 0.05$*).

Die Regressionsgerade der Studiengruppe_[OK] verzeichnet den stärksten Anstieg aller Gruppen. Die Gerade der Kontrollgruppe_[OK] zeigt einen Anstieg, welcher mit der Steigung der restlichen Gruppen vergleichbar ist.

Die Studiengruppe_[OK] weist folglich eine deutliche positive Korrelation ($p < 0.001$) zwischen ROI und FD auf (*Spearman Korrelation: +0.5614*). In der Kontrollgruppe_[OK] liegt ebenfalls eine positive Korrelation vor ($p < 0.05$). Diese ist allerdings nicht so stark ausgeprägt wie in der Studiengruppe_[OK] (*Spearman Korrelation: +0.3679*). Die mittlere ROI-Größe lag in der Studiengruppe_[OK] bei 3666 Pixel und die Kontrollgruppe_[OK] bei 4839 Pixel.

Auch hier lassen sich grundsätzlich die gleichen Zusammenhänge wie in den vorherigen Gruppen vermuten. In der Studiengruppe_[OK] ist die positive Korrelation zwischen ROI und FD am stärksten ausgeprägt. Gleichzeitig sind hier die ROI-Range und die mittlere ROI am niedrigsten.

4.6 Einfluss der Medikationsdauer auf die Fraktale Dimension

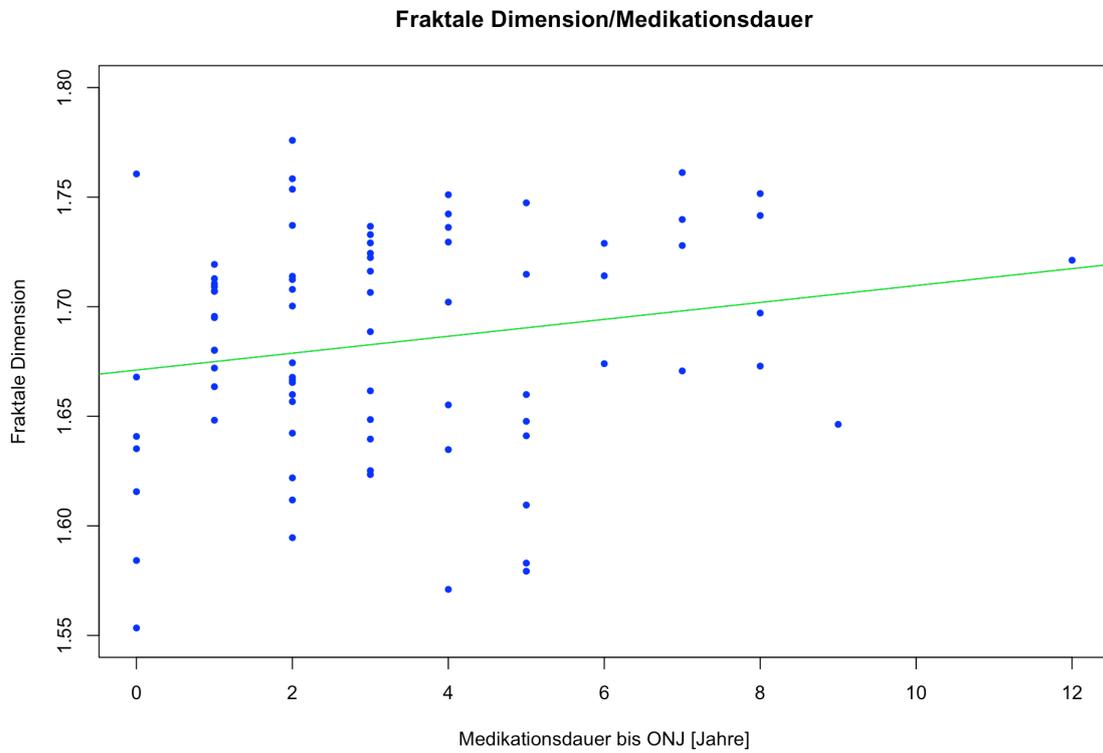


Abbildung 4.15: Scatterplot zur Darstellung des Einflusses der Medikationsdauer auf die FD in der Studiengruppe_[OK+UK]. Zur Darstellung von möglichen linearen Zusammenhängen wurde eine Regressionsgerade eingefügt. Es handelt sich hierbei um die Medikationsdauer in Jahren bis eine Knochennekrose aufgetreten ist. Die minimale Dauer lag bei 0-1 Jahr und die maximale Dauer bei 12 Jahren. Es gibt keine Normalverteilung der Medikationsdauer-Werte: *Shapiro-Wilk*: $p < 0.05$

Es konnte keine statistisch signifikante Korrelation ($p=0.101$) zwischen der Medikationsdauer und der FD festgestellt werden (*Spearman Korrelation*: $+0.1847$).

In Abbildung 4.15 ist graphisch zwar eine dezente Steigung der Regressionsgeraden zu erkennen, dennoch kann innerhalb dieser Fallgruppe nicht von einem Zusammenhang dieser zwei Variablen ausgegangen werden.

Betrachtet man Ober- und Unterkiefer getrennt, ergibt sich ebenfalls kein statistischer Zusammenhang.

4.7 Einfluss von sekundären nekrotischen Prozessen auf die Fraktale Dimension

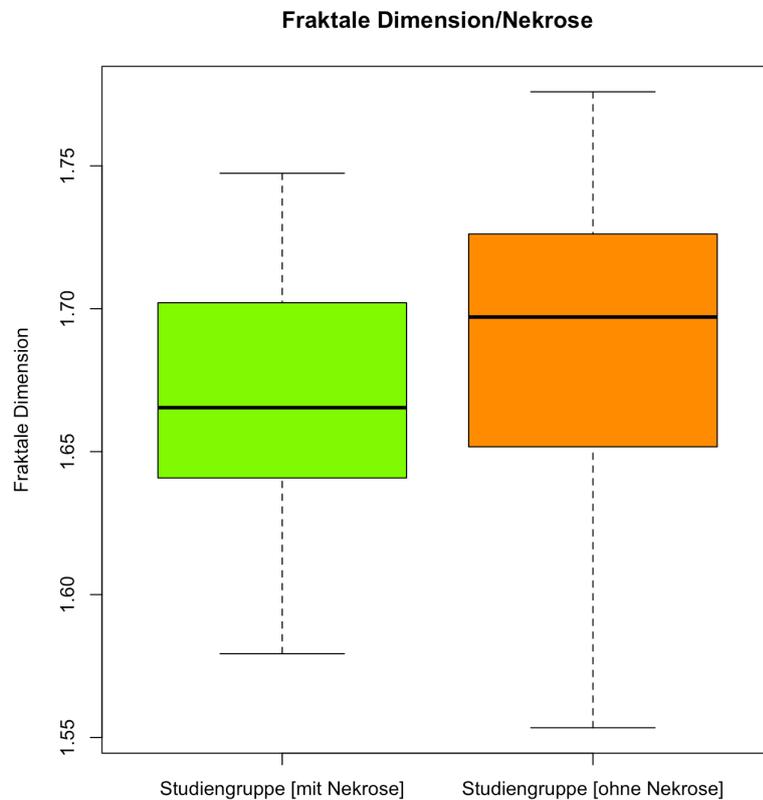


Abbildung 4.16: Boxplots zur Darstellung der FD in der Studiengruppe_[OK+UK], je nachdem ob in der ROI eine klinisch bestätigte Nekrose vorlag oder nicht. Die Werte waren in beiden Gruppen normalverteilt. Studiengruppe [mit Nekrose]: $p_{[\text{Shapiro-Wilk}]}=0.706$, Studiengruppe [ohne Nekrose]: $p_{[\text{Shapiro-Wilk}]}=0.062$.

Die mittlere FD in der Studiengruppe [mit Nekrose] betrug $1.667 [\pm 0.052]$. Die mittlere FD der Studiengruppe [ohne Nekrose] lag bei $1.687 [\pm 0.501]$. Die Fallzahl in der Studiengruppe [mit Nekrose] betrug allerdings nur $n=13$, wohingegen die Fallzahl der Studiengruppe [ohne Nekrose] $n=67$ betrug. Die beiden Untergruppen unterscheiden sich nicht statistisch signifikant (*two-sample T-Test*: $p=0.2156$).

In den Boxplots ist jedoch graphisch eine Unterscheidung der Gruppen zu erkennen. Ebenfalls ist visuell eine größere Streuung der Messwerte in der Studiengruppe [ohne Nekrose] sichtbar.

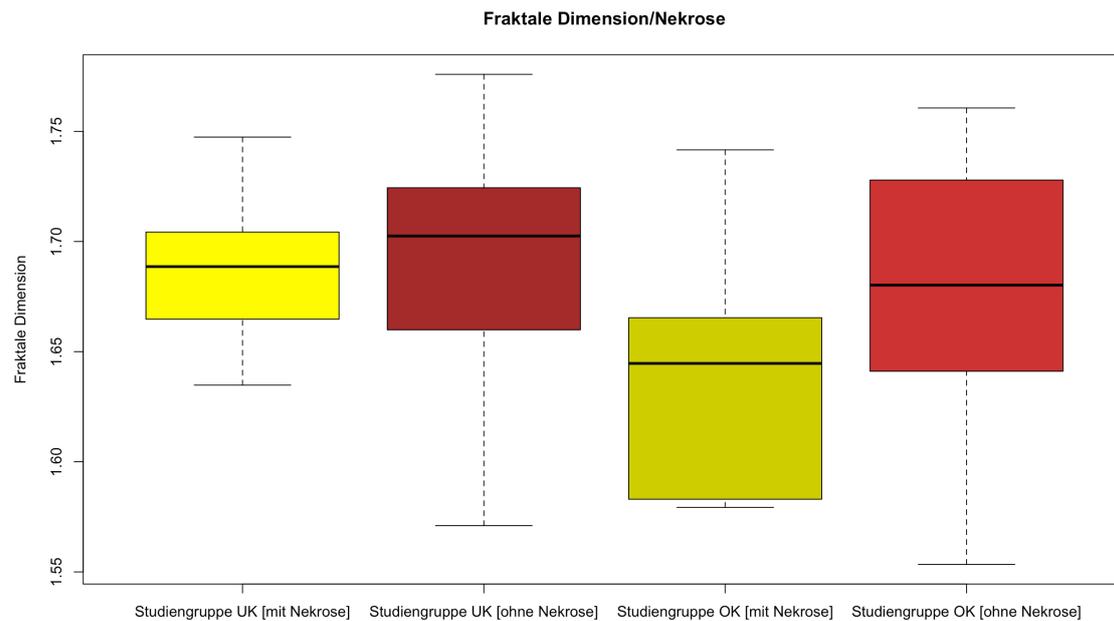


Abbildung 4.17: Boxplot zur Darstellung der FD in der Studien-Gruppe_[UK] und in der Studien-Gruppe_[OK], je nachdem ob in der ROI eine klinisch bestätigte Nekrose vorlag oder nicht. Die Werte waren in allen Gruppen normalverteilt. Studien-Gruppe UK [mit Nekrose]: $p_{[\text{Shapiro-Wilk}]}=0.9681$, Studien-Gruppe UK [ohne Nekrose]: $p_{[\text{Shapiro-Wilk}]}=0.2868$, Studien-Gruppe OK [mit Nekrose]: $p_{[\text{Shapiro-Wilk}]}=0.4828$, Studien-Gruppe OK [ohne Nekrose]: $p_{[\text{Shapiro-Wilk}]}=0.3112$.

Die mittlere FD betrug in der Studien-Gruppe UK [mit Nekrose] $1.687 [\pm 0.037]$ und in der Studien-Gruppe UK [ohne Nekrose] $1.691 [\pm 0.047]$. Die Fallzahl lag hierbei für Studien-Gruppe UK [mit Nekrose] bei $n=7$ und für die Studien-Gruppe UK [ohne Nekrose] bei $n=38$.

In der Studien-Gruppe OK [mit Nekrose] lag die mittlere FD bei $1.6431 [\pm 0.060]$, in der Studien-Gruppe OK [ohne Nekrose] bei $1.681 [\pm 0.055]$. Die Fallzahl für die Studien-Gruppe OK [mit Nekrose] lag bei $n=6$ und die Fallzahl für die Studien-Gruppe OK [ohne Nekrose] bei $n=29$.

In beiden Kiefern unterschied sich die Gruppe mit Nekrose in der ROI nicht signifikant von der Gruppe ohne Nekrose (*two-sample T-Test*: $p_{[\text{UK}]}=0.7825$, $p_{[\text{OK}]}=0.1984$). In Abbildung 4.17 ist jedoch, vor allem zwischen den OK-Gruppen, ein deutlicher graphischer Unterschied in den Boxplots zu erkennen. Aufgrund der geringen Fallzahlen in den Studien-Gruppen mit Nekrose in der ROI konnte jedoch keine statistische Signifikanz erreicht werden.

4.8 Reproduzierbarkeit der Messungen

Die Messdaten für die Reproduzierbarkeit wurden durch sechs Wiederholungsmessungen bei 10 unterschiedlichen Patienten erhoben [s. 3.2.1].

Die Intraobserver-Reproduzierbarkeit wurde anschließend durch den Intraklassen-Korrelationskoeffizient [ICC] statistisch getestet. Für die ICC Bestimmung wurde das *two-way mixed-model* für eine einzelne Messperson [unjustiertes Modell/Absolute Agreement] ausgewählt [47]. Die Interobserver-Reproduzierbarkeit spielte in dieser Studie keine Rolle, da es nur einen Untersucher [RB] gab.

Der ICC ergab einen Wert von 0.87 (95%-Konfidenzintervall: 0.72 bis 0.96). Es kann von einer guten Reproduzierbarkeit der einzelnen Messungen ausgegangen werden.

5 Diskussion

Eine Antiresorptiva-Therapie, wie durch Bisphosphonate oder Denosumab, welche die Patienten der Studiengruppe_[OK|UK] erfahren haben, führt zu den bekannten röntgenologischen Zeichen: *Sklerosierung/Osteolysen, verdickte Lamina Dura, wabenartige Knochenstruktur, subperiostale Knochenapposition* und *persistierende Alveolen nach Zahnex-traktion* [s. 2.4.3.2] [32, 31]. Zum heutigen Zeitpunkt liegen in der Literatur viele Veröffentlichungen vor, die die röntgenologischen Zeichen der AR-ONJ beschreiben. Es fehlen allerdings bisher prospektive Studien und verlässliche Vergleichsgruppen, die eine genaue Interpretation der röntgenologischen Zeichen in Bezug auf die verschiedenen Aspekte der Erkrankung zulassen [49].

Unter anderem deshalb gibt es bei der röntgenologischen Befundung einer AR-ONJ bis zum heutigem Forschungsstand keinen fest definierten "Goldstandard". Das DVT sollte zwar stets der normalen PSA für die Therapieplanung vorgezogen werden, jedoch ist die Diagnosestellung und Therapieplanung oft subjektiv von der Erfahrung des Befunders abhängig [50]. Es sind nach Wissensstand des Autors bisher keine prospektiven Untersuchungen zur röntgenologischen Befundung der AR-ONJ durchgeführt worden. Es gibt jedoch mehrere Reviews und retrospektive Untersuchungen, welche sich mit der Thematik der röntgenologischen Zeichen in der 2D- und 3D-Bildgebung beschäftigen. Die bekannten Veränderungen des Knochens bei einer AR-ONJ sind somit klar definiert [32, 51, 4, 52, 53, 31]. Es kann zudem davon ausgegangen werden, dass die Veränderung des Knochens im DVT mit den *in vivo* Veränderungen des Knochens korrelieren. Denn *Bedogni et al* zeigten, dass das histologische Präparat gut mit der Darstellung im CT/DVT korreliert [11]. Diese Knochenveränderungen beeinflussen folglich die räumliche Darstellung und die Oberflächenkomplexität des Knochens, da die physiologische Spongiosa-Struktur zunehmend zerstört wird.

Aufgrund der Veränderung der Komplexität der Oberfläche bzw. der generellen räumlichen Darstellung des Knochens bei einer AR-ONJ, könnte die Messung der FD ein potentielles Tool zur Bewertung der Knochenstruktur im 3D-Röntgenbild darstellen. Deshalb zielte diese Studie darauf ab, sowohl dem Spongiosaknochen von Patienten mit radiologischen und klinischen AR-ONJ Befunden als auch den physiologischen Spongiosaknochen von gesunden Kontrollpatienten, einen numerischen Wert [FD] zuzuordnen.

Die Methode der Fraktalen Dimensionsmessung hat - seit der Entdeckung durch *Emanuel Mandelbrot* [41] - in einer Vielzahl von wissenschaftlichen Teilgebieten Einzug gehalten. Hierbei wird die FD stets verwendet, um die Komplexität oder Rauigkeit eines Objektes oder einer Struktur zu beschreiben. Denn verändert sich die Oberflächenkomplexität ei-

ner Struktur [z.B. eines 2D-Bildes wie in dieser Studie], so verändert sich auch die FD. Eine Veränderung der Komplexität resultiert hierbei aus einer Veränderung der Detailgröße. Je komplexer die Struktur des Objektes wird, desto größer wird die FD [8]. In der Medizin und der Zahnmedizin wurden ebenfalls bereits eine große Anzahl von Studien veröffentlicht, welche benigne und maligne Veränderungen von Binde- und Stützgewebe mithilfe der FD untersucht haben. So verwendeten die Autoren *Rangayyan et al* den FD-Wert zur Beurteilung von benignen oder malignen Veränderung des weiblichen Brustgewebes in Mammographien [54, 55]. Ebenso sind Untersuchungen bekannt, in der die FD zur Beschreibung der Stärke und Elastizität von Spongiosaknochen in 2D-Projektionsröntgenbilder verwendet wurde [56]. Andere Studien untersuchten zum Beispiel auch die Vaskularität des Prostatagewebes bei Prostatakarzinomen mithilfe der FD [57] oder nutzten die FD zur Beurteilung von Nervengewebe [43].

Speziell im Bereich der Befundung von digitalen, zahnärztlichen Röntgenbildern mittels FD-Analyse wurden in den letzten Jahren mehrere interessante Untersuchungen veröffentlicht. Es wurden in diesen Studien beispielsweise die Auswirkungen von Bruxismus [58] oder einer Strahlentherapie [59] auf die Spongiosa des Unterkiefers untersucht. Für die Bewertung des periimplantären Knochengewebes wurde ebenfalls bereits in einigen Untersuchungen die FD als neuer Befundungsparameter eingeführt [60].

Camila et al zeigten in ihrem 2020 publizierten, systematischen Review, dass bereits 78 Veröffentlichungen bekannt sind, in denen die FD als objektiver Befundungsparameter in zahnärztlichen Röntgenbildern angewandt worden ist. In den meisten dieser Studien wurde jedoch die FD einer Knochenstruktur in intraoralen Projektionsaufnahmen und PSA-Aufnahmen und nicht in DVT-Aufnahmen untersucht [9]. Den Unterschied in der Beurteilung der Knochenstruktur im DVT im Vergleich zur Tomographie- oder Projektionsaufnahmen wird in Abschnitt 5.5 noch ausführlich diskutiert. Im Review von *Camila et al* konnte zudem festgestellt werden, dass in der Mehrheit der Veröffentlichungen die Box-counting Methode [2.5.2.1] im Programm *ImageJ* zur Anwendung gekommen ist [9]. In dieser Untersuchung ist diese Methode ebenfalls genutzt worden [s. 3.2.1]. Die Messergebnisse können also mit den bisher in der Literatur vorhanden Daten verglichen werden.

Dem Autor ist zudem eine Publikation bekannt, in welcher [analog zu dieser Studie] der Knochen von Patienten mit diagnostizierter AR-ONJ und der Knochen einer gesunden Kontrollgruppe in DVT-Aufnahmen durch FD-Analyse untersucht worden ist [46]. Hier ist ebenfalls die Box-counting Methode zur Ermittlung der FD zur Anwendung gekommen. Allerdings erfolgte die Anwendung der Methode mit dem Programm *MATLAB* [46] und nicht mit *ImageJ*.

Durch die Veröffentlichung '*Fractal dimension in CBCT-images as predictor for MRONJ: a retrospective cohort study*' sind außerdem auch bereits FD Daten von AR-ONJ Patienten, welche exakt nach der Methodik dieser Arbeit erhoben wurden, publiziert [61].

5.1 Diskussion der Gesamtergebnisse [4.1]

Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, wurde die ROI als 2D-Bild aus dem 3D-Datensatz des DVT exportiert, um anschließend die FD mit dem Tool *Fraclac* in *ImageJ* zu berechnen. Der FD-Wert beschreibt dadurch mit einem numerischen Wert die Komplexität eines 2D-Ausschnittes [ROI] aus dem Spongiosaknochen der Patienten.

Bereits vorangegangene Untersuchungen zeigten, dass unterschiedliche FD-Werte für die Kieferknochenstruktur in Röntgenaufnahmen für gesunde Patienten [mit physiologischen Knochen] und Patienten mit Vorerkrankungen, welche die Knochenstruktur pathologisch veränderten, messbar sind [9]. Die Gesamtoberfläche ["Komplexität"] der Spongiosa verringert sich bei Patienten mit AR-ONJ aufgrund der typischen Knochenveränderungen [32, 31]. Aufgrund der direkten Korrelation zwischen dem radiologischen CT/DVT Befund und dem klinischen Zustand des Knochens [11], verändert sich auch die Darstellung im Röntgenbild. Deswegen sollte bei Betrachtung des Messverfahrens [Box-counting Methode] der FD-Wert der AR-ONJ-Patienten in der Studiengruppe_[OK|UK] einen kleineren Wert annehmen als der FD-Wert der Patienten in der Kontrollgruppe_[OK|UK]. Die Ursache hierfür liegt in der Anpassung des FD-Wertes bei Verkleinerung der Oberfläche bzw. der Detailgröße des gemessenen Objektes [8].

Die Messergebnisse dieser Studie [4.1] können die vermuteten Zusammenhänge bestätigen, denn die FD des Spongiosaknochens der Studiengruppe_[OK+UK] hat sich statistisch hoch signifikant vom Knochen der Kontrollgruppe_[OK+UK] unterschieden. Die mittlere FD der Studiengruppe_[OK+UK] ergab hierbei einen 3.496% kleineren Wert als die FD der Kontrollgruppe_[OK+UK] [4.1]. In Abb. 4.1 ist im Boxplot-Diagramm zudem die deutliche, graphische Unterscheidung der mittleren FD-Werte der Studiengruppe_[OK+UK] und der Kontrollgruppe_[OK+UK] zu erkennen. Diese Studie erfasste, im Vergleich zur bisher einzigen direkt vergleichbaren Studie [46], eine deutlich größere Stichprobe (Studiengruppe: 77 Patienten, Kontrollgruppe: 78 Patienten). Die Geschlechterverteilung war in beiden Gruppen ebenfalls ausgeglichen. Bezüglich dieser Parameter kann die Studie, speziell im Vergleich zu bisherigen Publikationen zu dieser Thematik [9], als durchaus repräsentativ angesehen werden. Das mittlere Alter unterschied sich jedoch zwischen Studien- und Kontrollgruppe um knapp 20 Jahre. Die Ursache für den Altersunterschied liegt darin begründet, dass die AR-ONJ gehäuft bei älteren, bereits stark vorerkrankten Patienten auftritt. Zudem erfolgte die Inklusion in die Kontrollgruppe nur für Patienten ohne Vorerkrankungen, die den Knochenstoffwechsel betreffen. Die rechtfertigende Indikation zur Anfertigung eines DVT stellte bei den Patienten der Kontrollgruppe in den meisten Fällen eine präoperative Implantatplanung dar. Weitere Indikationen waren retinierte Zähne, dentogene Entzündungen oder Kieferhöhlenerkrankungen. Unter diesen Voraussetzungen ergab sich für die Kontrollgruppe ein jüngeres Patientenkollektiv.

Steigendes Alter kann zu Veränderungen [welche auch in Röntgenaufnahmen nachvollziehbar sind] in der Knochenstruktur führen [62]. Da in Abb. 4.9 zu erkennen ist, dass das Alter in der Studiengruppe_[OK+UK] eine statistisch relevante, positive Korrelation

auf die FD hat, wird der Einfluss des Alters auf die FD der Spongiosa in Abschnitt 5.3 nochmals ausführlich diskutiert.

Aufgrund der Tatsache, dass sich die Knochenstruktur und die Knochenmineraldichte [BMD] des grundsätzlich eher spongiösen Oberkiefers vom kompakterem Unterkiefer unterscheidet [63], wurden die FD-Messwerte zusätzlich für beide Kiefer separat betrachtet. Sowohl für den Oberkiefer als auch für den Unterkiefer unterschieden sich die Studiengruppen ebenfalls hochsignifikant von den Kontrollgruppen. Die mittleren FD-Werte waren in beiden Kiefer in den Studiengruppen niedriger: Die Studiengruppe_[OK] nahm einen 4,62% kleineren Wert als die Kontrollgruppe_[OK] und die Studiengruppe_[UK] einen 3,205% kleineren Wert als die Kontrollgruppe_[UK] an. Die Unterscheidung scheint klinisch relevant zu sein, da sich in Abb. 4.6 die Boxen der Studiengruppen jeweils nicht mit den Boxen der Kontrollgruppen überlappen. Außerdem ist zu erkennen, dass die Boxgröße und der Whiskerabstand in den Kontrollgruppen deutlich kleiner ist als in den Studiengruppen. Die größere Streuung in den Studiengruppen könnte sich mit der variablen röntgenologischen Darstellung des Kieferspongiosa bei AR-ONJ [53] im Vergleich zur physiologischen, homogenen Spongiosa erklären lassen. Die minimal größere FD der Kontrollgruppe_[OK] im Vergleich zur Kontrollgruppe_[UK] könnte mit der feineren Spongiosastruktur des OK [63] korrelieren. In den Studiengruppen stellt sich der Zusammenhang jedoch entgegengesetzt dar, da der Wert des UK größer ist als der des OK. Da beide Unterscheidungen nicht statistisch signifikant waren, sollten zur Klärung der Frage, ob sich für OK und UK unterschiedliche mittlere FD durch die Box-counting Methode ergeben, weitere Messungen in einer größeren Gesamtstichprobe erfolgen. Hier sollte zunächst geklärt werden, ob sich der *spongiöse* OK und der *kompakte* UK beim gesunden Patienten in einer FD-Analyse in DVT-Aufnahmen voneinander unterscheiden.

Die Kontroll- und Studiengruppe_[OK+UK] zeigten in dieser Studie dementsprechend weitgehend analoge Ergebnisse wie die Kontroll- und Studiengruppen, die die Kiefer separat erfassten [s. Abb. 4.1 u. Abb. 4.6]. Der einzige Unterschied zwischen den Haupt- und Untergruppen lag in der Verteilung der Messwerte. Für die Kontroll- und Studiengruppe_[OK+UK] lag jeweils statistisch keine Normalverteilung vor [s. Abb. 4.2]. In den Histogrammen [Abb. 4.2] sind in beiden Gruppen jeweils 2 Peaks in den Häufigkeitsverteilungen zu erkennen. Im Gegensatz dazu sind die Kontroll- und Studiengruppe_[OK] und die Kontroll- und Studiengruppe_[UK] normalverteilt [s. Abb. 4.5]. Es ist hier davon auszugehen, dass sich bei Erhöhung der Gesamtstichprobe auch in der Kontroll- und Studiengruppe_[OK+UK] durch Angleichung der beiden Peaks eine Normalverteilung einstellen würde. Dennoch sollte in weiteren Messungen überprüft werden, ob sich eine Normalverteilung bei größerer Stichprobe ergibt oder ob sich statistisch signifikante Unterschiede der FD für die jeweiligen Kiefer [OK|UK] aufzeigen lassen.

Die Studie von *Torres et al* [46] stellte interessanterweise einen entgegengesetzten Zusammenhang wie diese Studie für die FD des Kieferknochens fest. Hier ergaben die Messungen der FD bei den AR-ONJ-Patienten einen größeren Wert als bei den gesunden Kontrollpatienten. Allerdings war der Unterschied zwischen den FD-Werten sehr klein und nur

in einer aus vier ROI's statistisch signifikant. Die Gesamtfallzahl war in dieser Untersuchung ebenfalls deutlich kleiner: Die Studiengruppe bestand aus lediglich 9 Patienten und die Kontrollgruppe aus 27 Patienten. Die ROI, in der ein signifikanter Unterschied gemessen werden konnte, lag in anatomisch identischer Region wie die ROI im UK in dieser Studie [46]. Aufgrund der bereits diskutierten, theoretischen Eigenschaften der FD und der Box-counting Methode sollte für die Spongiosa bei einer AR-ONJ jedoch ein kleinerer FD-Wert zu erwarten sein. Die Ergebnisse dieser Studie stehen somit mehr im Einklang mit der mathematischen Theorie der FD als die Messungen von *Torres et al* [46].

Verschiedene weitere Veröffentlichungen, welche ebenfalls die FD von Kieferknochen von Patienten mit einer Vorerkrankung oder einer bestimmten Medikation [oder einem generellen Zustand, der den Knochenstoffwechsel ebenfalls negativ beeinflusst] im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe untersucht haben, können jedoch die Ergebnisse und die Feststellungen dieser Studie stützen. So konnte unter anderem gezeigt werden, dass die FD des UK-Kieferknochens bei Patienten mit intravenöser Kortikoidtherapie signifikant kleiner war als die FD einer gesunden Kontrollgruppe [64]. Eine andere Studie, die Knochenveränderungen im Zusammenhang mit Schwangerschaftsassoziierter Osteoporose [65] untersucht hat, stellte bei weiblichen Patienten während der Stillzeit eine kleinere FD des Kieferknochens als bei nulliparen Frauen fest [66]. Außerdem konnten Untersuchungen der FD des interdentalen Spongiosaknochens bei Patienten mit Parodontitis zeigen, dass die FD des interdentalen Spongiosaknochens bei Patienten mit Parodontitis kleiner war als bei der gesunden Kontrollgruppe [67]. Eine spätere Studie von *Belgin et al* mit ähnlichem Studiendesign bestätigte diesen Zusammenhang zusätzlich [68]. Aus den Ergebnissen dieser Studie und den bereits vorher veröffentlichten Daten [68, 64, 66, 67], lässt sich folgern, dass bei einer pathologischen oder medikamentös-induzierten Hemmung des Knochenstoffwechsels die Knochenveränderungen der Spongiosa mithilfe einer FD-Analyse detektierbar sein könnten.

Es ist jedoch noch anzumerken, dass die FD in diesen Studien [68, 64, 66, 67] in 2D-Aufnahmen [PSA u. intraorale Tubusaufnahmen] und nicht in 3D-Aufnahmen [DVT] gemessen worden ist. Die FD-Werte können hier, aufgrund von Projektionseffekten bei 2D-Aufnahmen, zwar theoretisch als zusätzliches, diagnostisches Tool dienen, aber keine direkte Aussage über die klinische Spongiosastruktur des Patienten treffen. Im Gegensatz dazu könnten die Ergebnisse dieser Studie [FD-Messung in 3D-Aufnahmen] aufgrund der direkten Korrelation zwischen der Abbildung des Knochens im DVT und des *in vivo* Knochens [11] auch beweisen, dass die FD eine direkte Aussage über die Knochenspongiosa bzw. über pathologische Veränderungen der Spongiosa geben kann. Der Autor empfiehlt deshalb grundlegend zu unterscheiden, ob die FD-Messung einer Struktur in einem 2D-Röntgenbild oder in einem 3D-Röntgenbild angefertigt wurde. Denn die Aussagekraft der FD im 3D-Bild unterscheidet sich wesentlich von der FD im 2D-Bild. Im Review von [9] wurde zwar gezeigt, dass ein Großteil der bisherigen FD-Messungen in 2D-Röntgenbildern angefertigt worden ist. Eine generelle Unterscheidung der Aussagekraft der FD-Werte, je nachdem ob es sich um eine 2D- oder in 3D-Aufnahme handelt, wurde bisher jedoch noch nicht getroffen.

Außerdem ist es wichtig zu erwähnen, dass die ROI sowohl im Unterkiefer als auch im Oberkiefer streng und ausschließlich nach den vorher festgelegten, anatomischen Kriterien [3.2] ausgewählt wurden. Im Unterkiefer wurde sich hierbei an der ROI der Studie von *Torres et al* [46] orientiert, da diese Studie bereits statistisch signifikante Ergebnisse lieferte. Im Oberkiefer wurde die ROI [3.2] aufgrund des großen Spongiosa-Angebotes [ohne direkten, dentalen Bezug] in diesem Teil der Maxilla ausgewählt. Die Auswahl der ROI berücksichtigte folglich nicht, ob der Knochen lediglich die typischen Veränderung durch Antiresorptiva-Therapie [53, 52] erfahren hatte oder, ob der Knochen bereits nekrotisch war.

Nach Abschluss aller initialen FD-Messungen in der Studiengruppe wurde zusätzlich untersucht, ob sich die FD-Werte in den ROI's unterschieden, je nachdem ob der Knochen bereits nekrotisch war oder nicht. War in der postoperativen PSA-Aufnahme [Aufnahmezeitpunkt zeitlich nach dem vermessenen Diagnose-DVT] der Knochen in der ROI durch Sequestrotomie entfernt worden, ist davon ausgegangen worden, dass eine Nekrose in der ROI vorlag. War dies nicht der Fall, konnte man annehmen, dass der Knochen in der ROI nicht nekrotisch verändert war. Um jedoch definitiv zu beurteilen, ob ein Knochenabschnitt nekrotisch verändert ist, müsste man den Knochen in zukünftigen Studien intraoperativ bewerten. Dies war in dieser retrospektiven Studie nicht möglich. Dennoch zeigt sich in den Abb. 4.16 und Abb. 4.17 graphisch ein Unterschied der FD-Werte zwischen Patienten mit Nekrose und Patienten ohne Nekrose in der ROI. Diese Feststellung würde zu der bereits beschriebenen, mathematischen Theorie zur FD passen: Je stärker der Knochen pathologisch [z.B.: bei zusätzlichen, sekundären nekrotischen Prozessen] destruiert ist, desto geringer wird die Oberflächenkomplexität der Spongiosa und desto geringer wird dann die FD.

Aufgrund der geringen Fallzahl [$n=13$] der Gruppe mit Nekrose konnte jedoch keine statistische Signifikanz für diese Feststellung zwischen den beiden Gruppen erreicht werden. Dazu passend belegten die Untersuchungen von [46], dass sich die FD von bereits nekrotischen Knochen von physiologischen Knochen unterscheidet [ROI-5 im nekrotischen Knochenareal].

Die Unterscheidung zwischen Antiresorptiva-veränderter Spongiosa und nekrotischer Spongiosa ist jedoch grundlegend ergebnisrelevant. Denn die Pathophysiologie der AR-ONJ, speziell der Übergang zwischen den entzündungsfreien Veränderungen des Knochens bis hin zur Nekrose, ist in der Literatur noch nicht eindeutig geklärt [69]. Da Antiresorptiva neben dem Knochenstoffwechsel sowohl die Angiogenese und Vaskularisierung, als auch die Immunzellen im Knochen, negativ beeinflussen [28, 27], sind verschiedenste Theorien zur Entstehung der Knochennekrose publiziert, davon ist jedoch keine definitiv belegt. Speziell unter dem Aspekt der ungeklärten Pathophysiologie sollten weiterführende Messungen angestrebt werden, um zu untersuchen, ob sich bereits nekrotisierter Knochen von den nicht-entzündlichen Knochenveränderungen in höherer Fallzahl statistisch unterscheidet. Im Falle einer definitiven Unterscheidung dieser beiden Zustände des Knochens durch die FD könnte die FD-Messung in 3D-Röntgenaufnahmen unter anderem bei der präoperativen Diagnostik einer AR-ONJ unterstützen.

5.2 Diskussion des Einflusses der Co-Faktoren auf die Fraktale Dimension [4.2-4.6]

5.2.1 Einfluss des Geschlechtes auf die Fraktale Dimension [4.2]

In Abb. 4.7 ist zu erkennen, dass das Geschlecht der Patienten in der Studiengruppe_[OK+UK] einen statistischen, signifikanten Einfluss auf die FD hat. Es ergab sich für die männlichen Patienten eine 2.524 % größere FD wie für die weiblichen Patienten. Die Untersuchungen von *Alman et al* ergaben für FD-Untersuchung in PSA-Aufnahmen einen ähnlichen Einfluss des Geschlechtes auf die FD [70]. Bei den Autoren in [71] lag ein solcher Zusammenhang für den spongiösen Knochen in PSA-Aufnahmen jedoch nicht vor. Die Kontrollgruppe dieser Studie zeigte ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen Geschlecht und FD auf.

Nach den mathematischen Grundlagen der FD könnten die Ergebnisse aus der Studiengruppe [Abb. 4.7] Sinn ergeben, da sich bei weiblichen Patienten der Knochen durch die postmenopausale Osteoporose nachgewiesenermaßen pathologisch verändert [72]. Die osteoporotischen Prozesse im Knochen könnten analog zu anderen, pathologischen Veränderungen der Spongiosa [AR-ONJ] zu einer kleineren FD des Knochens führen. Es liegen in der Literatur bereits Studien vor, in denen Röntgenaufnahmen des Kieferknochens von Frauen, welche an postmenopausaler Osteoporose erkrankt waren, auf ihre FD hin untersucht wurden [73, 74]. In diesen Studien zeigten die FD-Messungen keine signifikanten Unterschiede zwischen Studien- und Kontrollgruppen. Allerdings ist zu beachten, dass in diesen Studien [73, 74] die Kontrollgruppen ebenfalls aus postmenopausalen Frauen [jedoch ohne Osteoporose] bestanden. Hier kann somit keine Aussage über den generellen Einfluss des Geschlechtes auf die FD in Kieferknochen getroffen werden. Zur besseren Beurteilung der Ergebnisse dieser Studie und den in der Literatur bekannten Erkenntnissen sollten weitere Studien durchgeführt werden, welche speziell auf den Einfluss des Geschlechts auf die FD in den Kieferknochen eingehen.

5.2.2 Einfluss der Malignomerkrankung auf die Fraktale Dimension [4.3]

Die Patienten der Studiengruppe_[OK+UK] wurden in Abschnitt 4.3 je nach Vorerkrankung in Untergruppen aufgeteilt und ausgewertet. Die Boxplots in der Abb. 4.8 zeigen, dass die FD in der Mammakarzinom-Gruppe am niedrigsten ist und sich signifikant von Prostatakarzinom-Gruppe unterscheidet. Dieses Ergebnis könnte sich direkt mit dem Einfluss des Geschlechts auf die FD [5.2.1] in Verbindung bringen lassen, da alle Patienten der Mammakarzinom-Gruppe weiblich und alle Patienten der Prostatakarzinom-Gruppe männlich sind. Dazu würde außerdem passen, dass die mittlere FD der Plasmazytom-Gruppe zwischen den anderen beiden Gruppen liegt und sich weder von der Prostatakarzinom-Gruppe noch von der Mammakarzinom-Gruppe signifikant unterscheidet. Denn in der Plasmazytom-Gruppe befinden sich sowohl männliche als auch weibliche Patienten. Diese Ergebnisse könnten sich aus diesen Gründen ebenfalls mit den Ergebnissen der Autoren in [70] in Zusammenhang bringen lassen. Der genaue Einfluss des Geschlechtes muss allerdings, wie in 5.2.1 bereits diskutiert, noch in weiteren Studien genauer unter-

sucht werden.

Ob auch die Malignomerkrankung direkten Einfluss auf die FD haben könnte, lässt sich aus den Ergebnissen in Abschnitt 4.3 nicht ableiten. Es ist jedoch belegt, dass die Medikation mit Bisphosphonaten den zellulären Stoffwechsel von Knochen-, Immun-, Bindegewebe-, sowie Endothelzellen negativ beeinflusst [28] und die Ätiologie der AR-ONJ somit primär mit der Medikationsart und Medikationsdosis [Medikationsdauer] und nicht mit der Art des Malignoms zusammenhängt. Deshalb erscheint es unwahrscheinlich, dass die Malignomerkrankung der Patienten direkt mit der FD des Knochens korreliert. Die einzige, direkt vergleichbare Studie von *Torres et al* [46] unterschied in der Auswertung der FD-Daten nicht zwischen den unterschiedlichen Malignomvorerkrankungen, weshalb ein Vergleich dieser Ergebnisse hier nicht interpretierbar ist. Da die genaue Ätiopathogenese der AR-ONJ noch nicht endgültig geklärt ist [69], sollte auch in zukünftigen Studien beobachtet werden, ob die unterschiedlichen Malignomvorerkrankungen zu einer unterschiedlichen FD führen. Denn eine niedrigere FD lässt sich mit einer stärkeren pathologischen Veränderung der Knochenstruktur in Verbindung bringen und könnte dadurch eventuell weiteren Aufschluss über die Prävalenz einer AR-ONJ bei den jeweiligen Vorerkrankungen geben.

Man darf hierbei nicht außer Acht lassen, dass auch eine Vielzahl anderer patientenspezifischer Faktoren Einfluss auf die Entstehung einer Nekrose haben können. Eine Aussage der FD in Zusammenhang mit der Malignomerkrankung ist deshalb nur mit Vorsicht zu treffen.

5.2.3 Einfluss des Alters auf die Fraktale Dimension [4.4]

Die Ergebnisse aus Abschnitt 4.4 zeigen, dass das Alter der Patienten in der Gesamt-Studiengruppe [Abb. 4.9] positiv mit der Größe des FD-Wertes korrelierte. Bei separater Betrachtung der einzelnen Kiefer konnte eine vergleichbare Korrelation nur in der Studiengruppe_[UK] nachgewiesen werden. In der Studiengruppe_[OK] ist lediglich eine Tendenz zu erkennen. In den im Mittel ca. 20 Jahre jüngeren Kontrollgruppen [Abb. 4.9 - 4.11] hatte das Alter keinen positiven oder negativen Einfluss auf die Größe der FD. Die Autoren in [75] stellten in ihren Untersuchungen an weiblichen Oberschenkelhalsknochen interessanterweise einen entgegengesetzten Zusammenhang für die FD bei steigendem Alter fest. In ihrer Studie wurde jedoch nur ein sehr kleines Patientenkollektiv, bestehend aus einer Gruppe jüngerer (n=5) und älterer Frauen (n=5) untersucht. In den meisten anderen Studien zur FD in Knochengewebe wurde der Zusammenhang zwischen Alter und FD-Wert nicht genauer eruiert [9]. Es liegt jedoch eine definitive, wissenschaftliche Evidenz vor, welche zeigt, dass die Aktivität der Osteoblasten und Osteoklasten mit steigendem Alter abnimmt [76]. Das daraus resultierende, fehlende *bone-remodeling* kann dann vor allem beim weiblichen Geschlecht zu osteoporotisch veränderten Knochenstrukturen führen [74, 72]. Diese Strukturen würden sich nach der Theorie der Box-counting Methode, wie bereits in 5.2.1 erläutert, eher durch einen verkleinerten FD-Wert auszeichnen. Dem festgestellten, entgegengesetzten Zusammenhang in den Studiengruppen sollte hier womöglich keine zu große Gewichtung zugeschrieben werden, da andere Einflussfaktoren

[*Medikationsdauer, Medikationsart, Schwere der AR-ONJ*] einen Alterseffekt überlagern könnten. Dazu würde passen, dass in den Kontrollgruppen der FD-Wert nicht signifikant vom Alter der Patienten beeinflusst wurde. Eine Erhöhung der Fallzahl und vor allem eine geschlechterspezifische Betrachtung in weiteren Folgeuntersuchungen könnte hier genaueren Aufschluss über die Veränderung der Knochenstruktur mit steigendem Alter geben. Womöglich könnte die FD-Messung in dieser Form aber auch nicht sensitiv genug für die Detektion geringer, altersspezifischer Veränderungen der Spongiosa sein.

5.2.4 Einfluss der Region of Interest auf die Fraktale Dimension [4.5]

Aus den Ergebnissen in Abschnitt 4.5 lässt sich folgern, dass die Größe der ROI bzw. die Anzahl der Pixel in der ROI einen signifikanten Einfluss auf die Größe des FD-Wertes nimmt. Sowohl in den Studiengruppen als auch in den Kontrollgruppen lag jeweils eine starke, positive Korrelation zwischen dem FD-Wert und der Anzahl der Pixel vor [s. Abb. 4.12-14]. Der Zusammenhang stellte sich bei der gemeinsamen Betrachtung von OK und UK in den Studien- und Kontrollgruppen_[OK+UK] ähnlich dar und gilt auch bei separater Betrachtung der einzelnen Kiefer.

Dieser Zusammenhang lässt sich dadurch erklären, dass sich bei höherer Pixel-Anzahl auch die Anzahl der gezählten Bildpunkte [s. Gleichung 3.3: '*count*'] erhöht. Es sind also mehr Messdaten zur FD Annäherung vorhanden. Gleichzeitig steigt bei größerer ROI natürlich auch die Gesamtanzahl '*grid cells*' [s. Gleichung 3.3] pro Messung. Das könnte dann zu einem konstanteren Messergebnis bei der FD-Annäherung führen. Die Autoren in [77] bestätigen diese gerade ausgeführten Folgerungen mit den Ergebnissen ihrer Studie. Eine weitere frühere Untersuchung von *Pauwels et al* zeigte außerdem, dass die FD-Messergebnisse bei kleineren Voxel-Größen in CBCT-Aufnahmen konstanter werden [78]. Denn auch hier gilt: je kleiner das Voxel-Gitter, desto mehr Bildpunkte sind im Messbild vorhanden und desto konstanter und genauer kann die FD angenähert werden. In dieser Studie wurden deshalb auch alle DVT-Aufnahmen in der kleinstmöglichen Voxelgröße von 0.080 mm exportiert und vermessen.

Das Einzelergebnis aus der Studiengruppe_[OK] [Abb.4.14] untermauert den Zusammenhang zusätzlich. Denn hier war die positive Korrelation zwischen ROI und FD am deutlichsten ausgeprägt. Gleichzeitig war hier die mittlere ROI-Größe von allen Gruppen mit Abstand am kleinsten. Daraus könnte gefolgert werden, dass der Anstieg der FD mit steigender Pixel-Anzahl zunächst stark ausgeprägt ist. Ab einer bestimmten ROI-Größe scheint der Einfluss auf die FD dann jedoch abzunehmen. Das stützt die Folgerung aus [77], dass eine bestimmte Bildgröße nötig ist, um eine stabile, reproduzierbare FD-Messung mit der Box-counting Methode zu gewährleisten.

Es wäre deshalb sinnvoll, in Folgestudien eine Mindestgröße der ROI festzulegen und die Varianz der ROI im Studiendesign stark einzugrenzen. Optimalerweise empfiehlt es sich, alle Messungen mit der exakt gleichen ROI-Größe zu vermessen, falls dies bei den anatomischen Gegebenheiten möglich ist.

5.2.5 Einfluss der Medikationsdauer auf die Fraktale Dimension [4.6]

Die Dauer der Antiresorptiva-Medikation der Patienten in der Studiengruppe konnte als bekannt vorausgesetzt werden. In der statistischen Auswertung konnte in diesem Patientenkollektiv jedoch kein Zusammenhang zwischen der Medikationsdauer und der FD festgestellt werden.

Grundsätzlich erhöht sich das Risiko für das Auftreten einer Nekrose mit andauernder Medikationsdauer [3] ähnlich wie bei einer Erhöhung der Dosis des Medikamentes. Das Einschlusskriterium von einer Mindestmedikationsdauer von 12 Monaten könnte die statistische Auswertung jedoch verzerrt haben. Denn bei einer geringen Anzahl von Medikationsgaben wäre theoretisch eine geringere Veränderung des Knochens und somit eine höhere FD zu erwarten.

Zusätzlich nimmt allerdings eine Vielzahl von anderen Co-Faktoren Einfluss auf die Größe des FD-Wertes. Der Einfluss der Medikationsdauer auf die FD könnte somit überlagert worden sein. Einige Faktoren wie Alter, Geschlecht und Malignomvorerkrankung wurden in dieser Studie bereits ausführlich diskutiert [s. 5.2.1-5.2.4]. Ob weitere Faktoren wie die generelle Mundgesundheit des Patienten oder bestimmte allgemeinmedizinischen Vorerkrankungen/Zustände, welche die Wundheilung der Schleimhaut oder die Vaskularisierung des Knochens einschränken [Diabetes, Nikotinabusus], die FD bei AR-ONJ ebenfalls beeinflussen, sollte in weiterführenden Untersuchungen geprüft werden.

5.3 Ausblick und Möglichkeiten

Der systematische Review von *Kato et al* zeigte bereits, dass die FD-Messung in zahnärztlichen Röntgenaufnahmen eine breite Anwendung gefunden hat [9]. Verschiedene Arbeitsgruppen nutzten die FD-Messung unter anderem erfolgreich als digitales Nachbearbeitungstool zur Beurteilung von knöchernen Strukturen des Kiefers bei Parodontitis [64, 67] und zur Beurteilung der Ossifikation von Implantaten [60]. Die Ergebnisse dieser Studie geben zusätzlich Evidenz, dass die FD einer ausgewählten ROI im Röntgenbild Aufschluss über die Struktur des Knochens geben kann.

Maßgeblich für den Erfolg einer kurativen Therapie von AR-ONJ ist die Prävention und Früherkennung [79, 80]. Allerdings ist Diagnose einer AR-ONJ, speziell im frühen Stadium 0 und 1, oft anspruchsvoll. Es können theoretisch eine periapikale Entzündung, eine Parodontitis/Gingivitis oder eine alveoläre Ostitis differential-diagnostisch in Frage kommen. Für einen Zahnarzt mit geringer klinischer und radiologischer Erfahrung kann sich deshalb die Früherkennung einer AR-ONJ teilweise schwierig gestalten [6]. Zudem zeigte eine Studie von *Escobedo et al* [81], dass bei niedergelassenen Zahnärzten das theoretische, medizinische Wissen über die AR-ONJ mit der Dauer des Berufslebens abnehmen kann. Daraus könnte man folgern, dass eine Erleichterung der Diagnose und Früherkennung von AR-ONJ von klinischer Bedeutung ist. Zu einer weiteren Erleichterung der Befundung könnte die Einführung von zusätzlichen Befundungsparametern, die in der digitalen Bildnachbearbeitung erfasst werden können, darstellen.

Denn mit den hier eruierten Ergebnissen konnte eindeutig gezeigt werden, dass der nicht-nekrotische Knochen [sowie der nekrotische Knochen] in der untersuchten ROI bei AR-ONJ eine im Mittel andere FD aufweist als der Knochen eines gesunden Patienten [Dieser Zusammenhang ist bisher nur für das eingeschlossene Patientenkollektiv dieser Studie (s. 3.1.1) und für 3D-Aufnahmen des Gerätes *3D Accuitomo 80, J Morita Corp, Kyoto, Japan* anzunehmen]. Durch die FD lässt sich eine pathologische Veränderung des Knochens durch eine definierte, reelle Zahl beschreiben. Diese Zahl ist ein patientenspezifisches, quantitatives Bildmerkmal, mit der sich eine statistische Aussage über die Gewebeeigenschaft und somit zum Teil auch über den Krankheitsverlauf treffen lässt. Der FD-Wert könnte somit theoretisch in der Zukunft als zusätzlicher objektiver Parameter im Röntgenbefund fungieren, welcher dem Befunder Rückschluss auf eine mögliche AR-ONJ geben könnte.

Da mit dem angewendeten Messverfahren der FD-Messung medizinische Bilddaten extrahiert, graphisch analysiert und statistisch zugeordnet wurden, kann es dem Forschungsgebiet der *Radiomics* zugeordnet werden [82, 83]. So wurde zum Beispiel in einer Radiomics-Studie von *Barucci et al* aus dem Jahr 2018 ebenfalls die Box-counting Methode genutzt, um medizinische Bilddaten von Tumorbefunden zu analysieren [84]. Auch hier wurde versucht, ein pathologisch verändertes Gewebe durch eine reelle Zahl zu charakterisieren, um die subjektive Befundung hinsichtlich Komplexität und Prognose des Tumors zu unterstützen. Es empfiehlt sich in weiterführenden Studien zu untersuchen, ob sich die FD-Messung [speziell im Bereich der AR-ONJ] als Radiomic Parameter etablieren lässt. Denn wie die Veröffentlichungen von *Lambin et al* [82] und *Leite et al* [85] zeigen, werden Radiomics und das damit verbundene *machine learning* [ML] bei der Befundung von Röntgenbildern eine wichtige Rolle spielen. Für die Fragestellung dieser Studie bedeutet dies, dass in der Zukunft verschiedene objektive Bildparameter [welche in der digitalen Bildnachbearbeitung erfasst werden können], wie zum Beispiel die FD, standardisiert für DVT-Aufnahmen erhoben werden könnten. Durch Künstliche Intelligenz [KI] Prozesse wie dem ML könnten diese Parameter dem Befunder die Diagnose-Stellung erleichtern. Der belegte Einfluss von Co-Faktoren wie Geschlecht und Alter auf die FD [4.2 u. 4.4] in Kieferknochen sollte im Blick auf ML Prozessen bei digitalen Röntgenaufnahmen auch außerhalb des Gebietes der AR-ONJ weiter erforscht werden. Es wäre vorstellbar, dass Knochenstrukturen in Röntgenaufnahmen in absehbarer Zukunft anhand von Parametern wie der FD, hinsichtlich Alter, Geschlecht oder Vorerkrankung klassifiziert werden könnten.

Ein weiterer, zusätzlich interessanter Aspekt ist, dass bereits mehrere Arbeitsgruppen Kritik an der bis heute bestehenden Einteilung einer AR-ONJ [s. 2.4.2] der AAOMS äußerten [6]. So konnten zum Beispiel die Autoren in [5] zeigen, dass mit der bisherigen Einstufung der Erkrankung bei einem Viertel ihrer untersuchten Patienten keine AR-ONJ Diagnose gestellt werden konnte. Ebenso schlugen *Schoidt et al* [86] vor, die Einteilung der AAOMS [2] zu modifizieren. Hierbei könnten objektive Befundungsparameter [FD] in Röntgenaufnahmen speziell bei der Definition von frühen Krankheitsstadien unterstützen.

Zusätzlich empfehlen sich weiterführende Studien zur Prüfung, ob die FD mit anderen Parametern wie der Bone Mineral Density [BMD] oder der Hounsfield Unit [HU] korrelieren. Denn auch diese Parameter lassen sich objektiv direkt aus Bilddaten ermitteln. Sie geben jedoch im Gegensatz zur FD nur Aufschluss über die physikalische Dichte des Knochens im Röntgenbild und nicht über dessen Struktur.

5.4 Fehleranalyse

Diese Studie beinhaltet verschiedene, methodische Defizite die Auswirkungen auf die Endergebnisse gehabt haben könnten.

Zunächst ist es nicht gelungen, das mittlere Alter der Kontrollgruppen dem mittleren Alter der Studiengruppen optimal anzupassen. Die Studiengruppe_[OK+UK] war hierbei im Mittel 18,9 Jahre älter als die Kontrollgruppe_[UK+OK]. Bei den Studien- und Kontrollgruppen für die einzelnen Kiefer war die Altersverteilung ähnlich. Da das Alter, wie in Abschnitt 5.2.3 beschrieben, teilweise einen signifikanten Einfluss auf die FD hatte, könnte der Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen die Ergebnisse beeinflusst haben. Auch wenn der Einfluss des Alters nur eine geringe Auswirkung auf die FD zeigte, sollte in folgenden Studien darauf geachtet werden, mit gender- und altersspezifischen Kontroll- und Studiengruppen zu arbeiten.

Des Weiteren stellte sich in der Auswertung der Messungen heraus, dass auch die ROI-Größe einen signifikanten Einfluss auf den FD-Wert hat [s. Abs. 5.2.4]. Speziell die Ergebnisse der Studiengruppe_[OK] lassen darauf schließen, dass kleiner werdende ROI-Größen einen deutlichen, negativen Einfluss auf die Stabilität/Größe des FD-Wertes haben können. Es empfiehlt sich deshalb in Folgemessungen die ROI-Range stärker einzuschränken und eine Mindestgröße für die ROI-Größe im Studiendesign festzulegen. Damit könnte der Einfluss der ROI auf die FD deutlich verringert werden. Eine einzige, einheitliche ROI-Größe festzulegen würde definitiv Sinn machen. Aufgrund der verschiedenen anatomischen Voraussetzungen der unterschiedlichen Patienten ist diese Maßnahme in der Praxis jedoch schwierig umzusetzen.

Bei der Auswahl des Messverfahrens wurde in dieser Studie die Box-counting Methode gewählt, da die Mehrzahl der bisher bestehenden Veröffentlichungen ebenfalls dieses Verfahren verwendeten [9]. In der exakten Bildverarbeitung gibt es in verschiedenen Veröffentlichungen jedoch abweichende Herangehensweisen. In dieser Studie wurde die ausgewählte ROI lediglich in die binäre Form überführt und anschließend vermessen. Die Autoren der direkt vergleichbaren Studie [46] wählten die gleiche Herangehensweise. Es sind allerdings auch mehrere Studien bekannt, welche das ausgewählte ROI-Bild zunächst mithilfe eines Gauß-Filters vorbearbeiteten und anschließend in die binäre Form überführten [87].

In dieser Studie wurde das ROI-Bild nicht gefiltert, damit keine Informationen des Originalbildes verloren gehen. In welcher Weise die Bearbeitung nach *White et al* die FD

beeinflusst, sollte durch einen direkten Vergleich der beiden Methoden beantwortet werden.

Die fehlende Interobserver-Reproduzierbarkeit beziehungsweise die Tatsache, dass nur eine einzelne Messperson [RB] in der Studie existent war, schränkt die Aussagekraft dieser Studie zusätzlich ein. In Folgestudien sollte überprüft werden, ob auch bei mehreren, unabhängigen Messpersonen vergleichbare Ergebnisse ermittelt werden können.

Prinzipiell könnte das Messverfahren dieser Studie im Hinblick auf das Forschungsgebiet der *Radiomics* in der Zukunft auch als automatisierte Messung eines DVT-Viewers funktionieren. Ein derartiges Verfahren würde iatrogene Fehlerquellen bei der Messung durch den Befunder verhindern und den Parameter weiter objektivieren.

Literaturverzeichnis

- [1] Robert E. Marx. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 61(9):1115–1117, April 2003.
- [2] Salvatore L. Ruggiero, Thomas B. Dodson, John Fantasia, Reginald Goodday, Tara Aghaloo, Bhoomi Mehrotra, and Felice O’Ryan. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(10):1938 – 1956, 2014.
- [3] Hoefert S Otto S Pautke C Ristow O Voss P Grotz KA Schiegnitz E, Al-Nawas B. S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen [2017], AWMF Registernummer: 007-091. <https://www.awmf.org/leitlinien.html>, 2018.
- [4] Silvio Diego Bianchi, Matteo Scoletta, Francesca Bozzalla Cassione, Giuseppe Migliaretti, and Marco Mozzati. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 104(2):249–258, August 2007.
- [5] Stefano Fedele, Giorgio Bedogni, Matteo Scoletta, Gianfranco Favia, Giuseppe Collella, Alessandro Agrillo, Giordana Bettini, Olga Di Fede, Giacomo Oteri, Vittorio Fusco, Mario Gabriele, Livia Ottolenghi, Stefano Valsecchi, Stephen Porter, Polly Pok-Lam Fung, Giorgia Saia, Giuseppina Campisi, and Alberto Bedogni. Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 53(1):13–17, January 2015.
- [6] Sven Otto, Christoph Pautke, Tim Van den Wyngaert, Daniela Niepel, and Morten Schiødt. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treatment Reviews*, 69:177–187, September 2018.
- [7] O. Ristow; T. Rükschloß; J. Hoffmann; C. Freudlsperger. Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen-Von der seltenen Nebenwirkung zur ersten Erkrankung. *Zahnärztliche Mitteilungen*, Mit freundlicher Genehmigung der Autoren, 2018.
- [8] John D. Corbit and David J. Garbary. Fractal dimension as a quantitative measure of complexity in plant development. *Proceedings: Biological Sciences*, 262(1363):1–6, April 1995.

- [9] Camila N. A. O. Kato, Sâmila G. Barra, Núbia P. K. Tavares, Tânia M. P. Amaral, Cláudia B. Brasileiro, Ricardo A. Mesquita, and Lucas G. Abreu. Use of fractal analysis in dental images: a systematic review. *Dentomaxillofacial Radiology*, 49(2):20180457, April 2020.
- [10] R Schulze. *Lehrbuch Zahnärztliches Röntgen: Grundlagen, Technik, Anwendung - Hintergrundinformationen*. Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 1.Auflage 2019.
- [11] Alberto Bedogni, Stella Blandamura, Zerina Lokmic, Carla Palumbo, Mirko Ragazzo, Francesca Ferrari, Alberto Tregnaghi, Francesco Pietrogrande, Olindo Procopio, Giorgia Saia, Marzia Ferretti, Giorgio Bedogni, Luigi Chiarini, Giuseppe Ferronato, Vito Ninfo, Lucio Lo Russo, Lorenzo Lo Muzio, and Pier Francesco Nocini. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 105(3):358–364, March 2008.
- [12] Friedrich Anton Pasler. *Taschenatlas der zahnärztlichen Radiologie*. Georg Thieme Verlag, 2003.
- [13] Rudolf Boeddinghaus and Andy Whyte. Current concepts in maxillofacial imaging. *European Journal of Radiology*, 66(3):396 – 418, 2008. Head - Neck Cancer.
- [14] H. Busch. Digitale Projektionsradiographie Technische Grundlagen, Abbildungseigenschaften und Anwendungsmöglichkeiten. *Der Radiologe*, August 1999.
- [15] Y. V. Paatero. Method and apparatus for x-ray photographing curved surfaces, especially for medical purposes. *US-patent No 2684446*, 1954.
- [16] G. N. Hounsfield. Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. *The British journal of radiology*, 46:1016–22, Dec 1973.
- [17] W. A. Kalender, W. Seissler, E. Klotz, and P. Vock. Spiral volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation. *Radiology*, 176:181–3, Jul 1990.
- [18] David Harris, Daniel Buser, Karl Dula, Kerstin Grondahl, David Haris, Reinhilde Jacobs, Ulf Lekholm, Richard Nakielny, Daniel van Steenberghe, and Paul van der Stelt. E.A.O. guidelines fo the use of diagnostic imaging in implant dentistry. A consensus workshop organized by the European Association for Osseointegration in Trinity College Dublin. *Clinical oral implants research*, 13:566–70, Oct 2002.
- [19] P. Mozzo, C. Procacci, A. Tacconi, P. T. Martini, and I. A. Andreis. A new volumetric CT machine for dental imaging based on the cone-beam technique: preliminary results. *European radiology*, 8:1558–64, 1998.
- [20] Y. Arai, E. Tammsialo, K. Iwai, K. Hashimoto, and K. Shinoda. Development of a compact computed tomographic apparatus for dental use. *Dento maxillo facial radiology*, 28:245–8, Jul 1999.

- [21] L. Hein H. Lüllmann, K. Mohr. *Pharmakologie und Toxikologie*. Thieme, Stuttgart, ISBN 978-3-13-368516-0, 2006.
- [22] Preisinger E. RANK/RANK-Ligand/OPG: Ein neuer Therapieansatz in der Osteoporosebehandlung. *Journal für Mineralstoffwechsel*. 14, Nr. 4, 2007.
- [23] Wei-Xiang Qi, Li-Na Tang, Ai-Na He, Yang Yao, and Zan Shen. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *International journal of clinical oncology*, 19:403–10, Apr 2014.
- [24] Matthew R. Allen and David B. Burr. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 67:61–70, May 2009.
- [25] A. M. Pabst, T. Ziebart, M. Ackermann, M. A. Konerding, and C. Walter. Bisphosphonates' antiangiogenic potency in the development of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: influence on microvessel sprouting in an in vivo 3D Matrigel assay. *Clinical oral investigations*, 18:1015–22, Apr 2014.
- [26] Andreas Max Pabst, Maximilian Krüger, Thomas Ziebart, Collin Jacobs, Keyvan Sagheb, and Christian Walter. The influence of geranylgeraniol on human oral keratinocytes after bisphosphonate treatment: An in vitro study. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 43:688–95, Jun 2015.
- [27] Nadine Hagelauer, Andreas Max Pabst, Thomas Ziebart, Holger Ulbrich, and Christian Walter. In vitro effects of bisphosphonates on chemotaxis, phagocytosis, and oxidative burst of neutrophil granulocytes. *Clinical Oral Investigations*, 19(1):139–148, January 2015.
- [28] C. Walter, M. O. Klein, A. Pabst, B. Al-Nawas, H. Duschner, and T. Ziebart. Influence of bisphosphonates on endothelial cells, fibroblasts, and osteogenic cells. *Clinical Oral Investigations*, 14(1):35–41, February 2010.
- [29] Shinichiro Kuroshima, Muneteru Sasaki, Hiroshi Murata, and Takashi Sawase. Medication-related osteonecrosis of the jaw-like lesions in rodents: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Gerodontology*, 36:313–324, Dec 2019.
- [30] Al-Nawas B. Grötz KA, Piesold JU. Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen. *AWMF online*, 2012.
- [31] Frank Wilde, Marcus Heufelder, Kai Lorenz, Susanne Liese, Jan Liese, Jens Helmrich, Alexander Schramm, Alexander Hemprich, Edgar Hirsch, and Karsten Winter. Prevalence of cone beam computed tomography imaging findings according to the clinical stage of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 114(6):804–811, April 2012.

- [32] Kevin Arce, Leon A. Assael, Jane L. Weissman, and Michael R. Markiewicz. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(5):75–84, April 2009.
- [33] Akrivoula Soundia, Danny Hadaya, Sanjay M. Mallya, Tara L. Aghaloo, and Sotirios Tetradis. Radiographic predictors of bone exposure in patients with stage 0 medication-related osteonecrosis of the jaws. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 126:537–544, Dec 2018.
- [34] Reinhart Behr. *Fraktale, Formen aus Mathematik und Natur*. Klett-Schulbuchverlag, 1. Auflage, Stuttgart, 1993.
- [35] Benoît B. Mandelbrot. *Die fraktale Geometrie der Natur*. Birkhäuser, ISBN 3-7643-2646-8, 1987.
- [36] Heinz-Otto Peitgen. *Chaos, Iteration Sensitivität Mandelbrot-Menge Ein Arbeitsbuch (Chaos und Fraktale) (German Edition)*. Springer; Auflage: 1 (30. Mai 1995), ISBN-10: 3540557849, 1995.
- [37] Benno Klotzek. *Euklidische und nichteuklidische Elementargeometrien*. 1. Auflage. Harri Deutsch, 2001.
- [38] H. C. Grunert; H. Grauert. *Lineare Algebra und Analytische Geometrie*. Oldenburg, 1999.
- [39] Egbert Brieskorn. *Felix Hausdorff zum Gedächtnis*. Vieweg Verlag, 1996.
- [40] Kai Elbers. Fraktale Analyse von Mammographien. Master’s thesis, Cologne University of Applied Sciences, 2008.
- [41] Benoit Mandelbrot. How long is the coast of Britain? statistical self-similarity and fractional dimension. *Science*, 156(3775):636–638, 1967.
- [42] Gabriella Captur, Audrey L. Karperien, Chunming Li, Filip Zemrak, Catalina Tobon-Gomez, Xuexin Gao, David A. Bluemke, Perry M. Elliott, Steffen E. Petersen, and James C. Moon. Fractal frontiers in cardiovascular magnetic resonance: towards clinical implementation. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, 17:80, Sep 2015.
- [43] Jing Z. Liu, Lu D. Zhang, and Guang H. Yue. Fractal dimension in human cerebellum measured by magnetic resonance imaging. *Biophysical journal*, 85:4041–6, Dec 2003.
- [44] V. Swarnakar, R. S. Acharya, A. Le Blanc, H. Evans, Chen Lin, E. Hausman, and L. Schakelford. Fractal analysis of bone images. In *Proceedings of the Workshop on Mathematical Methods in Biomedical Image Analysis*, pages 74–82, 21-2.
- [45] K. J. Falconer. Fractal geometry : mathematical foundations and applications, pp. 38-42. *Chichester ; New York : Wiley*, 1990.

- [46] S. R. Torres, C. S. K. Chen, B. G. Leroux, P. P. Lee, L. G. Hollender, and M. M. Schubert. Fractal dimension evaluation of cone beam computed tomography in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. *Dento maxillo facial radiology*, 40(22065799):501–505, December 2011.
- [47] Fleiss J.L. Shrout, P.E. Intraclass correlations: Uses in assessing rater reliability. *Psychological Bulletin*, 86(2), 420–428, 1979.
- [48] Terry K. Koo and Mae Y. Li. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *Journal of Chiropractic Medicine*, 15(2):155–163, June 2016.
- [49] Catalina Moreno-Rabié, Hugo Gaêta-Araujo, Christiano Oliveira-Santos, Constantinus Politis, and Reinhilde Jacobs. Early imaging signs of the use of antiresorptive medication and MRONJ: a systematic review. *Clinical Oral Investigations*, 24(9):2973–2989, September 2020.
- [50] Peer W. Kämmerer, Daniel Thiem, Christoph Eisenbeiß, Michael Dau, Ralf K. W. Schulze, Bilal Al-Nawas, and Florian G. Draenert. Surgical evaluation of panoramic radiography and cone beam computed tomography for therapy planning of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 121(4):419–424, April 2016.
- [51] S. Bisdas, N. Chambron Pinho, A. Smolarz, R. Sader, T. J. Vogl, and M. G. Mack. Biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients. *Clinical Radiology*, 63(1):71–77, January 2008.
- [52] S. Chiandussi, M. Biasotto, F. Dore, F. Cavalli, M. A. Cova, and R. Di Lenarda. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofacial Radiology*, 35(4):236–243, April 2020.
- [53] P. M. Phal, R. W. T. Myall, L. A. Assael, and J. L. Weissman. Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Am. J. Neuroradiol.*, 28(6):1139, June 2007.
- [54] Rangaraj M. Rangayyan and Thanh M. Nguyen. Fractal analysis of contours of breast masses in mammograms. *Journal of Digital Imaging*, 20(3):223–237, September 2007.
- [55] R. M. Rangayyan, F. Oloumi, and T. M. Nguyen. Fractal analysis of contours of breast masses in mammograms via the power spectra of their signatures. In *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology*, pages 6737–6740, 2010.
- [56] Sharmila Majumdar, John Lin, Thomas Link, Jacob Millard, Peter Augat, Xiaolong Ouyang, David Newitt, Robert Gould, Manish Kothari, and Harry Genant. Fractal analysis of radiographs: Assessment of trabecular bone structure and prediction of elastic modulus and strength. *Med. Phys.*, 26(7):1330–1340, April 1999.

- [57] Gianluigi Taverna, Piergiuseppe Colombo, Fabio Grizzi, Barbara Franceschini, Giorgia Ceva-Grimaldi, Mauro Seveso, Guido Giusti, Alessandro Piccinelli, and Pierpaolo Graziotti. Fractal analysis of two-dimensional vascularity in primary prostate cancer and surrounding non-tumoral parenchyma. *Pathology - Research and Practice*, 205(7):438–444, July 2009.
- [58] Melike Gulec, Melek Tassoker, Sevgi Ozcan, and Kaan Orhan. Evaluation of the mandibular trabecular bone in patients with bruxism using fractal analysis. *Oral Radiology*, January 2020.
- [59] Luiz Felipe Palma, Ricardo Yudi Tateno, Cíntia Maria Remondes, Marcelo Marcucci, and Arthur Rodriguez Gonzalez Cortes. Impact of radiotherapy on mandibular bone: A retrospective study of digital panoramic radiographs. *Imaging Sci Dent*, 50(1):31–36, March 2020.
- [60] Hatice Cansu Kış and Ayşegül Güteryüz Gürbulak. Evaluation of the peri-implant bone trabecular microstructure changes in short implants with fractal analysis. *International Journal of Implant Dentistry*, 6(1):13, April 2020.
- [61] R. Bachtler, C. Walter, and R. Schulze. Fractal dimension in CBCT-images as predictor for MRONJ: a retrospective cohort study. *Clinical Oral Investigations*, 2020.
- [62] G. Jonasson, V. Sundh, M. Hakeberg, A. Hassani-Nejad, L. Lissner, and M. Ahlqwist. Mandibular bone changes in 24 years and skeletal fracture prediction. *Clinical Oral Investigations*, 17(2):565–572, March 2013.
- [63] H. Devlin, K. Horner, and D. Ledgerton. A comparison of maxillary and mandibular bone mineral densities. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 79(3):323–327, April 2020.
- [64] Ceren Aktuna Belgin and Gozde Serindere. Fractal and radiomorphometric analysis of mandibular bone changes in patients undergoing intravenous corticosteroid therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, May 2020.
- [65] U. Heim, M. Clauss, N. Bürki, T. Lutz, and T. Ilchmann. Schwangerschaftsassozierte Osteoporose. *Der Orthopäde*, 39(11):1051–1056, November 2010.
- [66] Aykağan Coşgunarslan, Emin Murat Canger, Damla Soydan Çabuk, and Hatice Cansu Kış. The evaluation of the mandibular bone structure changes related to lactation with fractal analysis. *Oral Radiology*, July 2019.
- [67] Elif Sener, Serhat Cinarçik, and B. Guniz Baksi. Use of fractal analysis for the discrimination of trabecular changes between individuals with healthy gingiva or moderate periodontitis. *Journal of Periodontology*, 86(12):1364–1369, May 2015.
- [68] Ceren Aktuna Belgin and Gozde Serindere. Evaluation of trabecular bone changes in patients with periodontitis using fractal analysis: A periapical radiography study. *J Periodontol*, n/a(n/a), May 2019.

- [69] M. Andreas Pabst, Maximilian Krüger, Sebastian Blatt, Thomas Ziebart, Roman Rahimi-Nedjat, Elisabeth Goetze, and Christian Walter. Angiogenesis in the Development of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: An Overview, 2017.
- [70] A. C. Alman, L. R. Johnson, D. C. Calverley, G. K. Grunwald, D. C. Lezotte, and J. E. Hokanson. Diagnostic capabilities of fractal dimension and mandibular cortical width to identify men and women with decreased bone mineral density. *Osteoporosis International*, 23(5):1631–1636, May 2012.
- [71] Rafael Sindeaux, Paulo Tadeu de Souza Figueiredo, Nilce Santos de Melo, Ana Tereza Bittencourt Guimarães, Leonardo Lazarte, Fernando Borges Pereira, Ana Patrícia de Paula, and André Ferreira Leite. Fractal dimension and mandibular cortical width in normal and osteoporotic men and women. *Maturitas*, 77(2):142–148, February 2014.
- [72] Robert Marcus. Post-menopausal osteoporosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 16(3):309–327, June 2002.
- [73] Raghdah A. Mostafa, Eman A. Arnout, and Mona M. Abo El-Fotouh. Feasibility of cone beam computed tomography radiomorphometric analysis and fractal dimension in assessment of postmenopausal osteoporosis in correlation with dual x-ray absorptiometry. *Dento maxillo facial radiology*, 45(27418348):20160212–20160212, 2016.
- [74] Guilherme M. Tosoni, Alan G. Lurie, Ann E. Cowan, and Joseph A. Burleson. Pixel intensity and fractal analyses: detecting osteoporosis in perimenopausal and postmenopausal women by using digital panoramic images. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*, 102(2):235–241, May 2006.
- [75] Petar Milovanovic, Marija Djuric, and Zlatko Rakocevic. Age-dependence of power spectral density and fractal dimension of bone mineralized matrix in atomic force microscope topography images: potential correlates of bone tissue age and bone fragility in female femoral neck trabeculae. *J. Anat.*, 221(5):427–433, June 2012.
- [76] Mustafa Becerikli, Henriette Jaurich, Jessica Schira, Matthias Schulte, Carmen Döbele, Christoph Wallner, Stephanie Abraham, Johannes M. Wagner, Mehran Dadras, Ulrich Kneser, Marcus Lehnhardt, and Björn Behr. Age-dependent alterations in osteoblast and osteoclast activity in human cancellous bone. *Journal of cellular and molecular medicine*, 21(28444839):2773–2781, November 2017.
- [77] P. Khobragade, Jiahua Fan, Franco Rupcich, Dominic J. Crotty, and Taly Gilat Schmidt. Application of fractal dimension for quantifying noise texture in computed tomography images. *Med. Phys.*, 45(8):3563–3573, April 2018.
- [78] R. Pauwels, T. Faruangsang, T. Charoenkarn, N. Ngonphloy, and S. Panmekiate. Effect of exposure parameters and voxel size on bone structure analysis in CBCT. *Dento maxillo facial radiology*, 44:20150078, 2015.

- [79] Christian Walter, Bilal Al-Nawas, Knut A. Grötz, Christian Thomas, Joachim W. Thüroff, Viktoria Zinser, Heinold Gamm, Joachim Beck, and Wilfried Wagner. Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. *European urology*, 54:1066–72, Nov 2008.
- [80] M. A. Dimopoulos, E. Kastritis, C. Bamia, I. Melakopoulos, D. Gika, M. Roussou, M. Migkou, E. Eleftherakis-Papaiakovou, D. Christoulas, E. Terpos, and A. Bami-as. Reduction of osteonecrosis of the jaw (onj) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 20:117–20, Jan 2009.
- [81] M. Escobedo, L. García-Consuegra, S. Junquera, S. Olay, G. Ascani, and L. Junquera. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A survey of knowledge, attitudes, and practices among dentists in the principality of Asturias (Spain). *Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery*, 119:395–400, Nov 2018.
- [82] Philippe Lambin, Emmanuel Rios-Velazquez, Ralph Leijenaar, Sara Carvalho, Ruud G. P. M. van Stiphout, Patrick Granton, Catharina M. L. Zegers, Robert Gillies, Ronald Boellard, André Dekker, and Hugo J. W. L. Aerts. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *European Journal of Cancer*, 48(4):441–446, March 2012.
- [83] Robert J. Gillies, Paul E. Kinahan, and Hedvig Hricak. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*, 278(2):563–577, July 2020.
- [84] A. Barucci, D. Farnesi, F. Ratto, S. Pelli, R. Pini, R. Carpi, M. Esposito, M. Olmastroni, C. Romei, A. Taliani, and M. Materassi. Fractal-Radiomics as Complexity Analysis of CT and MRI Cancer Images. In *2018 IEEE Workshop on Complexity in Engineering (COMPENG)*, pages 1–5, 10-1.
- [85] André Ferreira Leite, Karla de Faria Vasconcelos, Holger Willems, and Reinhilde Jacobs. Radiomics and Machine Learning in Oral Healthcare. *Proteomics. Clinical applications*, 14:e1900040, May 2020.
- [86] Morten Schiodt, Jesper Reibel, Peter Oturai, and Thomas Kofod. Comparison of nonexposed and exposed bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: a retrospective analysis from the Copenhagen cohort and a proposal for an updated classification system. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 117(2):204–213, February 2014.
- [87] S. C. White and D. J. Rudolph. Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 88:628–35, Nov 1999.

Lebenslauf des Autors:

Persönliche Daten

VORNAME / NACHNAME Robin Bachtler
ADRESSE Mollstraße 15, 68165 Mannheim
GEBURTSDATUM 18.05.1994
GEBURTSORT Worms
GESCHLECHT männlich

Berufserfahrung

**HIWI IM CRC HAUTKLINIK
DER UM MAINZ** 01/2017 - 10/2018

**ASSISTENZZAHNARZT DR.
HILFENHAUS&KOLLEGEN** 09/2019 - Heute

Schul- und Berufsausbildung

ZEITRAUM 2004-2013
ERWORBENE QUALIFIKATION Allgemeine Hochschulreife, Abschlussnote: 1,6
SCHULE Leininger Gymnasium Grünstadt, Rheinland-Pfalz

ZEITRAUM 2009-2010
ERWORBENE QUALIFIKATION Austauschjahr 10. Klasse
SCHULE Howe Sound Secondary School Squamish [Canada BC]

ZEITRAUM 2014 - 2019
ERWORBENE QUALIFIKATION Staatsexamen Zahnmedizin, Abschlussnote: sehr gut
UNIVERSITÄT Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

ZAHNÄRZTLICHE APPROBATION 20.08.2019

PROMOTION Promotionsvorhaben in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Plastische Operationen der UM Mainz
2018 - Heute

ZUSÄTZLICHE INFORMATIONEN Fremdsprachen English (fließend)
1.Vorsitzender der FS Zahnmedizin Mainz e.V. 2018-2019