

Tortuosidade da Rede do Osso Trabecular a partir da Reconstrução Geodésica de Imagens Binárias Tridimensionais

Waldir L. Roque¹, Katia Arcaro¹ e Iuri Freytag¹

¹Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada
Instituto de Matemática
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
Porto Alegre – RS – Brazil

roque@mat.ufrgs.br

Abstract. *Osteoporosis is a disease causing bone mass loss and quality deterioration. The trabecular bone plays a very important role for the bone quality and mechanical competence of the scaffold. It is known that the trabecular microarchitecture can improve the fracture risk prediction up to around 90%. Several parameters seem to be correlated providing structural details, however, the tortuosity of the trabecular network has not yet been seriously taken into account and its contribution has not been fully investigated and understood. Here we discuss and estimate the tortuosity based on the geodesic length and geodesic reconstruction for radio-distal bone samples. It is shown that the trabecular network tortuosity provides evidence of structural anisotropy and of its connectivity level.*

Resumo. *A osteoporose é uma doença que causa perda de massa e deterioração óssea. O osso trabecular é muito importante para a qualidade e competência mecânica do esqueleto. Sabe-se que a microarquitetura trabecular pode elevar a predição do risco de fratura para cerca de 90%. Vários parâmetros parecem estar correlacionados, estabelecendo detalhes estruturais, entretanto, a tortuosidade da rede trabecular ainda não foi seriamente levada em consideração e sua contribuição não foi completamente investigada e compreendida. Aqui é discutida e estimada a tortuosidade baseada no cálculo da distância e na reconstrução geodésica para amostras do osso rádio-distal. Os resultados mostram que a tortuosidade da rede trabecular provê evidências da anisotropia estrutural e do nível de conectividade.*

1. Introdução

Com o aumento da longevidade, a incidência da osteoporose vem se tornando um problema não apenas de natureza clínica mas, também, de natureza socioeconômica. A principal consequência da osteoporose é a ocorrência de fraturas e fissuras ósseas que, além de causar desconforto, muitas vezes necessitam de tratamentos e internações hospitalares, contribuindo, muitas vezes, para a degradação da saúde do paciente idoso, aumentando a morbidade e podendo levá-lo a óbito. Todo este processo envolve custos elevados, quer do setor público ou privado, sendo estimado em cerca de 25 bilhões de dólares os custos com a osteoporose nos EUA para 2025 [Burge et al. 2007]. No Brasil, dados indicam que um em cada três pacientes com fratura no osso ilíaco são diagnosticados como tendo osteoporose e, entre estes, apenas um em cada cinco recebem algum

tipo de tratamento. Os custos para o sistema de saúde privado no Brasil, apenas com a fratura osteoporótica do fêmur, foi da ordem de 12 milhões de reais no período de um ano, entre julho de 2003 e junho de 2004 [Araújo et al. 2005]. Neste sentido, torna-se, de fato, muito importante que se desenvolvam técnicas que possam auxiliar a predição do risco de fratura de um paciente de forma não invasiva e a um custo moderado.

A osteoporose é uma doença caracterizada pela perda de massa óssea e deterioração da estrutura interna do osso canceloso. O osso canceloso é essencialmente formado por uma rede de trabéculas e pela medula, sendo envolvido por uma parede densa chamada osso cortical; por ser metabolicamente mais ativo [Wesarg et al. 2010], o osso trabecular é mais vulnerável do que o osso cortical. O padrão ouro para o diagnóstico da osteoporose é a Densitometria Mineral Óssea (DMO), mas ela é responsável por apenas 70-80% da variação da resistência óssea [Homminga et al. 2003]; por outro lado, estudos recentes indicam que a microarquitetura trabecular eleva este valor para cerca de 90% [Carbonare et al. 2005, Accardo et al. 2005]. Em geral, valores baixos de DMO sinalizam risco de fratura, porém alguns pacientes com valores considerados moderados de DMO apresentam quadros de traumas ósseos graves [Wesarg et al. 2010, Homminga et al. 2003]. Como a DMO é uma medida que engloba toda a estrutura óssea (osso cortical e osso canceloso), esta não é capaz de detectar as deficiências e fragilidades na estrutura do osso trabecular.

Com a evolução de recursos tecnológicos para exames por imagem, características histomorfométricas e geométricas da estrutura trabecular, como a fração volumétrica, espessura trabecular, conectividade, propriedades elásticas, etc, vêm sendo amplamente exploradas e a microtomografia computadorizada (μ CT) expandiu ainda mais este horizonte. Em um trabalho recente Roque *et al.* [Roque et al. 2010] mostram uma correlação positiva entre a fração volumétrica de osso trabecular, a Característica de Euler-Poincaré, que estima o grau de conectividade da estrutura, e o módulo de Young, para sua elasticidade; estes parâmetros são importantes para a competência mecânica do osso. Por outro lado, a estrutura trabecular pode ser vista como uma rede de vigas e pilares, que proporcionam a resistência mecânica da estrutura quando sujeita a cargas e tensões. Porém estas vigas e pilares apresentam-se de forma sinuosa, devendo tal característica ser levada em consideração quando da estimativa da competência mecânica do osso trabecular.

Em meios porosos, a tortuosidade τ é uma medida do grau de sinuosidade de um poro, porém a tortuosidade geométrica é um conceito definido para uma estrutura filamentososa qualquer. A rede trabecular apresenta-se de forma sinuosa e, portanto, parece existir uma relação entre sua tortuosidade e demais parâmetros, o que deve ser melhor investigado. A literatura da área ainda não dispõe de um estudo sistemático sobre a tortuosidade trabecular a partir de imagens e sua contribuição para a competência mecânica ainda é pouco conhecida. Alguns trabalhos recentes discutem a importância da tortuosidade da cavidade medular para a estrutura do osso canceloso, utilizando técnicas de ultrassom para estimá-la em algumas amostras *in vitro* de ossos bovino e humano [Attenborough et al. 2005, Hughes et al. 2007, Aygün et al. 2009].

Neste trabalho é apresentada e discutida a aplicação de um algoritmo para estimar a tortuosidade da estrutura trabecular, o qual foi empregado em imagens 2D e 3D, obtidas por microtomografia computadorizada. O trabalho está organizado da seguinte forma: a Seção 2 traz subsídios teóricos: define-se o conceito de tortuosidade e descreve-se o al-

goritmo da reconstrução geodésica; na Seção 3, são apresentados os materiais e métodos; na Seção 4, estima-se a tortuosidade para o conjunto de amostras do osso rádio-distal e discute-se os resultados obtidos; finalmente, na Seção 5, apresenta-se a conclusão do trabalho, mencionando-se alguns desafios futuros.

2. Embasamento Teórico

Esta seção destina-se a prover subsídios teóricos para o embasamento dos conceitos e técnicas utilizados.

2.1. Tortuosidade

Em um meio poroso a *tortuosidade* τ desempenha um papel importante na descrição da estrutura e apresenta diferentes conceitos [Clennell 1997]. Entretanto, matematicamente, a tortuosidade caracteriza a sinuosidade de um filamento. Neste trabalho, este conceito será aplicado às trabéculas. Geometricamente, a tortuosidade τ é definida como

$$\tau = \frac{L_G}{L_E}, \quad (1)$$

onde L_G é a distância geodésica entre dois pontos conexos na rede trabecular sem transpassar outras fases (cavidade medular), e L_E é a distância Euclideana. Na literatura, alguns autores consideram a distância Euclideana na equação (1) como sendo a distância em linha reta entre dois pontos do poro, independente da geometria das fases. No entanto, outros consideram a distância Euclideana como a distância entre dois planos paralelos que delimitam a estrutura [Wua et al. 2006]. A Figura 1 ilustra ambos os casos.

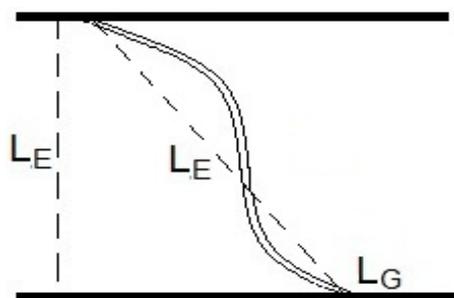


Figura 1. Ilustração da distância geodésica L_G e da distância Euclideana L_E , tomada entre planos e entre pontos.

O cálculo da tortuosidade sobre o espaço imagem requer o desenvolvimento de algoritmos que calculem a tortuosidade de um poro com base nos pixels que o representam. A técnica adotada neste trabalho está fundamentada no princípio da reconstrução geodésica proposta em Gommes et al. [Gommes et al. 2009], que busca associar um valor de tortuosidade para toda a rede de poros na estrutura de rochas.

Para descrever a técnica, considere-se uma imagem 3D da estrutura trabecular e um sentido de referência na direção positiva do eixo z , denominada $z+$. A estrutura é varrida por um plano normal ao sentido $z+$ e, utilizando-se o procedimento da reconstrução geodésica (ver Subseções 2.2 e 2.3), estima-se a distância geodésica L_G de uma trabécula, a partir do plano varredor inicial até uma fatia m , como sendo o número

n de reconstruções geodésicas necessárias para alcançar a fatia m . As reconstruções geodésicas recobrem todos os voxels que correspondem às trabéculas conexas às da primeira fatia. Por outro lado, a distância Euclideana L_E é determinada pelo número de fatias obtidas pela propagação paralela do plano varredor. O número n de reconstruções geodésicas necessárias para recobrir todas as trabéculas conexas até uma fatia m é tal que $m \leq n$, com a igualdade ocorrendo apenas quando a rede trabecular é perpendicular ao plano varredor.

Como para uma certa distância Euclideana $L_E(m)$ tem-se diversos valores de distâncias geodésicas, já que são necessárias mais reconstruções do que o número de fatias para recobrir a rede trabecular até a fatia m , tem-se uma distribuição $\rho(L_E, L_G)$ de distâncias Euclideana e geodésica, onde $\rho dL_E dL_G$ é proporcional ao número de pontos com distância Euclideana $[L_E, L_E + dL_E]$ e distância geodésica $[L_G, L_G + dL_G]$. A Figura 2a) mostra a distribuição para toda extensão na direção $z+$ para a amostra 266. Para estimar a tortuosidade da rede trabecular, define-se $\langle L_G(m) \rangle$ como a distância geodésica média para uma certa distância Euclideana $L_E(m)$. O gráfico de dispersão dos pontos $(L_E, \langle L_G \rangle)$ pode ser facilmente obtido a partir das imagens e, assim, a tortuosidade pode ser estimada como a inclinação da reta de melhor ajuste para a distribuição das distâncias, como é apresentado na Figura 2b).

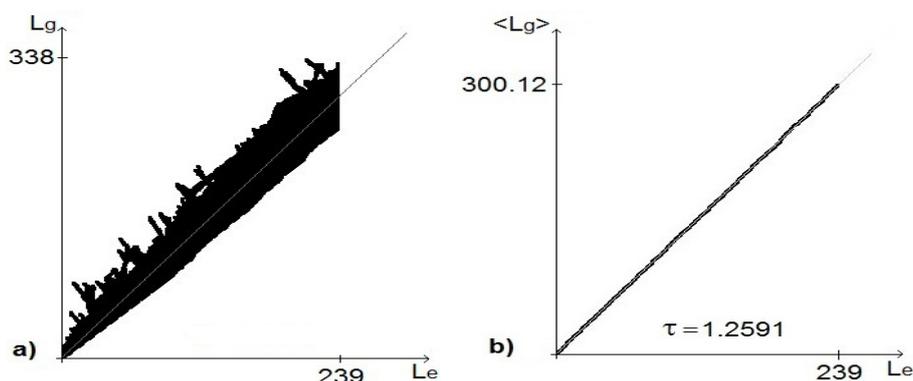


Figura 2. a) Gráfico da distribuição de distâncias e b) gráfico de $L_E \times \langle L_G \rangle$, com o valor da tortuosidade para a amostra 266.

2.2. Reconstrução Geodésica em Imagens Bidimensionais

A técnica da reconstrução geodésica (RG), que pode ser aplicada a imagens bi ou tridimensionais, é um procedimento que reconstrói a imagem do espaço de poros pixel a pixel, crescendo sempre na direção ao longo do poro. Sendo assim, para reconstruí-lo geodesicamente, o custo computacional depende do quão sinuoso ele é; quanto mais sinuoso o poro, mais reconstruções são necessárias para recobrir a imagem. A Figura 3 delinea o princípio da reconstrução geodésica para uma imagem binária I quadrada com 16 pixels, utilizando um elemento estruturante de 4-vizinhos (EE_4).

Como mencionado anteriormente, as trabéculas estão sendo consideradas como se fossem poros, sendo representadas por pixels brancos, enquanto seu complemento está ilustrado em cinza, para melhor visualização. O algoritmo inicia copiando-se a primeira coluna com pixels brancos, denotada por r_0 . Em seguida, a operação usual de dilatação é realizada com o elemento estruturante ($\oplus EE_4$), o que resulta na imagem d_1 . A imagem

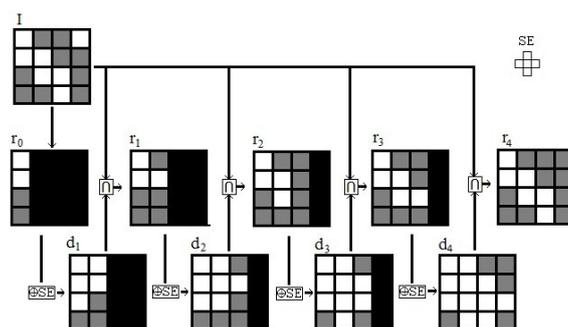


Figura 3. Esquematização do funcionamento do algoritmo de RG para uma imagem bidimensional 4×4 pixels. Note que o pixel isolado no canto superior direito é eliminado durante o procedimento.

d_1 é, então, interseccionada com a imagem inicial, I , resultando em r_1 . Aplicando-se sobre a imagem r_1 a operação de dilatação, resulta em d_2 , que é novamente interseccionada com I , obtendo-se r_2 . O procedimento é repetido até quando uma imagem dilatada resultar em interseção vazia com I . A operação interseção de imagens, \cap , é realizada do modo usual para imagens binárias, isto é, um pixel assume valor 1 (branco) se e somente se em ambas as imagens ele tiver valor 1.

A RG 2D ilustrada na Figura 4a) é realizada tomando-se uma linha de varredura partindo de $x = 0$ e varrendo a imagem na direção de x positivo. Em b), a linha de varredura parte de $x = m$, onde m é o número de colunas, e varre na direção negativa de x . Analogamente para a direção y .

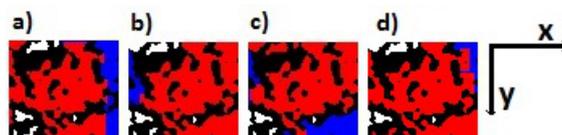


Figura 4. RG de uma amostra trabecular 2D (68×60) nas direções a) $x+$, b) $x-$, c) $y+$ e d) $y-$. Em vermelho, o que foi reconstruído até a reconstrução de número 60. Em branco, trabéculas isoladas, ignoradas pelo algoritmo por não terem conectividade com a linha de varredura inicial. Em azul, a RG após a 60ª reconstrução. Em c) fica claro que o algoritmo volta na direção $y-$ para recobrir toda a trabécula.

2.3. Reconstrução Geodésica em Imagens Tridimensionais

Para imagens tridimensionais, o procedimento da RG segue exatamente os mesmos passos, substituindo-se agora a linha de varredura por um plano varredor, a coluna inicial por um plano inicial e contando-se com um elemento estruturante do tipo 6-vizinhos (EE_6). A Figura 5 mostra um exemplo tridimensional de rede trabecular (amostra 266) que está sendo geodesicamente reconstruída. As trabéculas que já o foram, aparecem em destaque (vermelho) na figura.

3. Materiais e Métodos

Nesta seção são apresentados os materiais e métodos utilizados para o desenvolvimento do trabalho. O estudo de caso está baseado em imagens 3D geradas por μ CT

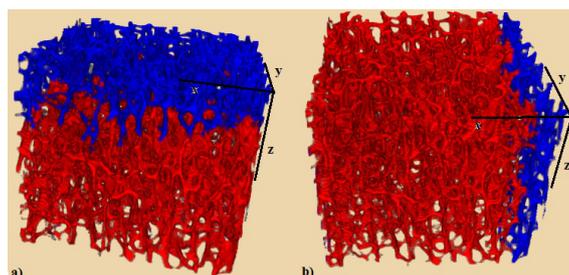


Figura 5. RG da amostra 266 nas direções a) $z-$ e b) $x-$. Em vermelho, as RG até o número 240 e, em azul, as RG após a 240ª reconstrução.

do osso trabecular do rádio (pulso), as quais foram obtidas *in vitro* de 15 indivíduos. As amostras, com tamanho lateral de 12mm, foram coletadas a uma distância média de 9,75mm a partir da extremidade distal do rádio, tiveram selecionadas regiões de interesse (ROI) com tamanhos que variam de acordo com a análise clínica do material, e foram imageadas com o scanner microCT-20 (Scanco Medical, Brüttisellen, Switzerland) com um voxel isotrópico de $34\mu\text{m}$ de lado. Para remoção de ruído, as imagens 3D μCT foram filtradas com uso de um filtro Gaussiano 3D. Em cada caso, os histogramas em escalas de cinza das imagens filtradas continham dois picos, correspondendo à medula e ao osso; as imagens foram, então, binarizadas usando um limiar global igual ao mínimo entre os dois picos. A direção crânio-caudal foi identificada com o eixo z de cada amostra. Detalhes adicionais com respeito à preparação das amostras e protocolos de aquisição das imagens estão descritos no trabalho de Laib et al. [Laib et al. 2001].

Para o estudo da tortuosidade, foram considerados os 15 conjuntos de imagens μCT , tomando-se 239 fatias em cada conjunto, com ROIs formadas por 212×212 , 237×237 , 242×242 , 252×252 e 257×257 pixels; as 10 outras possuem 268×268 pixels. As matrizes binárias das imagens foram geradas com o programa *OsteoImage* [Roque et al. 2005], o qual vem sendo desenvolvido pelos autores especialmente para análise de imagens trabeculares. As matrizes binárias são utilizadas para a reconstrução geodésica (Subseções 2.2 e 2.3).

A RG foi efetuada nos seis sentidos principais do volume do osso trabecular das 15 amostras, ou seja, nas direções de varredura $z+$, $z-$, $y+$, $y-$, $x+$ e $x-$. Primeiramente, são calculados os valores das distâncias Euclídeana $L_E(m)$ e geodésica $L_G(m)$, para $m = 1, \dots, N$, onde N corresponde ao número total de fatias; em seguida os valores médios $\langle L_G(m) \rangle$ são computados e o ajuste linear dos valores $(L_E, \langle L_G \rangle)$ é considerado, obtendo-se, portanto, o valor de tortuosidade (ver Subseção 2.1) referente a cada sentido de cada amostra.

As imagens tridimensionais presentes neste trabalho foram geradas com o software livre *ImageJ* (<http://rsbweb.nih.gov/ij/>).

4. Resultados e Discussões

A Tabela 1 apresenta os valores obtidos para as tortuosidades nos seis sentidos, para cada uma das 15 amostras. Vê-se que, em alguns casos, as tortuosidades diferem significativamente em uma mesma direção para uma mesma amostra. Isso decorre do fato do algoritmo reconstruir algumas trabéculas distintas em cada sentido, que depende da conectivi-

Tabela 1. Tortuosidades estimadas nos seis sentidos das 15 amostras.

Amostra	τ_{z+}	τ_{z-}	τ_{y+}	τ_{y-}	τ_{x+}	τ_{x-}
254	1.2895	1.2779	1.4726	1.4569	1.6514	1.6847
255	1.2618	1.2749	1.4693	1.4556	1.6534	1.6137
256	1.2711	1.2807	1.5870	1.5317	1.6582	1.6973
262	1.2574	1.2486	1.5057	1.4857	1.6496	1.5766
263	1.3159	1.3120	1.4512	1.4046	1.6659	1.7408
264	1.2686	1.2722	1.4776	1.4271	1.5043	1.5046
265	1.1716	1.1668	1.4345	1.4118	1.4608	1.4664
266	1.2591	1.2500	1.4459	1.4126	1.6284	1.6075
267	1.2452	1.2478	1.4881	1.4676	1.5739	1.5183
268	1.4453	1.4403	1.5571	1.5316	1.8812	1.8237
269	1.3108	1.2853	1.6766	1.5668	2.0818	2.2224
270	1.3207	1.2792	1.6012	1.5632	1.7564	1.6771
271	1.2541	1.2384	1.5541	1.5222	1.5471	1.6465
272	1.3377	1.3026	1.5686	1.5575	1.7688	1.8355
273	1.4291	1.4290	1.6344	1.5358	2.1542	2.0394

dade trabecular ocorrer da primeira fatia até a última, mas também da forma da estrutura trabecular, que pode apresentar um maior ou menor número de discos ou filamentos na direção de propagação do plano varredor. Definindo-se o desvio das tortuosidades direcionais (DTD) como $\Delta\tau_k = |\tau_{k+} - \tau_{k-}|$, onde $k = x, y, z$ e calculando este desvio para a amostra 269 na direção x , por exemplo, obtém-se $\Delta\tau_x = |\tau_{x+} - \tau_{x-}| = 0.1406$, enquanto para a amostra 273, na direção z , tem-se $\Delta\tau_z = |\tau_{z+} - \tau_{z-}| = 0.0001$, que representam o maior e o menor valor de DTD entre todas as amostras.

Os DTDs indicam também que a rede trabecular apresenta uma certa anisotropia na sua distribuição, ou seja a rede trabecular apresenta-se com uma orientação preferencial que difere da direção de propagação do plano de varredura. Notou-se que os menores DTDs ocorrem na direção z , que para as amostras significam a direção distal-proximal do rádio. Esta baixa anisotropia no DTD é um indicativo de que a rede trabecular procura alinhar-se na direção na qual está submetida às maiores frequências de tensões e compressões [Tabor 2009]. Isto vem ao encontro da nossa conjectura de que a tortuosidade e a anisotropia devem desempenhar um papel importante na competência mecânica da estrutura trabecular e, por isso, devem ser detalhadamente investigadas.

Ainda observando os resultados na Tabela 1 e as representações volumétricas das amostras 266, 268 e 269 (Figura 6 **a**), **b**), **c**), respectivamente), nota-se que a amostra 266 apresenta uma boa conectividade trabecular e baixo DTD; a amostra 268 apresenta conectividade e DTD intermediários. Já a amostra 269 apresenta uma baixa conectividade em uma região da rede trabecular e valores elevados dos DTDs, em consequência das trabéculas que ainda estão conectadas apresentarem grandes distâncias geodésicas, fato decorrente da existência de uma grande cavidade medular (porosa).

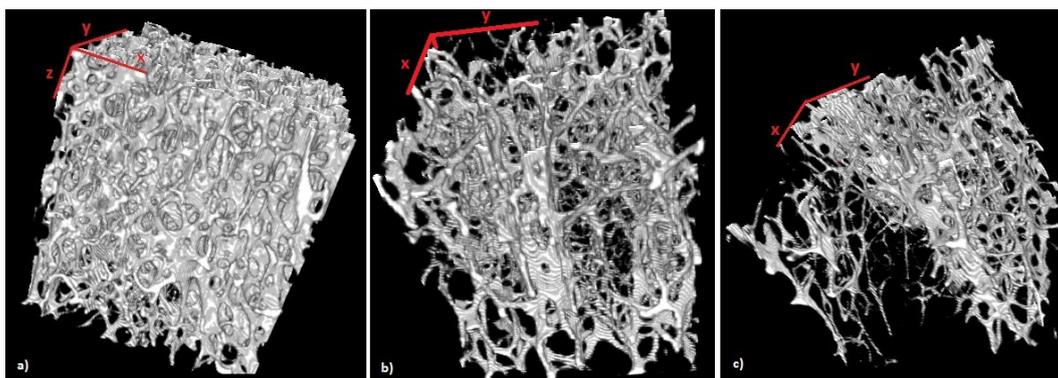


Figura 6. a) Visualização 3D da amostra 266, a qual apresenta uma boa conectividade trabecular e baixo DTD. b) Visualização 3D da amostra 268, a qual apresenta conectividade e DTD intermediários da estrutura trabecular. c) Visualização 3D da amostra 269, a qual apresenta grande cavidade medular, baixa conectividade e acentuado DTD.

5. Conclusões

O aumento da longevidade, se por um lado traz benefícios, por outro traz consigo doenças como a osteoporose, que é associada ao envelhecimento. A osteoporose causa a perda de massa óssea e a degradação da estrutura do osso trabecular, comprometendo, assim, a resistência mecânica da estrutura. Por ser uma doença prevalente e com elevado custo de tratamento, especialmente nos casos de fraturas ósseas, a mesma tem chamado a atenção não apenas da comunidade científica, mas também dos sistemas público e privado de saúde.

O osso trabecular desempenha um papel importante para a competência mecânica da estrutura, por isso o interesse em estudar e compreender sua microarquitetura é fundamental. Neste trabalho, a tortuosidade da rede trabecular foi estimada através da técnica da reconstrução geodésica aplicada à fase sólida do osso canceloso. A aplicação da reconstrução geodésica, a partir de imagens μ CT, permitiu computar a distância geodésica da rede trabecular e, desta forma, estimar a tortuosidade τ nos seis sentidos do volume. A aplicação da técnica foi feita para 15 amostras do rádio-distal, cujos valores das tortuosidades estão na Tabela 1. Os resultados obtidos deixam claro que há uma variação no grau de sinuosidade da rede trabecular com relação à direção do plano varredor. Notadamente, através da análise dos desvios da tortuosidade direcional, pôde-se perceber a existência de uma anisotropia na tortuosidade da rede em relação às direções de propagação do plano varredor. Em particular, vê-se que as menores anisotropias na tortuosidade para todas as amostras ocorrem na direção z , ou seja, na direção distal-proximal do rádio. Este resultado corrobora o fato de que as trabéculas tendem a alinhar-se na direção de maiores tensões e compressões; em outras palavras: as tensões/compressões tendem a diminuir a sinuosidade das trabéculas nessas direções. Além disso, a partir da visualização 3D das estruturas, pôde-se conjecturar a existência de uma relação entre os DTDs, em cada amostra, e o grau de conectividade apresentado pela rede trabecular. Isso abre espaço para uma investigação mais detalhada da relação entre medidas de conectividade (Característica de Euler-Poincaré, por exemplo) e DTD.

O desenvolvimento de técnicas para estimar a tortuosidade do osso canceloso

ainda é algo bastante recente. Em [Attenborough et al. 2005], a tortuosidade trabecular foi obtida para amostras de réplicas do íliaco, fêmur, vértebras lombares e calcâneo, utilizando pulsos de audiofrequência. No entanto, a estimativa da tortuosidade da rede trabecular a partir de imagens, como realizada neste trabalho, é algo inédito. Embora as metodologias e os sítios das amostras tenham sido distintos, os valores obtidos aqui estão consistentes com o intervalo de valores apresentados em [Attenborough et al. 2005].

O próximo passo será investigar as correlações entre a tortuosidade, a Característica de Euler-Poincaré, que estima a conectividade da estrutura, o Módulo de Young, que estima sua elasticidade, e a fração volumétrica, que estima a densidade mineral trabecular por unidade de volume. Todos estes parâmetros podem contribuir de forma significativa para a competência mecânica da estrutura óssea e, por conseguinte, para o estabelecimento de critérios que viabilizem uma melhor predição do risco de fratura, possibilitando um diagnóstico mais acurado e tratamento preventivo, diminuindo os transtornos e custos inerentes aos traumas ósseos.

Agradecimentos

W. L. Roque agradece ao Dr. Z. Tabor pela concessão das imagens μ CT das amostras e por inúmeros debates técnicos. K. Arcaro agradece à CAPES pela bolsa de doutorado e Iuri Freytag pela bolsa do programa PICME/CNPq. Agradecemos ainda aos revisores pelos comentários e sugestões.

Referências

- Accardo, A. P., Strolka, I., Toffanin, R., and Vittur, F. (2005). Medical imaging analysis of the three dimensional (3D) architecture of trabecular bone: techniques and their applications. In Leondes, C. T., editor, *Medical Imaging Systems Technology - Methods in General Anatomy*. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., Singapura.
- Araújo, D. V., Oliveira, J. H., and Bracco, O. L. (2005). Custo da fratura osteoporótica de fêmur no sistema suplementar de saúde brasileiro. *Arq. Bras. Endocrinol Metabol*, 49:897–901.
- Attenborough, K., Shin, H.-C., Fagan, M. J., and Langton, C. M. (2005). Measurements of tortuosity in stereolithographical bone replicas using audiofrequency pulses (L). *J. Acoust. Soc. Am.*, 118:2779–2782.
- Aygün, H., Attenborough, K., Postema, M., Lauriks, W., and Langton, C. M. (2009). Prediction of angle dependent tortuosity and elasticity effects on sound propagation in cancellous bone. *J. Acoust. Soc. Am.*, 126:3286–3290.
- Burge, R., Dawson-Hughes, B., Solomon, D. H., Wong, J. B., Kin, A., and Tosteson, A. (2007). Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States: 2005 - 2025. *Journal of Bone and Mineral Research*, 22:465–475.
- Carbonare, L. D., Valenti, M., Bertoldo, F., Zanatta, M., Zenari, S., Realdi, G., Cascio, V. L., and Giannini, S. (2005). Bone microarchitecture evaluated by histomorphometry. *Micron*, 36:609–616.
- Clennell, M. B. (1997). Tortuosity: a guide through the maze. In *Developments in Petrophysics*, volume 122, pages 299–344. Geological Society, London.

- Gommes, C. J., Bons, A.-J., Blacher, S., Dunsmuir, J. H., and Tsou, A. H. (2009). Practical methods for measuring the tortuosity of porous materials from binary or gray-tone tomographic reconstructions. *AIChE*, 55(8):2000–2012.
- Homminga, J., Mccreadie, B. R., Weinans, H., and Huiskes, R. (2003). The dependence of the elastic properties of osteoporotic cancellous bone on volume fraction and fabric. *J. Biomechanics*, 36:1461–1467.
- Hughes, E. R., Leighton, T. G., and White, P. R. (2007). Investigation of an anisotropic tortuosity in a Biot model of ultrasonic propagation in cancellous bone. *J. Acoust. Soc. Am.*, 121:568–574.
- Laib, A., Beuf, O., Issever, A., Newitt, D. C., and Majumdar, S. (2001). Direct measures of trabecular bone architecture from MR images. *Adv Exp Med Biol*, 496:37–46.
- Roque, W. L., Arcaro, K., and Tabor, Z. (2010). An investigation of the mechanical competence of the trabecular bone. In Dvorkin, E., Goldschmit, M., and Storti, M., editors, *Mecánica Computacional*, volume XXIX, pages 2001–2009. AMCA.
- Roque, W. L., Souza, A. C. A., Barbieri, D. X., and Rodrigues, F. C. (2005). Um sistema computacional baseado no processamento de imagens tomográficas para estudo da estrutura trabecular. *Anais do VII Workshop de Informática Médica*, pages 156–165.
- Tabor, Z. (2009). On the equivalence of two methods of determining fabric tensor. *Medical Engineering and Physics*, 31:1313–1322.
- Wesarg, S., Erdt, M., Kafchitsas, K., and Khan, M. F. (2010). Direct visualization of regions with lowered bone mineral density in dual-energy CT images of vertebrae. In Summers, R. M. and van Ginneken, M. B., editors, *Medical Imaging 2011: Computer-Aided Diagnosis*. SPIE Proceedings.
- Wua, Y. S., van Vliet, L. J., Frijlink, H. W., and van der Voort Maarschalka, K. (2006). The determination of relative path length as a measure for tortuosity in compacts using image analysis. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28:433–440.