

DIAGNOSTICA RADIOLOGICA E DENSITOMETRICA

Giuseppe Guglielmi, Filomena Urbano

Dipartimento di Diagnostica per Immagini IRCCS Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza" San Giovanni Rotondo (FG)

Indirizzo per corrispondenza: Prof Giuseppe Guglielmi
Dipartimento di Diagnostica per Immagini IRCCS Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza"
Viale Cappuccini, 1 - 71013 San Giovanni Rotondo (FG)
tel: +39 0882 410686; fax: +39 0882 453861; e-mail: guglielmi_g@hotmail.com

RADIOLOGIA TRADIZIONALE

Lo studio delle sindromi osteopeniche riveste particolare importanza dal momento che le malattie metaboliche dell'osso possono essere particolarmente invalidanti. Compito della radiologia è quello di porre diagnosi più precocemente possibile, affinché possano essere instaurati per tempo gli opportuni provvedimenti per la terapia e la profilassi delle complicanze.

La diagnostica per immagini deve quindi assolvere i seguenti scopi:

- diagnosticare la presenza di osteoporosi, porre cioè una diagnosi di natura;
- cercare di quantificare la massa ossea presente attraverso metodi semiquantitativi (come avviene nello studio radiografico tradizionale) e/o quantitativi (come la densitometria ossea). Nello studio radiografico tradizionale dell'osteoporosi l'attenzione deve essere rivolta non tanto alla valutazione della densità dell'osso (in quanto tale criterio risulta essere molto soggettivo e fortemente influenzato dalle modalità tecniche di esecuzione dell'esame o dalla qualità dell'immagine) (1,3), ma soprattutto allo studio morfologico dell'osso con l'analisi distinta del compartimento corticale (studio dello spessore dell'endostio, valutazione dell'omogeneità dell'osso compatto al fine di riconoscerne l'eventuale aumento delle strie intracorticali) e del compartimento spongioso (analisi dettagliata della distribuzione dei fasci trabecolari, della loro architettura, densità e spessore) (4,6).

In questo tipo di valutazione bisogna sempre ricordare che l'osteodistruzione o la ridotta sintesi ossea è maggiore dove vi è un turnover più elevato, cioè a livello spongioso (7,8).

I segni radiografici indicativi di una condizione osteopenica sono sostanzialmente rappresentati da:

- aumento della radiotrasparenza dell'osso per riduzione dello spessore delle trabecole;
- riduzione dello spessore della corticale.

Si può affermare che il compito della radiologia tradizionale è sia quello di rilevare le caratteristiche del riassorbimento osseo (cioè valutarne il turnover) sia quello di cercare di quantificare attraverso metodi semiquantitativi la perdita di osso (9).

Lo studio radiografico deve essere rivolto come primo approccio alle sedi bersaglio dello scheletro appendicolare (mano, anca) ed assile (colonna vertebrale).

Lo studio radiologico della mano è una tappa fondamentale nella

valutazione del grado e del tipo di osteoporosi, anche perché le sue caratteristiche anatomiche permettono uno studio ad elevato dettaglio attraverso sistemi ad elevata risoluzione (ad es. le pellicole industriali) (link) (Fig.1). Vengono studiati i metacarpi (di solito II, III e IV) ed eventualmente le falangi basali corrispondenti. I compartimenti spongioso e corticale vengono analizzati separatamente (11,12).

La maggiore radiotrasparenza delle ossa metacarpali, indice di coinvolgimento spongioso, risulta evidente solo nelle fasi avanzate della malattia. Ben valutabile è invece il coinvolgimento corticale, che a seconda del grado di turnover dell'osteoporosi, può interessare varie sedi: subendostale, intracorticale e subperiostale (13).

Una buona valutazione semiquantitativa per lo studio della mano è rappresentata dall'indice cortico-midollare che si basa sulla misurazione dello spessore della corticale a livello del II metacarpo (14,15).

Il segmento osseo più studiato, a livello dell'anca, è il femore prossimale.

La rilevazione delle modalità del progressivo riassorbimento dei sistemi trabecolari, tensivi e compressivi a livello dell'epifisi prossimale del femore consente una valutazione grossolana della gravità dell'osteoporosi attraverso l'indice di Singh (16,19). Di norma sono riconoscibili 5 sistemi o fasci trabecolari: gruppi compressivi princi-

Figura 1. Ingrandimento radiologico diretto delle falangi della mano ottenuto mediante pellicola industriale ad elevata risoluzione spaziale. Si noti la possibilità di analizzare il comparto periostale, intracorticale ed endostale.

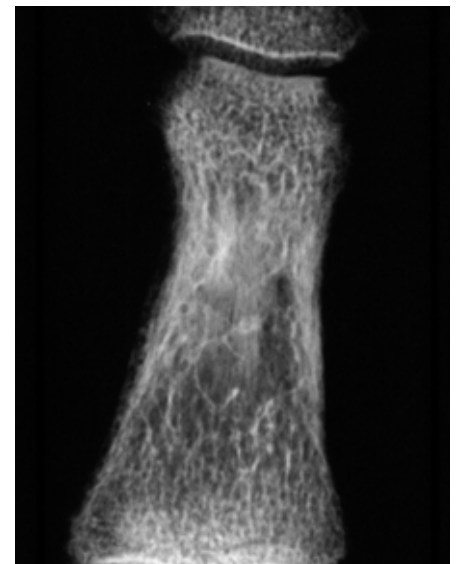


Figura 2. Diffusa condizione osteopenica con forte rarefazione dei fasci trabecolari compressivi e tensivi a livello del collo femorale.



pale e secondario, gruppi tensivi principale e secondario, gruppo del grande trocantere (Fig.2).

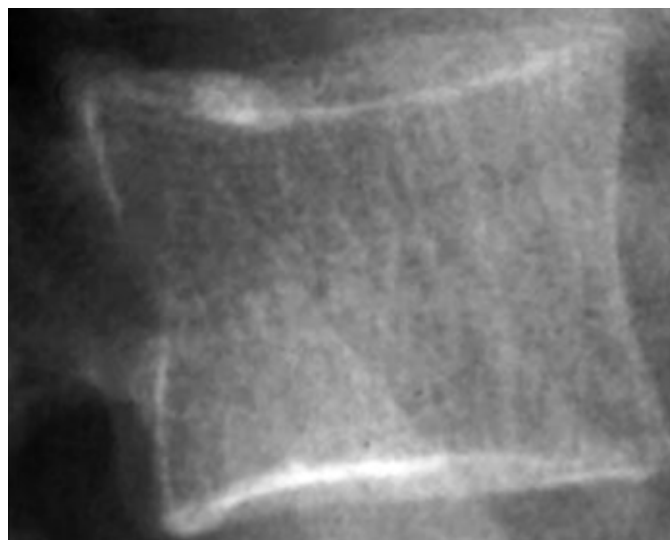
La progressiva scomparsa di questi gruppi viene graduata da VI a I.

I gradi VI,V,IV vengono considerati come normali; i gradi III,II,I indicano la presenza di una osteopenia progressivamente più grave, con aumento del rischio di frattura a livello del collo del femore (20).

Nello studio radiologico tradizionale del rachide è fondamentale far riferimento ai criteri morfologici oltre alla semplice valutazione della densità ossea. La progressiva riduzione dello spessore e del numero delle trabecole a dis-

posizione orizzontale porta, inizialmente, ad una maggiore evidenza delle limitanti vertebrali ("rim sign") e, successivamente, al risalto delle trabecole a disposizione verticale, da cui deriva un aspetto di tipo striato delle vertebre (Fig.3); successivamente, si avrà la pro-

Figura 3. Analisi di dettaglio del corpo vertebrale che dimostra la maggiore evidenza del disegno trabecolare a disposizione verticale, che conferisce il tipico aspetto striato.



gressiva scomparsa del disegno spongioso con conseguente quadro di vertebra a "scatola vuota" o "empty box" degli autori anglosassoni. L'indebolimento delle strutture vertebrali conduce, in questa fase, a modifiche delle limitanti vertebrali (che assumono una forma

concava) (Fig.4) e/o alla penetrazione di sostanza discale nel corpo vertebrale (ernie di Schmorl).

Un metodo estremamente soggettivo e condizionato dalla qualità del radiogramma è il metodo di Saville, tale metodo offre un'attendibile stadiazione dell'osteopenia quando non vi sono alterazioni

Figura 4. Frattura vertebrale "a cuneo" del soma di L1; frattura biconcava del soma di L2.



della morfologia vertebrale. Il metodo di Saville viene applicato alle vertebre lombari; indici da I a V segnalano la progressiva gravità della osteopenia (21,22).

Grado I: struttura normale.

Grado II: maggiore densità delle limitanti vertebrali.

Grado III: rinforzo delle trabecole vertebrali.

Grado IV: indebolimento delle trabecole, limitanti somatiche sottili, dismorfie del corpo vertebrale.

Grado V: assenza di disegno osseo, densità vertebrale pari a quella delle parti molli.

L'accertamento delle fratture vertebrali può essere definito anche con un'altra metodica: la morfometria vertebrale. La morfometria vertebrale, misurando le altezze dei corpi vertebrali, permette di definire in maniera oggettiva e riproducibile le fratture vertebrali. Tale metodica, diffusa nel Nord Europa e negli USA da molti anni, in Italia sta avendo una diffusione sempre più ampia.

La morfometria vertebrale si esegue misurando le tre altezze (anteriore, centrale e posteriore) del corpo vertebrale sui radiogrammi del rachide dorsale e lombare in proiezione laterale. Dapprima si misura l'altezza posteriore della vertebra in esame: tale altezza non deve essere inferiore a 4 mm (15%) rispetto alla media dell'altezza posteriore delle vertebre adiacenti superiore ed inferiore, ricordando che le altezze posteriori dei corpi vertebrali aumentano in senso cranio-caudale fino ad L3. Una volta stabilita la normalità dell'altezza posteriore della vertebra in esame, si procede alla misurazione delle altezze centrale e anteriore, che vanno confrontate con l'altezza posteriore stessa. Da tali misurazioni possono scaturire tre tipi di frattura vertebrale:

-a cuneo (riduzione di almeno 4 mm o del 15% dell'altezza anteriore rispetto all'altezza centrale e posteriore);

-mono-biconcava (riduzione di almeno 4mm o del 15% dell'altezza centrale rispetto all'altezza anteriore e posteriore);

-da compressione o collasso (tutte le altezze vertebrali sono ridotte di 4mm o del 15% rispetto alla media delle corrispondenti altezze delle vertebre adiacenti superiore ed inferiore) (23).

La morfometria può essere effettuata manualmente con un righello direttamente sui radiogrammi oppure in maniera computerizzata (24).

L'utilizzo della radiologia tradizionale nello studio delle sindromi osteopeniche presenta delle limitazioni soprattutto nelle fasi iniziali di tali patologie; infatti per poter apprezzare radiograficamente i segni di riduzione della densità ossea occorre che vi sia almeno una perdita della quantità di osso mineralizzato del 30-40%. I metodi di valutazione semiquantitativi, utilizzati nella radiologia tradizionale, hanno un'elevata variabilità intraoperatoria che ne limita l'utilizzo nella pratica clinica.

L'indagine morfometrica, invece, supera i limiti legati alla valutazione dell'operatore e permette, in maniera affidabile, di misurare le altezze dei corpi vertebrali e di riconoscere pertanto le fratture vertebrali.

Pertanto la radiologia tradizionale rappresenta ancora la metodica di prima istanza nello studio delle sindromi osteopeniche perché, unitamente alla TC, alla RM e alla scintigrafia ossea, fornisce informazioni indispensabili per il riconoscimento di natura (benigna o maligna) della frattura vertebrale.

DENSITOMETRIA OSSEA

Negli ultimi 25 anni si è assistito allo sviluppo di diverse tecniche densitometriche per la misurazione non invasiva della massa ossea (25).

Tali tecniche consentono grazie all'ausilio di software dedicati sia la misurazione del "total body", in grado di fornire un'analisi completa delle tre componenti della composizione corporea totale (massa scheletrica, massa adiposa, massa magra), sia la misurazione della sola densità minerale ossea dello scheletro assiale o appendicolare.

Le tecniche densitometriche più diffuse utilizzano l'attenuazione dei raggi X nell'attraversare il distretto scheletrico da esaminare. Le modalità di trasmissione di tali tecniche sono basate sull'assorbimento e l'interazione con il tessuto osseo dei fotoni incidenti.

La misura di attenuazione, ad eccezione della QCT (tomografia computerizzata quantitativa), non consente la determinazione del volume nel quale l'osso minerale è distribuito.

Infatti le tecniche proiettive, come la DXA (dual energy X-ray absorptiometry), si basano tutte sulla rappresentazione bidimensionale della struttura ossea esaminata; quindi le differenti regioni esaminate vengono rappresentate su un piano frontale con il risultato di ottenere una misura integrata che comprende osso spongioso, osso compatto ed eventuali formazioni calciche delle parti molli (26,29).

Le informazioni che derivano dalla densitometria ossea sono:

- misura del contenuto osseo minerale (Bone Mineral Content-BMC espresso in g/cm)
- misura della densità minerale ossea in un'area (Bone Mineral Density-BMD espresso in g/cm²);
- misura della densità minerale ossea in un dato volume (BMD espresso in mg/cm³).

La misurazione della BMD, ottenuta con la DXA, è significativamente correlata con la resistenza dell'osso e poiché questa è un fattore determinante nella predisposizione alle fratture, si può affermare che la BMD è anch'essa correlata con il rischio di fratture. Pertanto è fondamentale valutare il BMD, ma soprattutto è importante valutarne il suo picco massimo raggiunto alla maturità (influenzato dall'apporto di calcio con l'alimentazione, dall'attività fisica, dallo stato gonadico) e la velocità con cui esso decresce negli anni (30).

La densitometria ossea ha consentito di approfondire le conoscenze sulla complessa struttura ossea evidenziando la diversa risposta dell'osso trabecolare e dell'osso compatto agli stimoli biomeccanici,

ormonali e nutrizionali.

Sono tuttavia da considerare, oltre alla misurazione della massa ossea, altri fattori che contribuiscono alla resistenza scheletrica, come la microstruttura ed il grado di mineralizzazione tissutale (31).

Infatti pur essendo stabilito che la densità ossea costituisce uno dei fattori più importanti che contribuiscono alla resistenza meccanica ed alla rigidità dell'osso, altri fattori come le alterazioni della microstruttura trabecolare, lo spessore, lo spazio intertrabecolare e la distribuzione spaziale delle trabecole stesse giocano un ruolo importante nel determinare una maggiore o minore resistenza del tessuto osseo (32).

Per tale motivo la ricerca si è orientata verso lo sviluppo di nuove tecnologie non invasive, basate su fonti energetiche differenti rispetto alle radiazioni ionizzanti (utilizzate nella DXA, nella QCT e nella pQCT), come l'Ultrasonografia ossea quantitativa (QUS) e la Risonanza Magnetica quantitativa (QRM), in grado di fornire informazioni più dettagliate non solo sulla massa ossea ma anche sulla struttura e l'architettura delle trabecole ossee.

Densitometria a raggi X a doppia energia

Le tecniche densitometriche più diffuse utilizzano l'attenuazione dei raggi X nell'attraversare il distretto scheletrico da esaminare.

Le modalità di trasmissione, la SXA (Single X-ray Absorptiometry - Densitometria a raggi X a singola energia) e la DXA (Dual X-ray Absorptiometry - Densitometria a raggi X a doppia energia) sono basate sull'assorbimento e sull'interazione con il tessuto osseo dei fotoni incidenti emessi dalla sorgente radiogena.

La densitometria ossea a raggi X a doppia energia (DXA) è stata introdotta nel 1987 ed è costituita dalla sorgente radiogena, dal sistema che consente la separazione dei due livelli energetici e dall'apparecchio rivelatore digitale. La sorgente delle radiazioni X è posta sotto il lettino e si muove in maniera sincrona con un sistema di rilevatori posti al di sopra del paziente (33) (Fig 5).

Durante la scansione del paziente che avviene secondo un sistema di assi cartesiani, il computer ricostruisce, pixel per pixel, l'immagine della sezione in esame; l'operatore posiziona manualmente le regioni di interesse (ROI) e l'apparecchiatura fornisce automaticamente i dati relativi al BMC (contenuto osseo minerale) e alla BMD (densità ossea minerale) di ciascun distretto esaminato.

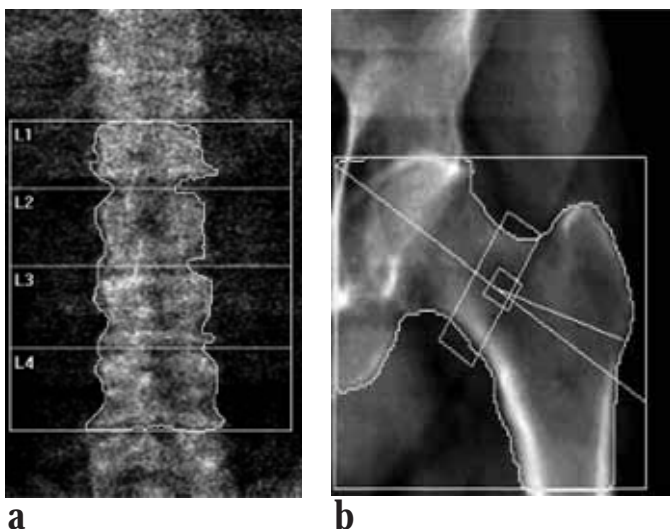
Figura 5. Rappresentazione schematica della fonte energetica di raggi X all'interno dell'apparecchiatura DXA e del sistema di rilevazione dei detettori.



Nella diagnostica dell'osteoporosi è bene eseguire sia la misurazione della BMD lombare che del collo femorale (lo studio di tale segmento scheletrico diventa obbligatorio dopo i 65 anni) (34) (Figg. 6a-6b).

Con gli scanner di seconda generazione è possibile effettuare la scansione del rachide lombare in proiezione laterale, in questo modo è possibile eliminare dall'analisi densitometrica le ossificazioni lega-

Figura 6. DXA del rachide lombare con analisi dei corpi vertebrali L1-L4 (a) e del collo femorale (b).



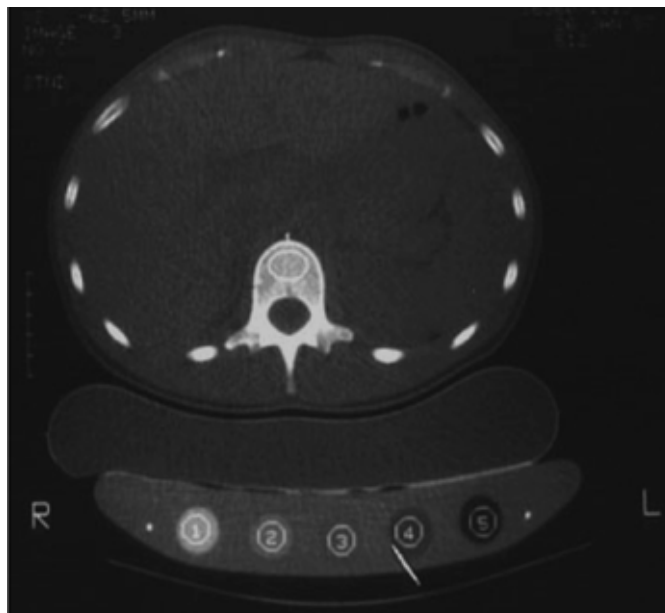
mentarie, le calcificazioni parietali aortiche (di frequente riscontro negli anziani), che aumentano in maniera artificiosa il valore della BMD; inoltre con la proiezione laterale è possibile escludere gli elementi posteriori del rachide lombare e studiare solo il corpo vertebrale limitatamente alla componente centrale che ha il più alto contenuto di osso trabecolare che sappiamo essere la parte metabolicamente più attiva.

I valori ottenuti dopo la scansione sono riportati automaticamente su una curva di riferimento normalizzata per età e sesso, necessaria per l'inquadramento diagnostico del paziente.

La Tomografia Computerizzata Quantitativa

La Tomografia Computerizzata Quantitativa (QCT, Quantitative Computed Tomography) è l'unica tecnica non invasiva che misura la reale densità di tessuto osseo in un determinato volume, in mg/cm^3 , senza la sovrapposizione di altri tessuti a differenza delle altre metodiche "proiettive" (come la Densitometria a raggi X, DXA) che misurano il contenuto osseo in una determinata area (35,36). La densità ossea può essere calcolata separatamente nella componente trabecolare, in quella corticale o in entrambe, in tutto lo scheletro (37). La QCT è eseguita generalmente a livello del rachide lombare e utilizza i comuni scanner in commercio purché dotati del software per la densitometria ossea e l'impiego di fantocci standard di riferimento, generalmente "simultanei" (posti cioè sotto il paziente con l'interposizione di una sacca di gel per ridurre gli artefatti derivanti dalla presenza di aria interposta) che contengono inserti a concentrazione nota di idrossiapatite di calcio (Fig.7) attraverso i quali viene calcolata la media delle densità vertebrali ottenute e confrontata con quella di una popolazione normale di riferimento (38). Attualmente esistono due tipi di QCT:

Figura 7. Scansione assiale di un metamerio lombare che comprende il fantoccio di riferimento ed il bolus bag posizionato sotto il dorso del paziente.



- SEQCT (Single Energy QCT) cioè a singola energia;
- DEQCT (Dual Energy QCT) cioè a doppia energia.

In realtà nella pratica clinica si utilizza solo la SEQCT, la DEQCT è utilizzata solo nella ricerca in quanto essa richiede dosi di esposizione maggiori, ha una minor precisione e non ha una sensibilità maggiore rispetto alla SEQCT (39).

La TC è una metodica di imaging che oltre alla densità ossea può fornire informazioni sulla struttura del segmento scheletrico esaminato. Infatti la TC ad alta risoluzione (HRTC) rende possibile l'analisi della connettività trabecolare, l'ispessimento delle trabecole e la loro disposizione spaziale (40).

La QCT, inoltre, permette anche una valutazione volumetrica, vQCT (volumetric QCT) e fornisce non più solo un'informazione di tipo bidimensionale e limitata ad una sola scansione (come la QCT standard), ma permette di ottenere informazioni di tipo tridimensionale di un'intera regione corporea (di solito rachide lombare e collo femorale) differenziandone la componente trabecolare, corticale e integrale (41).

La pQCT è la tomografia computerizzata quantitativa periferica. Analogamente allo studio TC del rachide lombare, l'esame di pQCT inizia con una scout view di centraggio, in cui viene individuato il punto di repere che è situato al 4% della distanza tra l'apofisi stiloide ulnare e l'olecrano, successivamente viene acquisita un'unica scansione assiale del radio distale ed in seguito un programma di elaborazione automatica permette di separare la componente trabecolare da quella compatta e di darne il corrispettivo valore in mg/cm^3 .

La relazione tra i parametri di pQCT nei soggetti normali e le variazioni osservate con il progredire dell'età è stata oggetto di diverse pubblicazioni, le quali hanno dimostrato una correlazione tra variazioni della massa ossea a livello periferico ed età del soggetto (42,43).

La pQCT ad elevata risoluzione spaziale (HR pQCT) permette la visualizzazione della microstruttura dell'osso trabecolare con un minimo errore di precisione. Inoltre, a differenza delle altre meto-

diche densitometriche "planari", la pQCT, che esprime una misura tridimensionale volumetrica, permette la valutazione di altri parametri di tipo biomeccanico relativi alla architettura del tessuto osseo. Infatti, con la pQCT è possibile valutare in vivo la superficie della componente spongiosa, il numero delle trabecole per singola sezione, il numero di "nodi" (incroci tra le trabecole) e di end point (inizio e fine delle trabecole) e la resistenza del tessuto osseo alla torsione.

L'ultrasonografia ossea quantitativa

L'ultrasonografia ossea quantitativa (QUS) è stata introdotta nella pratica clinica da circa 10 anni. L'interesse per questa metodica è legato ad alcune sue caratteristiche, infatti essa è una tecnica affidabile, poco costosa che non utilizza radiazioni ionizzanti; quindi è perfettamente in linea con le norme legislative sulla radioprotezione del paziente che suggeriscono di utilizzare, quando è possibile, tecniche alternative che raggiungano lo stesso obiettivo senza l'utilizzo di radiazioni ionizzanti (44-47).

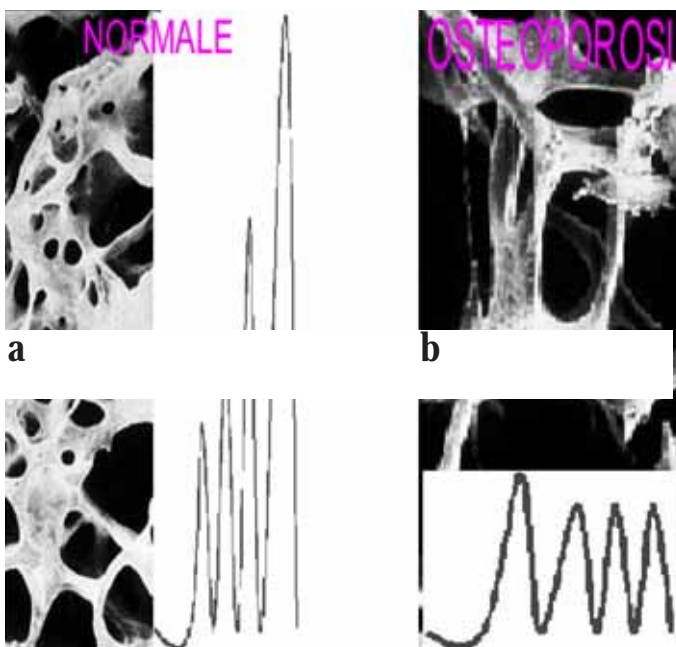
Le sedi che normalmente vengono analizzate sono siti periferici ed in particolare:

- le falangi della mano: misurata a livello metafisario distale, dove è presente sia osso trabecolare sia osso corticale, in quanto ha un elevato turnover e quindi è una sede molto sensibile alle modificazioni del metabolismo sia fisiologiche (crescita, invecchiamento) che patologiche (per esempio iperparatiroidismo) (48) (Figg. 8a-8b);
- il calcagno: la sua misurazione può essere effettuata sia immergendo il piede in acqua sia con tecniche "dry" (contatto diretto).

Il calcagno è quasi interamente costituito da osso trabecolare ed ha il vantaggio di avere delle superfici esterne piatte, omogenee e parallele, consone quindi alla geometria di propagazione del fascio ultrasonoro; la regione di interesse analizzata rappresenta solo una piccola parte del calcagno, in quanto le dimensioni del calcagno sono superiori a quelle del fascio ultrasonoro.

Nei numerosi studi clinici presenti in letteratura si dimostra che la

Figura 8. Traccia grafica ottenuta con l'ultrasonografia ossea quantitativa a livello delle falangi in osso normale (a) e in osso osteoporotico (b).



correlazione fra valori ultrasonografici e quelli densitometrici è positiva e statisticamente significativa, tuttavia non è sufficiente per poter risalire in maniera affidabile attraverso la QUS al valore di BMD (49,50).

Queste osservazioni dimostrano che la QUS non può sostituire la densitometria ossea, ma può integrarsi ad essa. Pertanto, l'algoritmo diagnostico da seguire comprende l'utilizzo di entrambe le metodiche in quanto una non esclude l'altra, bensì esse si integrano a vicenda, fornendo informazioni esclusive e complementari.

Negli ultimi tempi infine l'utilizzo della tecnica QUS si è rivolto anche a popolazioni diverse da quelle affette da osteoporosi: molti studi sono stati condotti su popolazioni pediatriche, sui neonati e sui pazienti dializzati per riconoscere il turnover metabolico e la compromissione del tessuto osseo (51).

Risonanza Magnetica Quantitativa

Il rischio di fratture osteopeniche è correttamente valutato sia con la QCT che con la DXA; però si è visto che se la densità ossea costituisce uno dei fattori più importanti per la resistenza meccanica, altrettanto importanti sono le variazioni della micro-architettura trabecolare, lo spazio intertrabecolare e la distribuzione spaziale delle trabecole. A tal proposito la QRM (Risonanza Magnetica Quantitativa) rappresenta una nuova tecnica non invasiva capace di valutare tutte le variazioni precedentemente descritte; inoltre essa è capace di evidenziare sottili rime di frattura (non ancora evidenziabili con altre metodiche, esse in RM appaiono come linee ipointense nelle immagini T1-pesate ed iperintense nelle immagini T2-pesate), di porre diagnosi differenziale tra fratture traumatiche e patologiche, tra collasso vertebrale maligno e benigno (52,53).

La valutazione del tessuto osseo compatto con la RM non è agevole; tuttavia essa può essere utilizzata per la caratterizzazione quantitativa della struttura ossea trabecolare, sfruttando la disomogeneità del campo magnetico causata dalle diverse proprietà magnetiche del tessuto osseo e di quello midollare (54,55).

Le sedi più studiate con la QRM sono il calcagno, le falangi e il radio distale. I progressi dell'imaging RM assieme alle tecniche di elaborazione delle immagini hanno potenziali applicazioni nello studio sia in vivo che in vitro dell'architettura trabecolare ossea e delle sue proprietà biomeccaniche nella valutazione dell'osteoporosi e nella predizione del rischio di frattura (56,57).

La non invasività della RM insieme alla sua capacità di ottenere immagini 3D adatte alla valutazione quantitativa della struttura trabecolare ossea rende questa tecnica particolarmente utile per lo studio in vivo, tuttavia la QRM, al momento, viene utilizzata solo nella ricerca.

BIBLIOGRAFIA

1. Epstein DM, Dalinka MK, Kaplan FS et al. Observer variation in the detection of osteopenia. *Skeletal Radiol* 1988; 15: 347-349
2. Garton MJ, Robertson EM, Gilbert FJ et al. Can radiologist detect osteopenia on plain radiographs?. *Clin Radiol* 1994; 49: 118-122
3. Herrs Nielsen VA, Podenphant J, Martens S et al. Precision in assessment of osteoporosis from spine radiographs. *Eur J Radiol* 1991; 13: 11-14
4. Grampp S, Jergas M, Gluer CC et al. Radiological diagnosis of osteoporosis: current methods and perspectives. *Radiol Clin North Am* 1993; 31:1133-1145
5. Grampp S, Steiner E, Imhof H. Radiological diagnosis of osteoporosis. *Eur Radiol* 1997; S2: S11-S19
6. Steiner E, Jergas M, Genant HK. Radiology of osteoporosis. In Marcus R (ed) *Osteoporosis*. Academic Press, San Diego, 1996; 1019-1054
7. Barnett E, Nordin BEC. The radiological diagnosis of osteoporosis: a new approach. *Clin Radiol* 1960; 11: 166-174
8. Chew FS. Radiologic manifestations in the musculoskeletal system of miscellaneous endocrine disorders. *Radiol Clin North Am* 1991; 29: 135-147
9. Cammisa M, Guglielmi G, Giannatempo GM et al. Studio radiologico tradizionale delle sindromi osteopeniche. In *Osteopatie metaboliche: Inquadramento clinico-radiologico di M Cammisa GM Giannatempo, G Guglielmi, A Liuzzi. Idelson-Gnocchi Ed* 1996; 111-124
10. Link TM, Rummeny EJ, Lenzen H et al. Artificial bone erosions: detection with magnification radiography versus conventional high resolution radiography. *Radiology* 1994;192:861-864
11. Meema HE, Meema S. Radiogrammetry. In Cohn SH (ed) *Non-invasive measurements of bone mass*. CRC Press, Boca Raton 1981; 5-50
12. Meema HE. Improved vertebral fracture threshold in postmenopausal osteoporosis by radiographic measurements: its usefulness in selection for preventive therapy. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 9-14
13. Dequeker J. Quantitative radiology: radiogrammetry of cortical bone. *Br J Radiol* 1976; 49: 912-920
14. Cosman F, Herrington B, Himmelstein S et al. Radiographic absorptiometry: a simple method for determination of bone mass. *Osteoporos Int* 1991; 2: 34-38
15. Yang SO, Hagiwara S, Engelke K et al. Radiographic absorptiometry for bone mineral measurement of the phalanges: precision and accuracy study. *Radiology* 1994; 192: 857-959
16. Singh M, Nagrat AR, Maini PS. Changes in trabecular pattern of the upper end of the femur as an index of osteoporosis. *J Bone J Surg* 1970; 52A: 457-467
17. Singh M, Riggs BL, Beabout JW et al. Femoral trabecular-pattern index for evaluation of spinal osteoporosis. *Ann Int Med* 1972; 77: 63-67
18. Disen A, Frey HM, Langholm R et al. Appearance of trabecular bone in the femoral neck (Singh index). *Acta Radiol Diagn* 1979; 20: 372-378
19. Dequeker J, Gautama K, Roh YS. Femoral trabecular patterns in asymptomatic spinal osteoporosis and femoral neck fracture. *Clin Radiol* 1974; 25: 243-246
20. Gluer CC, Cummings SR, Pressman A et al. Prediction of hip fractures from pelvic radiographs: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 671-677
21. Saville PD. A quantitative approach to simple radiographic diagnosis of osteoporosis: its application to the osteoporosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1967; 10: 416-422
22. Jergas M, Uffmann M, Escher H et al. Interobserver variation in the detection of osteopenia by radiography and comparison with dual X-ray absorptiometry (DXA) of the lumbar spine. *Skeletal Radiol* 1994; 23: 195-199
23. Genant HK, Wu CY, van Kujik C et al. Vertebral fracture assessment using a semi-quantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1137-1141
24. Sartoris DJ, Resnick D. Digital radiography may spark renewal of bone densitometry. *Diagnostic Imaging* 1988; 145-151
25. Cameron JR, Sorensen JA. Measurement of bone mineral in vivo: an improved method. *Science* 1963; 142:230-236
26. Genant HK, Guglielmi G, Jergas M. Bone densitometry and osteoporosis. Springer-Verlag Ed. 1998
27. Genant HK, Engelke K, Fuerst T et al. Osteoporosis. Current techniques and recent developments in quantitative bone densitometry. *Radiology* 1989; 170:817-822
28. Lang P, Steiger P, Faulkner K et al. Osteoporosis. Current techniques and recent developments in quantitative bone densitometry. *Radiol Clin North Am* 1991; 29:49-76
29. Mazzess RB, Wahner HW. Nuclear medicine and densitometry. In: Riggs BL, Melton LJ: *Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management*. Raven Press, New York, 1998 pp 251-295
30. Gardsell P, Johnell O, Nilsson B. The predictive value of bone loss fragility fractures in women: a longitudinal study over 15 years. *Calcif Tissue Int* 1991; 49:90-94
31. Melton W, Wahner HW, Richelson LS et al. Osteoporosis and risk of hip fractures. *Am J Epidemiol* 1986; 124:254-26
32. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures: the study of osteoporotic fractures. *Lancet* 1993; 341:72-75

33. Stein JA, Walthman MA, Lazewatsdy JI et al. Dual-energy X-ray bone densitometer in incorporating an internal reference system. *Radiology* 1987; 165:313-318
34. Anone. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94:646-650
35. Genant HK, Cann CE, Ettinger B et al. Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa: a sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. *Ann Intern Med* 1982; 97:699-705
36. Guglielmi G. Quantitative computed tomography (QCT) and dual X-ray absorptiometry (DXA) in the diagnosis of osteoporosis. *Eur J Radiol* 1995; 20:185-187
37. Guglielmi G, Gluerc CC, Majumdar S, et al. Current methods and advances in bone densitometry. *Eur Radiol* 1995; 5:5:129-139
38. Guglielmi G, Giannatempo GM, Blunt BA et al. Spinal bone mineral density by quantitative computed tomography in a normal Italian population. *Eur Radiol* 1995; 5:269-275
39. Guglielmi G, Crisetti N, Mischitelli F et al. Tomografia Computerizzata Quantitativa assiale e periferica. *Radiol Med* 2003; 105 (suppl. 1 al n.3):15-18
40. Genant HK, Gordon C, Jiang Y et al. Advanced imaging of bone macro and micro structure. *Bone* 1999; 25: 149-152
41. Lang TF, Li J, Harris St et al. Assessment of vertebral bone mineral density using volumetric quantitative CT. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23:130-137
42. Butz S, Wuster C, Scheidt Nave C et al. Forearm BMD as measured by peripheral quantitative computed tomography (pQCT) in a German reference population. *Osteoporos Int* 1994; 4: 179-184
43. Guglielmi G, De Serio A, Fusilli S et al. Age-related changes assessed by peripheral QCT in healthy Italian women. *Eur Radiol* 2000; 10: 609-614
44. Gluer CC, Wu CY, Jergas M et al. Three quantitative ultrasound parameters reflect bone structure. *Calcif Tissue Int* 1994; 55:46-52
45. Hans D, Njeh CF, Genant HK et al. Quantitative Ultrasound in Bone Status assessment. *Rev Rhum* 1998; 65:7-9
46. Njeh CF, Hans D, Fuerst T et al. Quantitative Ultrasound: Assessment of Osteoporosis and Bone Status. Martin Duniz Ltd ed., London, 1999 pagg 47-73
47. Cadossi R, Canè V. Pathways of transmission of ultrasound energy through the distal metaphysis of the second phalanx of pigs: an in vitro study. *Osteoporos Int* 1996; 6:196-206
48. Mauloni M, Rovati LC, Cadossi R et al. Monitoring Bone Effect of Transdermal Hormone Replacement Therapy by Ultrasound Investigation at the Phalanx. A Four Years Follow-up Study. *Menopause* 2000 7:402-412
49. Guglielmi G, Cammisa M, De Serio A et al. Phalangeal US velocity discriminates between normal and vertebrally fractured subjects. *Eur J Radiol* 1999; 9:1632-1637
50. Wuster C, Albanese A, de Aloysio D, et al. Phalangeal osteosonogrammetry study (PhOS): age related changes, diagnostic sensitivity and discrimination power. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1603-1614
51. Rubinacci A, Moro GE, Boehm G et al. Quantitative Ultrasound (QUS) for the assessment of osteopenia in preterm infants. *Eur J Endocrinol* 2003; 149:307-315
52. Lee JK, Yao L. Stress fractures: MR imaging. *Radiology* 1998; 169: 217-220
53. Majumdar S, Newitt Dm, Jergas M et al. Evaluation of technical factors affecting the quantification of trabecular bone structure using magnetic resonance imaging. *Bone* 1995; 17: 417-430
54. Sebag GH, Moore SG. Effect of trabecular bone on the appearance of marrow in GE imaging of the appendicular skeleton. *Radiology* 1990; 174:855-859
55. Wehrli FW, Ford JC, Attie M et al. Trabecular structure: preliminary application of MR interferometry. *Radiology* 1991; 179:615-621
56. Bhagwandien R, Moerland MA, Bakker CJ et al. Numerical analysis of the magnetic field for arbitrary magnetic susceptibility distribution in 3D. *Magn Reson Imaging* 1994; 12: 101
57. Engelke K, Majumdar S, Genant HK. Impact of trabecular structure on marrow relaxation time T2*: phantom studies. *Magn Reson Med* 1994; 31:380-386