

Neue Verfahren der Knochenstrukturanalyse in Röntgenaufnahmen des Handskeletts

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität
zu Kiel

vorgelegt von
Claudio Wirth

Kiel
2000

Referent/in:

Korreferent/in:

Tag der mündlichen Prüfung:

Zum Druck genehmigt: Kiel, den

Der Dekan

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Das menschliche Skelett und seine Bedeutung	3
2.1	Aufbau und Funktion des gesunden Knochens	3
2.2	Knochentypen und Knochenzellen	7
2.3	Stoffwechsel und Wachstumsprozess des Knochens	8
2.4	Knochenerkrankungen	10
3	Strahlenphysikalische Grundlagen	14
3.1	Erzeugung und Eigenschaften der Röntgenstrahlung	14
3.2	Der Röntgenfilm als Detektor	21
3.3	Prinzip der röntgendensitometrischen Mineralgehaltsbestimmung	24
4	Physikalische Methoden der Skelettdiagnostik	26
4.1	Radiologische Verfahren	26
4.2	Nicht-Radiologische Verfahren	36
4.3	Meßorte	40
5	Ergebnisse der Mineralgehaltsmessung	42
5.1	Die Rotterdamer Methode	42
5.2	Personenkollektiv und Datenmaterial	47
5.3	Mineralgehaltsmessung in axialer Richtung	51
5.4	Einteilung in Untergruppen	55
5.5	Altersabhängigkeit und Einfluß der Dialysedauer	57
6	Knochenstrukturerfassung	60
6.1	Beispiele für die Veränderung der Knochenstruktur	60
6.2	Quantitative Erfassung der Trabekelstruktur	62
6.3	Auswahl einer Region Of Interest (ROI)	64
6.4	Grundlagen der digitalen Bildverarbeitung	65
7	Konventionelle Verfahren zur Erfassung der Knochenstruktur	70

7.1	Bildverarbeitungsgestützte Ansätze zur Knochenstrukturbestimmung	70
7.2	Beschreibung der Strukturstärke	72
7.3	Orientierung und Feinheit der Struktur	73
7.4	Ergebnisse aus den klassischen Ansätzen	75
8	Neue Ansätze zur Knochenstrukturbestimmung	79
8.1	Skelettierung	79
8.2	Fraktale Dimension der Trabekel	84
8.3	Modifiziertes Texturspektrum	89
8.4	Texturtransformation	104
9	Statistische Betrachtung der Strukturparameter	109
9.1	Statistische Verfahren zur Beschreibung des Kollektivs	109
9.2	Reproduzierbarkeit und Genauigkeit	115
9.3	Statistische Aussagekraft der Parameter	121
10	Medizinisch-physikalische Gesamtinterpretation	129
10.1	Diagnoseverbesserung durch Strukturparameter	129
10.2	Zusatzinformation durch Strukturparameter	133
10.3	Schlußfolgerungen für die medizinische Diagnostik	141
11	Zusammenfassung	144
	Literatur	147
A	Bewertungsbogen	154
B	Entwickelte Software und verwendete Daten	155
B.1	Programme zur Röntgenbildverarbeitung	155
B.2	Patienten- und Meßdaten	156

1 Einleitung

Die Arbeitsgruppe "Medizinische Physik" des Instituts für Experimentelle und Angewandte Physik befaßt sich mit der Entwicklung und Anwendung von systemtheoretischen Methoden auf Problemstellungen der Medizin. In enger Zusammenarbeit mit verschiedenen Kieler Universitätskliniken werden dabei spezielle computergestützte Verfahren eingesetzt, denen überwiegend das Prinzip der digitalen Röntgenbildverarbeitung zugrunde liegt. Eine der Hauptaufgabenstellungen befaßt sich dabei mit der röntgendensitometrischen Bestimmung des Knochenmineralgehaltes und der Knochenstruktur mit dem Ziel, eine möglichst frühzeitige und gleichzeitig kostengünstige Erfassung der Osteoporose zu ermöglichen.

Osteoporose und andere Skeletterkrankungen gehören zu den Krankheitsbildern, die in den westlichen Industrienationen wegen des Anstiegs des mittleren Lebensalters der Bevölkerung immer häufiger in Erscheinung treten und dabei auch einen merklichen Anstieg der Behandlungskosten verursachen. Allerdings muß man die vielfach unter dem Sammelbegriff "Osteoporose" zusammengefaßten Skeletterkrankungen noch etwas weiter differenzieren. Denn zu der reinen Altersosteoporose kommt mit steigendem Lebensalter auch noch eine Reihe weiterer Knochenfehlbildungen hinzu, die durch andere Ursachen wie z.B. Nierenerkrankungen, Diabetes, Fehlernährung oder durch Verabreichung von Medikamenten wie Kortison oder Antikonvulsiva entstehen.

Je früher eine solche Skeletterkrankung erkannt wird, desto größer ist die Möglichkeit, erfolgreiche Therapiemaßnahmen in die Wege zu leiten. Aus diesem Grunde ist es ein wichtiges Anliegen der medizinischen Diagnostik, möglichst frühzeitig Informationen über den Status des Knochens zu erhalten. Da sich der Knochen wegen seines relativ hohen Anteils von Kalzium und Phosphor sehr gut im Röntgenbild erfassen läßt, finden bei der Diagnose von Skeletterkrankungen überwiegend radiologische Verfahren Anwendung. Neben der zunächst benutzten Röntgendensitometrie wurden hierfür schon verschiedene Standardmethoden entwickelt, zu denen im wesentlichen die SXA- und DEXA-Verfahren sowie die quantitative Computertomographie zählen. In jüngster Zeit sind auch vermehrt nichtradiologische Methoden wie Ultraschall- und Magnetresonanzverfahren hinzugekommen.

Für die reine Altersosteoporose, deren degenerative Veränderungen überwiegend im Stammskelett, d.h. in der Wirbelsäule ihre Ausprägung finden, wird wegen des hohen Anteils an Weichteilüberlagerung bevorzugt die quantitative Computertomographie eingesetzt. Diese kann jedoch nur eine begrenzte Ortsauflösung liefern und wird zudem von merklichen Folgekosten und von einer relativ hohen Strahlenbelastung begleitet. Andere Knochenerkrankungen, die z.B. bei Patienten mit Nierenleiden oder Kortisonbehandlung auftreten, manifestieren sich jedoch auch relativ ausgeprägt im peripheren Skelett und lassen sich im Röntgenbild des Hand- oder Fußskeletts recht gut erfassen.

Für die medizinische Diagnose ist es nun von großer Bedeutung, eine möglichst gute Erfassung des Frakturrisikos der betroffenen Skelettregion angeben zu können. Die biomechanische Stabilität des Knochens hängt jedoch nicht nur von dem Mineralgehalt sondern auch von dessen räumlicher Verteilung, d.h. von der Struktur der Knochen trabekel ab. Aus diesem Grunde ist es nun wichtig, nicht nur den Knochenmineralgehalt sondern auch die Knochenstruktur genau zu erfassen, um eine möglichst exakte Befundung des Frakturrisikos vornehmen zu können. Im Gegensatz zur Mineralgehaltsbestimmung gibt es für die Erfassung der Knochenstruktur noch keine Standardmethoden. Erst nach dem Aufkommen leistungsfähiger Rechnersysteme wurden mit Hilfe der digitalen Bildverarbeitung erste Ansätze erstellt, die eine Beschreibung der Knochenstruktur ermöglichen. Diese Methoden sind jedoch noch in der Erprobung und müssen erheblich weiterentwickelt werden.

Aus diesem Grunde wurde in der Arbeitsgruppe "Medizinische Physik" ein Präzisionsverfahren entwickelt, mit dem sich bei geringer Strahlenbelastung und geringen Folgekosten Röntgenbilder des Handskeletts mit hoher örtlicher Auflösung auswerten lassen. Hierbei kann zum einen mit Hilfe der Referenzdensitometrie der Knochenmineralgehalt der Fingerknochen gemessen werden; darüber hinaus sollen mit Hilfe der digitalen Bildverarbeitung neue Methoden zur Erfassung der Knochenstruktur entwickelt und auf ein Kollektiv von Dialysepatienten angewendet werden mit dem Ziel, eine noch differenziertere Erfassung des Skelettstatus für die klinische Anwendung zu ermöglichen.

2 Das menschliche Skelett und seine Bedeutung

In wissenschaftlichen Arbeiten auf dem Gebiet der medizinischen Physik werden interdisziplinäre Problemstellungen behandelt, die sowohl die Berücksichtigung physikalischer als auch medizinischer Aspekte erfordern. Im vorliegenden Fall stellt das medizinische Organ *Knochen* das mit physikalischen Methoden zu untersuchende Meßobjekt dar, wobei die Meßergebnisse Aussagen über den biomechanischen Zustand des Skelettsystems liefern sollen.

Aus diesem Grunde ist es wichtig, über den physikalisch-chemischen Aufbau hinaus auch eine Reihe von Kenntnissen hinsichtlich der medizinischen Situation des Knochens zu besitzen. Daher sollen im folgenden zunächst einige Grundlagen zum Aufbau und zur Funktion des gesunden Knochens sowie zusätzlich zu den möglichen Erkrankungen des Skelettsystems angeführt werden.

2.1 Aufbau und Funktion des gesunden Knochens

Das menschliche Skelett ist kein mechanischer, materiell unveränderlicher Bestandteil des Körpers, sondern stellt in seiner Gesamtheit ein lebendiges Organ dar, welches im menschlichen Körper eine Reihe verschiedener Aufgaben erfüllt. Die wichtigste Funktion des Skelettsystems besteht sicherlich darin, dem Körper ein stabiles mechanisches Gerüst zu verschaffen, das ihn stützt und ihm damit überhaupt erst die Bewegung ermöglicht, die den Wirbeltieren und insbesondere dem Menschen die Überlegenheit gegenüber anderen Lebewesen verschafft. Darüberhinaus erfüllt der Knochen eine mechanische Schutzfunktion, indem durch den mechanisch widerstandsfähigen Knochen empfindliche Organe wie das Gehirn, Herz oder Lunge vor äußeren Einwirkungen geschützt werden.

Knochen werden je nach ihrer geometrischen Ausprägung in verschiedene Klassen eingeteilt: die *langen Knochen* (*Ossa longa*), *kurzen Knochen* (*Ossa brava*) und *flachen Knochen* (*Ossa plana*) sowie einige seltener vorkommende Knochenarten. Das Untersuchungsobjekt dieser Arbeit ist ein zu den langen Knochen zählender Röhrenknochen, nämlich das mittlere Glied des Zeigefingers (*Phalanx media*).

Generell setzt sich der Knochen aus verschiedenen Gewebearten zusammen, die in Abb.2.1 zu erkennen sind:

- Das **Periost** - die Knochenhaut - ist eine den Knochen umgebende Bindegewebsschicht, die den Knochen versorgt und eine wichtige Rolle beim Neuaufbau des Knochens beispielsweise nach Knochenbrüchen spielt.
- Die **Kortikalis** oder auch **Kompakta** besteht aus lamellenförmig um Versorgungskanäle(3) aufgebautem kompakten Knochen(2),(4) und bildet die harte,

festen äußeren Hülle des Knochens, die ihre Stabilität maßgeblich aus der Mineralisation ihres Knochengewebes bezieht.

- Die **Spongiosa**, die innerhalb der Kompakta liegt, ist ein schwammartiges Fachwerk aus dünnen Knochenbälkchen und -plättchen mit einer maximalen Dicke von $200\ \mu\text{m}$. Der Anteil des anorganischen Minerals am Volumen des spongiösen Bereichs des Knochens beträgt weit weniger als 50 %, erzeugt aber durch die Fachwerkstruktur eine hohe Stabilität bei vergleichsweise geringer Knochenmasse. Der Rest des zwischen den Bälkchen und Plättchen eingebetteten Materials ist Knochenmark.
- Das **Knochenmark** befindet sich sowohl innerhalb der Spongiosa, als auch bei Röhrenknochen in der Markhöhle im Inneren des Knochens. In der Jugend überwiegt rotes, blutbildendes Knochenmark, das im Alter fortschreitend durch gelbes Fettmark verdrängt wird.

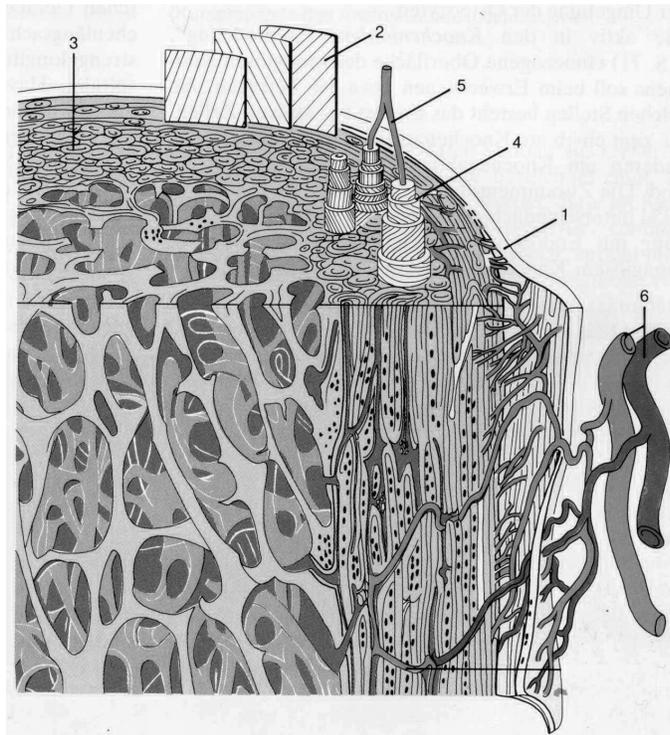


Abbildung 2.1: Aufbau des Knochens nach Rauber/Kopsch [78]:

(1) Periost, (2) Generallamellen, (3) Haver'sche Kanäle, (4) Knochenlamellen (5) innere und äußere Versorgungsgefäße

Das Knochengewebe, das in kortikalem und spongiösem Knochen enthalten ist, besteht aus einer organischen Grundmatrix, um die herum anorganisches Knochenmate-

rial angeordnet ist, wobei die Zusammensetzung des eigentlichen Materials bei beiden Gewebearten weitgehend identisch ist.

Ein Röhrenknochen – wie der Zeigefinger – kann im wesentlichen in drei verschiedene Knochenabschnitte unterteilt werden (Abb.2.2):

- **Epiphyse** (Endstücke des Knochens): In den Epiphysen des langen Knochens, die gegenüber dem Mittelteil verdickt sind, finden sich spongiöse Knochenstrukturen, die aus Bälkchen und Plättchen bestehen und durch ihre trajektorieell ausgerichtete Struktur eine hohe Stabilität gegenüber den an den Knochenenden angreifenden Kräften gewährleisten. Die spongiöse Struktur ist von einer dünnen Schicht kortikalen Knochens umgeben. Man unterscheidet zwischen proximalem (dem Körper nahem) und distalem (dem Körper fernen) Ende des Knochens.
- **Diaphyse** (Mittelteil des Knochens): Die Diaphyse besteht aus einer kräftigen Kompaktaschicht, auf die zum Teil eine dünne spongiöse Struktur folgt, während das Innere der Diaphyse - die Markhöhle - mit Knochenmark angefüllt ist.
- **Metaphyse** (Übergangsbereich): Während des Wachstums befindet sich zwischen Diaphyse und Epiphyse die Wachstumsspalte (auch Epiphysenfuge) des Knochens, die im Altersverlauf verknöchert und dann als Übergangsbereich zwischen Knochenschaft und -ende Metaphyse genannt wird.

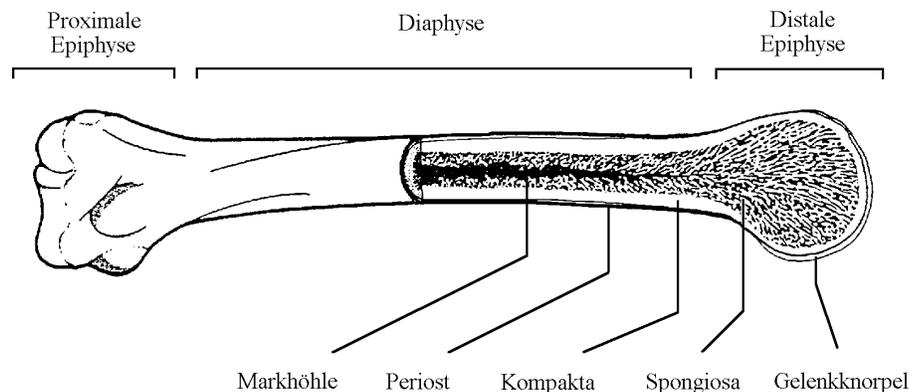


Abbildung 2.2: Aufbau eines typischen Röhrenknochens (nach [13])

Der Übergang zwischen Epiphyse und Diaphyse findet nicht abrupt statt, sondern die Spongiosa dünnt sich allmählich vom Knochenende zur Mitte langsam aus, wogegen die Dicke der umgebenden Cortikalis stetig zunimmt. Dementsprechend verändert sich vom Ende zur Knochenmitte hin die Zusammensetzung des Knochens stetig und muß positionsabhängig daher geschätzt werden als Zwischenstufe zwischen "reiner" Spongiosa bzw. Kortikalis.

		ρ in g/cm^3	Knochengewebe	
			Korikalis	Spongiosa
anorganisch:	Mineral	2.72 - 3.06	60 %	20 %
organisch:	Fett	0.92	4 %	10 %
	Wasser	1.00	12 %	45 %
	Kollagen	1.45	24 %	25 %

Tab. 2.1: Mittlere Dichte und prozentuale Verteilung der organischen und anorganischen Anteile der verschiedenen Knochengewebe (nach [57])

Durch den stark unterschiedlichen anorganischen Anteil am Knochengewebe besitzt spongiöses Knochengewebe stets einen geringeren mittleren Mineralgehalt als kompaktes Knochengewebe. Chemisch gesehen besteht das Knochenmineral in Spongiosa und Kompakta hauptsächlich aus anorganischen Calciumsalzen, unter denen am häufigsten das Mineralsalz Hydroxylapatit $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ neben anderen ähnlichen Salzen, wie beispielsweise dem Carbonatapatit oder Fluorapatit, auftritt.

Element	Hydroxylapatit	Fett	Wasser	Kollagen	Muskeln
H	0.20%	11.51 %	11.11 %	7.80 %	10.20 %
C		57.63 %		53.12 %	12.30 %
N		0.39 %		15.49 %	3.50 %
O	41.41%	29.63 %	88.89 %	23.59 %	72.90 %
P	18.50%	0.05 %			0.20 %
Cl		0.02 %			
Ca	39.89%	0.01 %			0.01 %

Tab. 2.2: Prozentuale Massenanteile der wichtigsten Elemente an den Knochenbestandteilen Hydroxylapatit, Fett, Wasser und Kollagen (nach [13],[25])

Bezüglich der Röntgendensitometrie können für die im Knochen auftretenden Gewebe grob zwei Klassen gebildet werden: der stark absorbierende anorganische Mineralanteil und die geringer absorbierenden organischen Anteile (Fett, Kollagene, Muskeln, Knochenmark).

2.2 Knochentypen und Knochenzellen

Sowohl die Lamellen der Kompakta als auch die Trabekel der Spongiosa bestehen aus mineralisierten Kollagenfibrillen. Deren Entwicklung beginnt damit, daß im Prinzip unreife Knochenzellen, die Osteoblasten (osteón - griech. Knochen, blastós - griech. der Sproß), die sich von den mesenchymalen Zellen (Knochenvoläuferzellen) ableiten, das sogenannte Osteoid produzieren, das zu 95% aus Kollagenfibrillen sowie zu 5% aus Proteoglykanen und Glykoproteinen besteht und sich um die Zellen herum anlagert.

Das Osteoid ist die organische Komponente der extrazellulären Knochenmatrix und wird nach der Anlagerung erst mit einer zeitlichen Verzögerung von 8-10 Tagen enzymatisch mineralisiert, währenddessen die Osteoblasten in der Knochenmatrix verbleiben und sich zu Osteozyten (den eigentlichen "Knochenzellen") wandeln, die für die weitere Erhaltung des Gewebes zuständig sind. Mit einer Mineralisationsrate von nur 1 μm pro Tag werden die anorganischen Salze in die organische Matrix eingelagert. Zunächst erfolgt die Mineralisation primär in Form von amorphem Calciumphosphat und erst sekundär bilden die anorganischen Salze Kristalle. Entsprechend den Anteilen der Salze bestehen sie überwiegend aus Hydroxylapatit $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, wobei einzelne Kristalle bis zu 1000 Å lang werden und einen Durchmesser von 15 Å - 30 Å haben.

Um die Abbaubarkeit des Knochens zu gewährleisten, besitzt der Knochen auch Mineral abbauende Zellen - die Osteoklasten (Knochenbrecher: klan - griech. brechen). Sie sind vielkernige Zellen und leiten sich von Markophagen-Monzyten-Systemen ab. Sie bauen die mineralisierte Extrazellulär-Knochenmatrix wieder ab und bilden kleine Resorptionslakunen ("Einbuchtungen" in das mineralisierte Material) mit einer durchschnittlichen Tiefe von 60 μm . Ca. 5% der Knochenoberfläche unterliegen einem andauernden Auf- und Abbau, der in einem Zyklus von ungefähr 5 Monaten abläuft [39],[10],[73]. Die Umbautätigkeit der zusammengehörigen Osteoblasten und -klasten, der sogenannten BMU's (Basic Multicellular Units), wird durch verschiedene Mechanismen gesteuert und regelt somit die Mineralabgabe an den Körper, bzw. die Resorption von Mineral aus dem Organismus.

2.3 Stoffwechsel und Wachstumsprozess des Knochens

Die Arbeit der Osteoblasten und -klasten wird durch eine ganze Reihe von Hormonen, Vitaminen und andere Kontrollmechanismen des Körpers gesteuert. Nachfolgend sind die wichtigsten im Zusammenhang mit dem Knochenstoffwechsel zu nennenden Botenstoffe (siehe z.B. [67], [72]) zusammengefaßt.

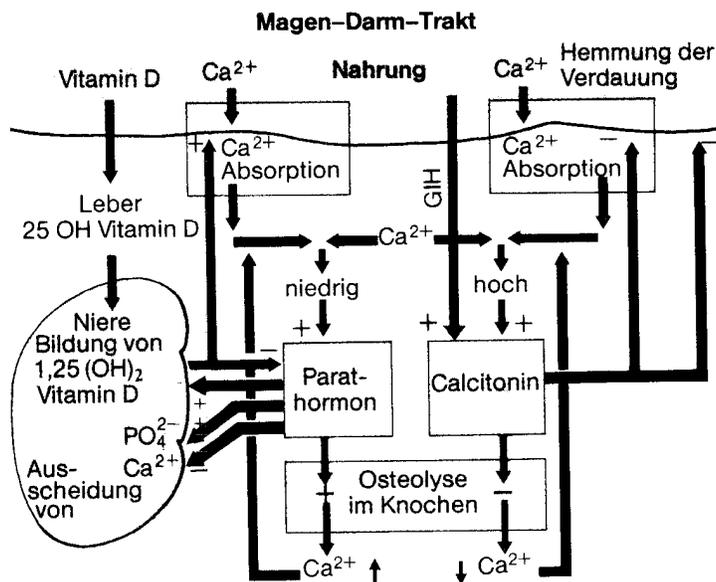


Abbildung 2.3: Schematische Übersicht über die Regelung des Calciumstoffwechsels (nach [72])

- Parathormon (PTH) :
Die physiologische Steuerung für die Ausschüttung von PTH ist die Calciumionkonzentration im Blut. Ist sie erniedrigt, so wird vermehrt PTH ausgeschüttet, das seinerseits durch die Stimulierung der Osteoklastentätigkeit direkten Einfluß auf den Knochenbau hat. Gleichzeitig wird in der Niere die Hydroxylierung des Vitamins D_3 (s.u.) und die Ausscheidung von Phosphaten gefördert.
- Calcitonin (CT) :
Ist der Blutcalciumspiegel erhöht, so wird von der Schilddrüse vermehrt Calcitonin ausgestoßen. Dies hat zur Folge, daß die Osteolyse gebremst und vermehrt Calcium in den Knochen eingebaut wird. Außerdem wird die zweite Hydroxylierung des Vitamin D_3 in der Niere gehmmt.

- (1,25)-Dihydroxycholecalciferol :

Das (1,25)-Dihydroxycholecalciferol (kurz: Calciferol) wird durch zweifache Hydroxylierung aus dem Vitamin D_3 , das teils aus der Nahrung aufgenommen und teils in der Haut mittels UV-Strahlung synthetisiert wird, gewonnen. Die erste Hydroxylierung des D_3 wird in der Leber vollzogen, die zweite in der Niere. Das Calciferol regt die intestinale Calciumabsorption (Absorption im Darmtrakt) an und steigert den Mineralabbau im Knochen.

Diese Verzahnung der steuernden Hormone macht deutlich, daß der Knochenstoffwechsel ein sensibles System darstellt, das gegenüber Störungen, wie beispielsweise einer Niereninsuffizienz oder der umfangreichen Hormonumstellung der Frau in der Menopause, empfindlich reagieren kann. Darüberhinaus ist die Erkennung eines (pathologisch) gesteigerten Knochenstoffwechsels schwierig, da der Körper den Calcium- und Phosphatspiegel im Blut relativ lange in sehr engen Grenzen konstant hält, da diese Mineralkonzentrationen sehr wichtig für die Nervenleitung sind.

Einfluß der Biomechanik

Im vorangegangenen Abschnitt wurde dargelegt, auf welche Art und Weise der Körper den Knochenan- und abbau im gesamten Körper mit Hilfe von Vitaminen, Hormonen und anderen Botenstoffen steuern kann. Die Auswahl der Orte lokal im Knochen, an denen aufgrund dieser Steuerung Knochenmineral gebildet oder entnommen wird, wird nicht (nur) über diese "chemische" Regelungen vorgenommen, sondern paßt sich auch den lokalen Bedürfnissen des Knochens an.

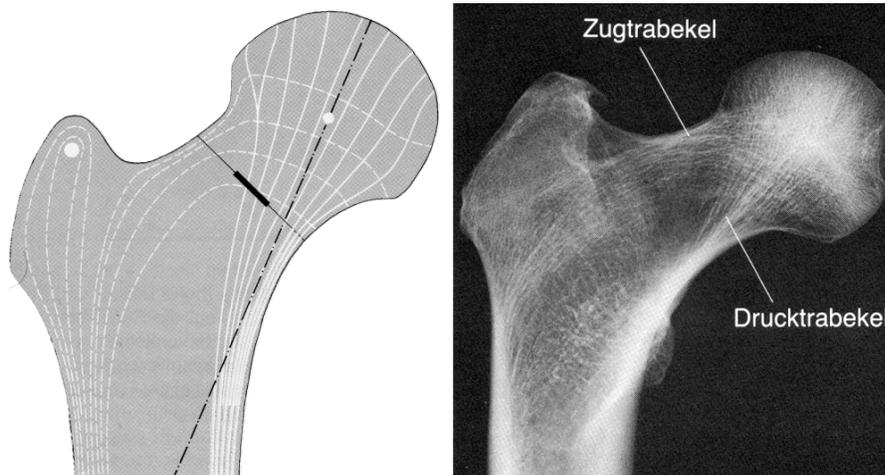


Abbildung 2.4: Trajektorieller Aufbau am Beispiel des Femurkopfes, Links die zeichnerische Wiedergabe nach Pauwels [59], rechts ein Röntgenbild nach [78]

Schon früh bemerkten Meyer (1867) [50] und Wolff (1870) [88], daß der innere Aufbau des Knochens von seiner Belastung abhängig ist. Meyer erkannte die Ähnlichkeit zwischen von ihm gezeichneten Knochenstrukturen und Spannungs-Trajektorien von technischen Konstruktionen, die zu dieser Zeit angefertigt worden waren. Diese Beobachtung veranlaßte Wolff daraufhin zu der Postulierung seiner "Trajektoriellen Theorie", auch bekannt unter "Wolff's Law", die in den folgenden Jahrzehnten weiter verfolgt und bis heute fortwährend präzisiert wurde (siehe z.B. Roux 1885 [70], Koch 1917 [37], Turner 1991 [83] und van Rietbergen et.al 1992 [66] und Pauwels [58],[59],[60]).

Das spongiöse Gewebe wird demnach den herrschenden Druck- und Zugbelastungen angepaßt, und ermöglicht auf diese Weise eine Maximierung der Stabilität des Knochens bei gleichzeitiger Minimierung der Knochenmasse (das sogenannte Maximums-/Minimumsprinzip des Skeletts). Natürlich sind nicht bei allen Knochen die mechanischen Trajektorien so eindeutig und gut zu beobachten, wie in dem als Beispiel verwandten Femurkopf, da die Natur sich durch eine gewisse Unregelmäßigkeit auszeichnet und das Zusammenspiel von Mineralmasse und Struktur auch einen relativ großen Spielraum bei der Verteilung der beiden Anteile bei gleicher Stabilität zuläßt.

2.4 Knochenerkrankungen

Wird durch irgendeinen Faktor, z.B. die Hormonumstellung der Frau in der Menopause, eine Funktionsstörung der Nieren oder andere Ursachen, der Regelkreislauf des Calciumhaushaltes gestört, so kommt es zu Knochenkrankheiten, die die Festigkeit des Knochens nachhaltig negativ beeinflussen können. So stellen beispielsweise heutzutage die durch die Altersosteoporose bedingten (oder zumindest begünstigten) Knochenbrüche eine große Belastung des Gesundheitswesens dar. Bei der Niereninsuffizienz hat die Medizin die direkten Folgen soweit unter Kontrolle, daß auch bei terminalem Versagen der Niere ein langfristiges Überleben des Patienten gesichert ist, jedoch treten die sekundären Schäden, zu denen auch die renale Osteopathie zählt, vermehrt in den Vordergrund. Nachfolgend werden nun die wichtigsten Arten von Knochenerkrankungen, die sich grob in Osteosklerosen (Zunahme der Knochenmasse) und Osteopenien (Abnahme der Knochenmasse) einteilen lassen, angeführt.

Osteoporose/Senile Osteoporose

Die weitaus bekannteste pathologische Knochenveränderung ist die *Osteoporose*. Die Osteoporose ist eine generalisierte Knochenerkrankung, in deren Verlauf die Knochenmasse abnimmt (siehe [40]). Die Abnahme der Knochenmasse bedeutet hier eine Abnahme, die über den normalen altersbedingten Knochenmineralgehaltsverlust hinausgeht.

Bei dieser Krankheit bleibt die Knochenstruktur und die Form zunächst weitestgehend

erhalten und es wird dem Knochen lediglich Mineral entzogen. Erst im späteren Verlauf der Krankheit kommt es zu gut sichtbaren Ausdünnungen der Struktur und sogar zum kompletten Verlust von Teilen der Knochenstruktur.

Die *Osteoporose* tritt in 97% aller Fälle bei Frauen auf. Schätzungen für Deutschland nennen eine Zahl von bis zu 8 Millionen betroffenen Frauen. Es ist jedoch schwierig, die "echte", krankhafte Osteoporose von der "normalen", altersbedingten Knochenmineralgehaltsabnahme zu unterscheiden. Prinzipiell ist die Aufführung der senilen Osteoporose (auch Altersatrophie oder Altersosteoporose) unter dem Oberbegriff Knochenkrankheiten falsch, da sich hinter diesem Begriff die normale altersbedingte Knochenmineralgehaltsabnahme verbirgt. Großangelegte Studien wie [81], [16] oder [65] haben gezeigt, daß der menschliche Knochen in jungen Jahren (ca. 30. - 35. Lebensjahr) einen maximalen Mineralgehalt erreicht, der mit zunehmendem Lebensalter immer mehr abnimmt. Bei Frauen beobachtet man zusätzlich einen temporären starken Abfall des Mineralgehalts während der Menopause (ca. 55. - 65. Lebensjahr), der sich jedoch anschließend wieder abschwächt.

Osteosklerose

Bei der Osteosklerose liegt ein krankhaft erhöhter Mineralgehalt im Knochen vor. Auch hierunter leidet die Knochenfestigkeit, da der Knochen insgesamt spröder und weniger elastisch wird. Häufig liegen Skleroisierungen nur lokal in einem ansonsten normal mineralisierten Knochen vor.

Hyperparathyreoidismus und Ostitis Fibrosa

Im vorigen Kapitel wurde die Bedeutung des Parathormons für den Knochenbau geschildert. Eine wichtige Klasse der Knochenerkrankungen wird daher durch fehlende Regulation dieses Botenstoffes ausgelöst. Bei den durch renale Disfunktion initiierten Erkrankungen spielt vor allen Dingen der Hyperparathyreoidismus (HPT) eine entscheidend Rolle. Pathophysiologisch wird unterschieden zwischen primärem und sekundärem HPT, wobei sich aus der sekundären Form der tertiäre HPT als terminaler Zustand entwickeln kann.

Die *primäre* Form wird hervorgerufen durch die fehlerhafte Funktion der Nebenschilddrüse, die in diesem Zustand zu viel Parathormon synthetisiert. Das *sekundäre* Krankheitsbild entsteht in der weitaus größten Zahl der Fälle regulativ als Folge eines Nierenversagens. Durch die Niereninsuffizienz wird weniger Vitamin- D_3 erzeugt und dies hat einen Abfall des Serumcalciumspiegels im Blut zur Folge. Darauf reagiert ihrerseits die Nebenschilddrüse mit einem erhöhten Parathormonausstoß, um den Knochen zur Calciumabgabe anzuregen. Da aber tatsächlich kein Calciummangel gegeben ist, beginnen die Knochenzellen mit einer starken An- und Abbauaktivität. Im Verlauf

der übergroßen Umbauaktivität im Knochen kommt es zu einem immer unregelmäßigeren Auf- und Abbau, der eine Zerfaserung - die Fibrosierung - des Knochens zur Folge hat.

Osteomalazie

Bei Vitamin-D-Mangel tritt als eine der häufigsten Folgen ein verminderter Umbau von organischem Osteoid in anorganisches Mineral auf. Im Röntgenbild macht sich diese Knochenkrankheit jedoch wenig bemerkbar, da sich die unzureichende Mineralisation kaum auf die Schwächungseigenschaften des Knochens auswirkt. Für die Stabilität des Knochens sind die Folgen allerdings weitreichender: Der Knochen wird weich und verbiegt leicht - es kommt zu Mißbildungen. Tritt der Vitamin-D-Mangel bei Heranwachsenden auf, so wird diese Krankheit unter dem Namen "Rachitis" geführt.

Renale Osteopathie

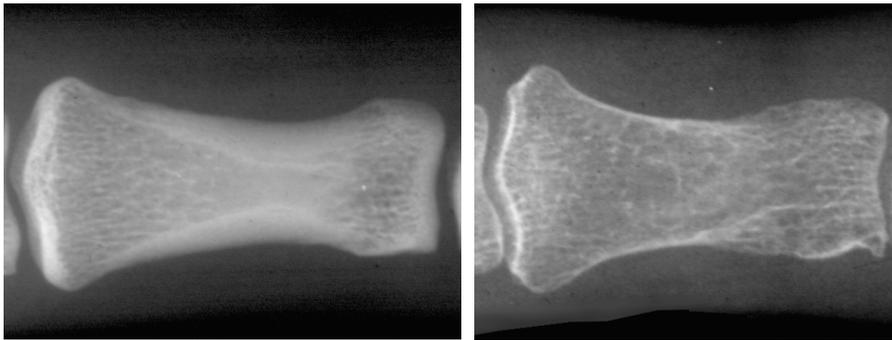


Abbildung 2.5: Knochenveränderung am Beispiel zweier Knochen: links der Knochen einer gesunden Referenzperson, rechts der einer Langzeit-Dialyse Patientin

Bei Nierenversagen kommt es zu einer ganzen Reihe von verschiedenen Problemen. Der Begriff der *Renalen Osteopathie* beinhaltet alle Knochenerkrankungen, die durch ein Nierenversagen ausgelöst werden. Gründe für diese Art der Erkrankung sind [1,9,46,49]:

- die Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels, da einerseits die renale Intestination und Resorbition dieser Mineralien gestört ist, andererseits aber auch die Regelung durch das Cholecalciferol wegen der unter Umständen fehlerhaften Hydroxylierung in der Nebennierenrinde nicht mehr ordnungsgemäß funktioniert.
- der gestörte Hormonhaushalt durch fehlende oder eingeschränkte Hormonproduktion in der Niere. Daraus resultiert eine fehlerhafte Funktionsabstimmung zwischen Osteoblasten- und Osteoklasten-Tätigkeit.

- in der Dialyseflüssigkeit enthaltene, für den Knochen giftige bzw. schädliche Substanzen (hauptsächl. Aluminium-Ionen als Ionen-Tauscher).

Aus diesem Grunde beobachtet man auch bei renaler Disfunktion selten ein exaktes Krankheitsbild, sondern in weit über 70% der Fälle (siehe z.B. [40]) eine Mischform der verschiedenen Osteopenien. In ganz seltenen Fällen kommt es entweder durch Übermedikation mit Calcium oder direkt durch den gestörten Stoffwechsel sogar zu Osteosklerosen [67]. Zusammenfassend gibt die folgende Tabelle einen schnellen Überblick über die auftretenden Knochenveränderungen:

Anatomische Struktur	Osteoporose	Osteomalazie	Hyperparathyreoidismus
Spongiosa	verdünnt, resorbiert	verwaschen	grobsträhnig
Kortikalis	vershmälert, glatt begrenzt	vershmälert, unscharf	aufgeblättert, ausgefranst
Strukturdetail	scharf gezeichnet	unscharf	vergrößert
Statik	Frakturen	Verbiegungen Looser-Zonen	kleine Einbrüche, selten Frakturen

Tab. 2.3: Visuelle Merkmale der Osteopathien anhand von Röntgenbildern nach [84]

3 Strahlenphysikalische Grundlagen

Detaillierte Informationen über die Zusammensetzung des Knochens lassen sich im Prinzip durch eine Biopsie erhalten, wobei man dem Patienten mit einer Hohlnadel eine kleine Knochenprobe entnimmt, die dann im Labor chemisch genau analysiert werden kann. Da dies jedoch eine invasive Methode ist, wird sie in der Regel nur bei gravierenden Erkrankungen angewandt.

Eine gute Möglichkeit, auf nichtinvasive Weise hinreichende Informationen über den Knochen - insbesondere über seine biomechanische Stabilität - zu bekommen, bietet die Anwendung von Röntgenstrahlen. Da die Röntgenstrahlen von Materialien mit verschiedenen Ordnungszahlen verschieden stark geschwächt werden, bewirkt der Knochen wegen seines hohen Gehalts an Kalzium und Phosphor eine sehr starke Strahlenschwächung, so daß sich das Skelettsystem gegenüber dem umgebenden Weichteil gut abzeichnet.

Daher beruht der größte Teil der Methoden zur Diagnostik des Skelettsystems auf radiologischen Verfahren. Da bei diesem Vorgang die einzelnen Prozesse der Wechselwirkung der Strahlung mit der Materie eine große Rolle spielen, soll hier zunächst auf die strahlenphysikalischen Grundlagen näher eingegangen werden.

3.1 Erzeugung und Eigenschaften der Röntgenstrahlung

Röntgenstrahlung ist eine elektromagnetische Strahlung im Bereich von ungefähr 0,01 nm bis 10 nm, die mit Hilfe einer Röntgenröhre erzeugt wurde.

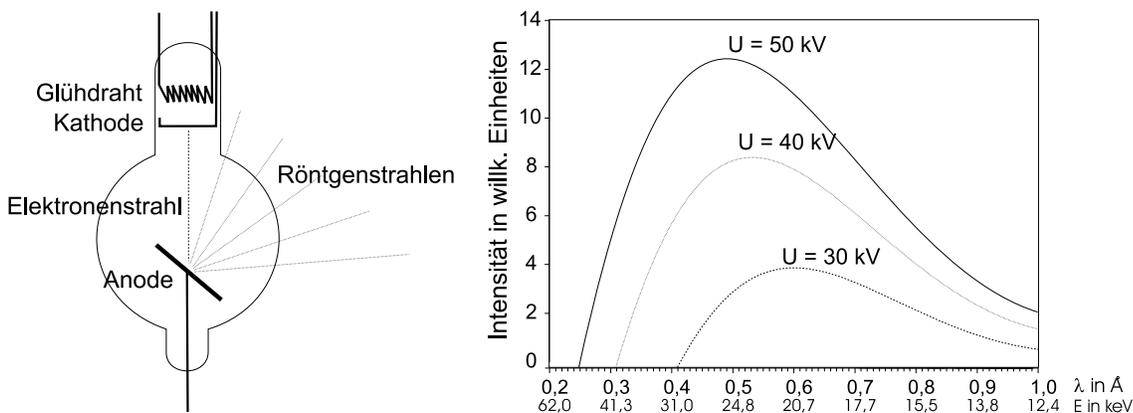


Abbildung 3.1: Schematische Darstellung einer Röntgenröhre (links) und einiger Röntgenspektren bei verschiedenen Röhrenspannungen - ohne charakteristisches Spektrum (rechts) aus [57]

In einer Röntgenröhre werden an der Kathode thermische Elektronen emittiert, die in

Richtung der Anode mittels einer angelegten Beschleunigungsspannung U_b beschleunigt werden. Die auf die Anode treffenden Elektronen werden durch die Wechselwirkung mit den elektromagnetischen Feldern der Anodenatome und deren Elektronen abgebremst. Durch die (negative) Beschleunigung der Elektronen entsteht die sogenannte Bremsstrahlung, die ein kontinuierliches Spektrum besitzt. Da ein auf die Anode auftreffendes Elektron auf diese Art maximal seine kinetische Energie $E = e \cdot U_b$ in Form von Strahlung abgeben kann, bricht das Spektrum bei der Maximalfrequenz

$$\nu_{max} = \frac{E_{kin}}{h \cdot c} = \frac{e \cdot U_b}{h \cdot c}$$

ab.

Zusätzlich zu der Bremsstrahlung beobachtet man die sogenannte charakteristische Strahlung, die dadurch entsteht, daß die auf die Anode treffenden Elektronen kernnahe Elektronen (L- oder K-Schale) auf ein höheres Niveau anregen. Rücken die kernferneren Elektronen nach, wird Strahlung emittiert, deren Frequenz durch die Energieabstände der Niveaus bestimmt ist. Die charakteristische Strahlung ist daher vom benutzten Anodenmaterial abhängig, während die Bremsstrahlung vom Anodenmaterial unabhängig ist.

Röntgenstrahlung besitzt aufgrund ihrer (relativ) hohen Frequenz die Fähigkeit Materie zu durchdringen, wobei sie von der Materie geschwächt wird und dabei die Eigenschaft der Röntgenstrahlung, Materie ionisieren zu können, auftritt.

Treffen Photonen auf Materie, so können sie mit ihr aufgrund der folgenden Mechanismen in Wechselwirkung treten:

- **Elastische (klassische) Streuung :**

Das Photon führt mit einem Hüllenelektron (oder einer Kernladung) einen vollkommen elastischen Stoß aus, was bedeutet, daß es ohne Energieverlust gestreut wird. Da die klassische Streuung vorwiegend bei Stoffen mit hoher Ordnungszahl auftritt und mit wachsender Photonenenergie abnimmt, ist sie in dem Bereich der Energien der Röntgendensitometrie nahezu ohne Bedeutung.

- **Comptoneffekt (unelastische Streuung):**

Beim *Comptoneffekt* tritt ein Photon mit einem (schwach gebundenen) Elektron aus der Hülle eines Atoms in Wechselwirkung. Dabei wird das Elektron aus der Hülle geschlagen und das Photon verliert Energie und wird zusätzlich in seiner Richtung gestreut. Folgende Energiegleichung gilt:

$$\hbar \cdot \omega = \hbar \cdot \hat{\omega} + \frac{m_e v^2}{2} + W_a.$$

Hierbei sind: m_e die Masse des Elektrons, v die Geschwindigkeit des Elektrons, W_a die Auslösearbeit, ω die Frequenz des Photons vor dem Stoß und $\hat{\omega}$ die Frequenz des Photons nach dem Stoß.

- **Photoeffekt :**

Ein Photon trifft auf ein Hüllenelektron und wird dabei vollständig absorbiert. Die Energie des Photons wird umgesetzt in die zur Auslösung des Elektrons aus der Hülle nötigen Energie und die kinetische Energie des sogenannten Photoelektrons, so daß die folgende Energiegleichung gilt:

$$\hbar \cdot \omega = \frac{m_e}{2} v^2 + W_a.$$

Hierbei sind: m_e die Masse des Elektrons, v die Geschwindigkeit des Elektrons nach dem Stoß, W_a die Auslösearbeit und ω die Frequenz des einfallenden Photons.

Das getroffene Atom bleibt ionisiert zurück und fängt rasch ein freies Elektron ein. Die freiwerdende Bindungsenergie wird dann in Form eines oder mehrerer Quanten als *charakteristische Strahlung* emittiert.

- **Paarbildung :**

Unter gewissen Voraussetzungen kann unter Zuhilfenahme eines dritten Elementarteilchens aus einem Photon ein Elektron-Positron-Paar entstehen :

$$\hbar \cdot \omega = m_{e^-} c^2 + m_{e^+} c^2 + E_{kin^-} + E_{kin^+}$$

Hierbei sind: c der Lichtgeschwindigkeit, m_{e^-} bzw. m_{e^+} als Ruhemasse des Elektrons bzw. Positrons und E_{kin^-} bzw. E_{kin^+} deren kinetischer Energie nach der Wechselwirkung.

Die *Paarbildung* tritt allerdings bei den in der Röntgendiagnostik verwendeten Energiebereichen ($E < 1,02$ MeV) nicht auf.

Die Schwächung von Strahlung durch Materie wird unter der Voraussetzung einer monoenergetischen Strahlung und der Annahme einer nicht mehrfachen Photon-Atom-Wechselwirkung durch das Lambert-Beersche Gesetz wiedergegeben:

$$\frac{I}{I_0} = e^{-\mu(E,Z,\rho) \cdot d},$$

wobei I_0 die Intensität der eintretenden Strahlung ist, I die Intensität der Strahlung, die aus dem Material wieder austritt, d die Dicke des Materials, $\mu(E, Z, \rho)$ der lineare Schwächungskoeffizient ist, der von der Photonenenergie E , von der Ordnungszahl Z und der Dichte ρ des durchstrahlten Materials abhängig ist.

Der Gesamtschwächungskoeffizient μ setzt sich je nach Energie des Photons anteilig aus den oben genannten Schwächungsmechanismen zusammen (siehe Abb.3.2):

$$\mu = \tau + \sigma + \kappa$$

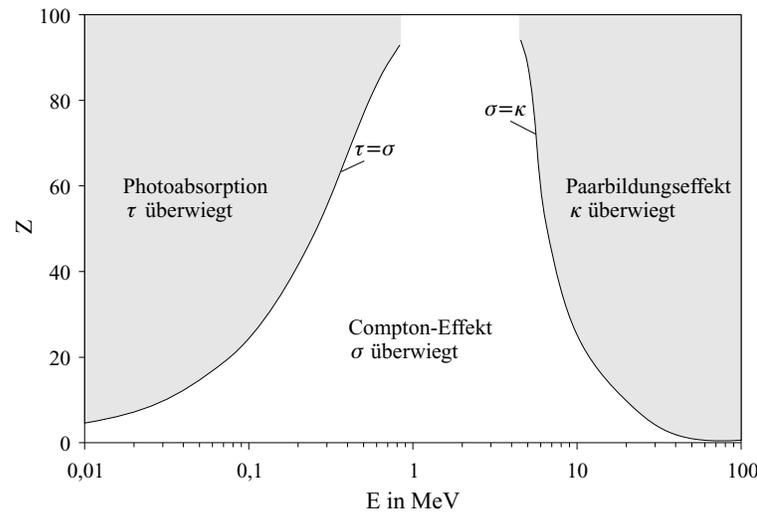


Abbildung 3.2: Verteilung der verschiedenen Schwächungsmechanismen Photoeffekt (τ), Comptoneffekt (σ) und Paarbildung (κ) nach Hübner [25]

Der Massenschwächungskoeffizient

Der Schwächungskoeffizient ist nun abhängig von der Dichte ρ der durchstrahlten Materie. Da man häufig eine Beschreibung, die nicht von der Dichte ρ , sondern nur noch von der Ordnungszahl z und der Energie E abhängig ist, benötigt, wird vielfach der *Massenschwächungskoeffizient* $\left(\frac{\mu}{\rho}\right)$ benutzt. Dieser hängt mit dem linearen Schwächungskoeffizienten μ über

$$\mu = \left(\frac{\mu}{\rho}\right) \rho$$

zusammen, und für das Schwächungsgesetz ergibt sich dann die Form:

$$I = I_0 \cdot e^{-\left(\frac{\mu}{\rho}\right) \cdot \rho \cdot d}$$

Besteht die durchstrahlte Materie nun nicht aus einem Stoff, sondern setzt sich aus mehreren Substanzen zusammen, so kann man die einzelnen Koeffizienten zu einem gesamten Massenschwächungskoeffizienten zusammenfassen:

$$\left(\frac{\mu}{\rho}\right)_{ges} = \sum_{i=1}^n \frac{p_i}{100} \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_i$$

Hier sind:

p_i : prozentualer Massenanteil und
 $\left(\frac{\mu}{\rho}\right)_i$: Massenschwächungskoeffizient
 des i -ten Stoffes des Stoffgemisches.

Energieabhängigkeit der Schwächung

Der von der Dichte unabhängig definierte Massenschwächungskoeffizient ist jedoch energieabhängig.

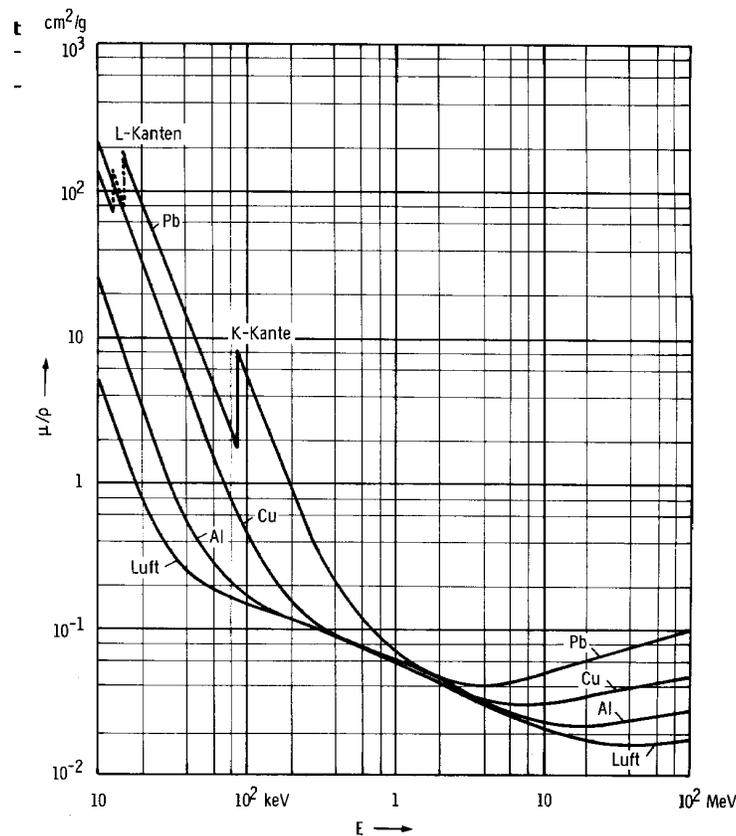


Abbildung 3.3: Energieabhängigkeit des Massenschwächungskoeffizientens $\left(\frac{\mu}{\rho}\right)$ anhand einiger beispielhafter Stoffe nach [14]

In der Abbildung 3.3, in der sich drei Bereiche unterscheiden lassen, kann man diese Abhängigkeit erkennen:

- einen mit steigender Energie abfallenden Bereich, in dem die Schwächung durch den Photoeffekt vorherrscht, und für den annähernd gilt $\left(\frac{\mu}{\rho}\right) \sim \frac{1}{E^3}$.
- den flacheren Mittelteil, in dem alle Kurven sehr eng beieinander liegen, und in dem die Schwächung maßgeblich durch den Compton-Effekt stattfindet und der nahezu vom Material (der Ordnungszahl) unabhängig ist. Es gilt ungefähr $\left(\frac{\mu}{\rho}\right) \sim \frac{1}{E}$.
- den dritten, wieder ansteigenden Teil, in dem die Paarbildung dominant ist, und die anderen beiden Effekte stark nachlassen.

Diese Energieabhängigkeit wird dazu genutzt, die polychromatische Strahlung der Röntgenröhre energetisch einzuengen. Dies ist zum einen erwünscht, damit möglichst wenig Ungenauigkeiten bei der quantitativen Auswertung durch die Polychromie der Strahlung entstehen, zum anderen wird niederenergetische Strahlung wesentlich besser vom menschlichen Gewebe absorbiert und kann daher eher zu Schäden führen.

Um das Rechnen mit polychromatischer Röntgenstrahlung zu erleichtern, wird häufig die sogenannte effektive Photonenenergie definiert: diese soll diejenige Photonenenergie einer monochromen Strahlung definieren, die dem Schwächungsverhalten nach der gegebenen polychromen Strahlung equivalent ist. Diese Näherung der polychromatischen Strahlung durch eine einzige Energie ist in der Praxis gängig, kann jedoch nicht exakt durchgeführt werden, da die Schwächung einerseits wie in Abb.3.3 gezeigt von der Energie abhängt, andererseits sich aber durch den mit steigender Energie fallenden Schwächungskoeffizienten die Strahlung beim Durchtritt durch die Materie zunehmend aufhört, und dadurch die effektive Photonenenergie wiederum von der Dicke des Materials abhängig (Abb.3.4) ist.

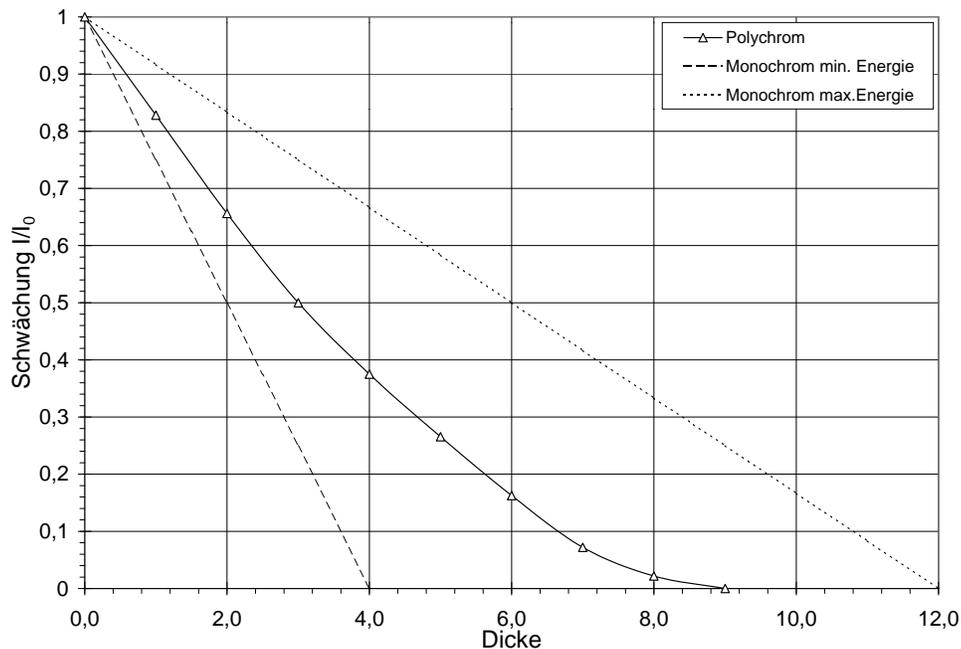


Abbildung 3.4: Schwächungskurve für polychrome Strahlung. Es ist zu erkennen, daß auch in halblogarithmischer Darstellung die Schwächungskurve keine Gerade bildet. Nach [14]

Um den Effekt der polychromen Strahlung zu mindern, werden in den Strahlengang der Röntgenröhre Filterplatten (zumeist aus Aluminium) eingebracht, die wegen des höheren Massenschwächungskoeffizienten bei niedrigen Energien verstärkt niederenergetische Strahlung filtern und so das Spektrum einengen.

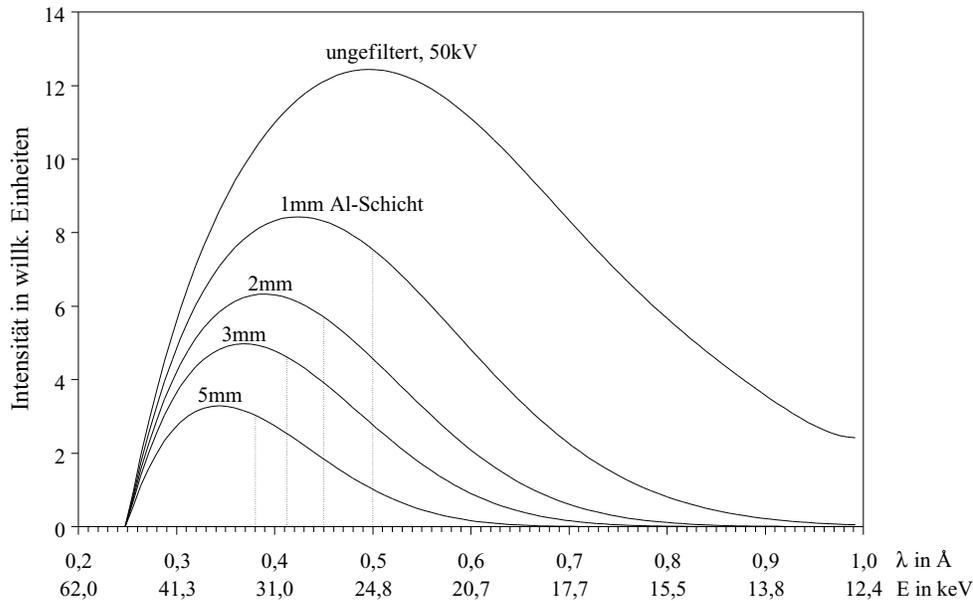


Abbildung 3.5: Bremspektrum einer Röntgenröhre mit der Beschleunigungsspannung $\hat{U} = 50\text{KeV}$ mit Aluminiumfilterung. Gestrichelt sind die effektiven Photonenergien des jeweiligen Spektrums eingezeichnet. Nach [57]

Man kann erkennen, daß mit zunehmender Filterdicke die Energieverteilung schmäler wird, aber gleichzeitig zum einen die mittlere und die maximale Intensität abnehmen, zum anderen aber die effektive Photonenergie wächst. Dies ist für die medizinische Anwendung auf zweifache Art nützlich, da einerseits die Fehler durch die polychromatische Strahlung verringert werden und andererseits wegen der Aufhärtung der Strahlung die Strahlenbelastung des Körpers abnimmt.

3.2 Der Röntgenfilm als Detektor

Aufgrund der oben beschriebenen Vorgänge wird die Strahlung vom Knochen gegenüber dem umgebenden Weichteil viel stärker geschwächt. Um diesen Effekt ausnutzen zu können, muß für eine weitere diagnostische Auswertung die Intensität der durchtretenden Röntgenstrahlung quantitativ erfaßt werden. Zu diesem Zweck sind verschiedene Detektoren einsetzbar, zu deren üblicherweise benutzten die folgenden Detektorsysteme zählen:

- Ionisationskammer
- Zählrohre
- Halbleiterdetektoren
- Röntgenbildverstärker
- Röntgenfilm

Mit den ersten drei Detektortypen lassen sich nur punktförmige Messungen der Strahlenintensität vornehmen, während die beiden letzten eine flächenförmige, d.h. zweidimensionale Erfassung der Strahlung ermöglichen. Dabei weist der Röntgenbildverstärker eine geringere Ortsauflösung auf, so daß er vorzugsweise für schnell veränderliche Vorgänge wie z.B. angiographische Untersuchungen eingesetzt wird. Für die diagnostische Beurteilung des Knochens benötigt man hingegen ein Detektorsystem mit geringer Zeit-, aber hoher Ortsauflösung, wie es nur mit einem Röntgenfilm erreicht werden kann. Aus diesem Grunde - insbesondere, da bei den vorliegenden Untersuchungen auch die sehr feingegliederte Knochenstruktur mit bewertet werden soll - wird ein Röntgenfilm als Detektor verwendet.

Der Röntgenfilm besteht aus einer Trägerschicht (Abb.3.6), auf der die eigentliche für Licht- und Röntgenstrahlungen empfindliche Photoemulsion aufgebracht ist. Über der photoempfindlichen Schicht ist eine Schutzschicht angebracht.

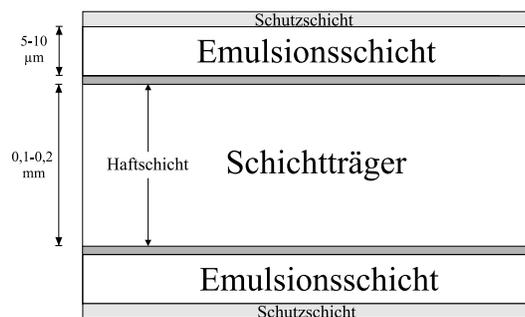


Abbildung 3.6: Schematischer Querschnitt durch einen Röntgenfilm

Die Emulsionsschicht des Filmes besteht in der Regel aus einer Dispersion von Silberhalogenid-Salzen ($AgBr$, AgI) und Gelatine (traditionell Emulsion genannt).

Die Ortsauflösung des Filmes hängt maßgeblich von der Größe der in der Emulsionsschicht eingebetteten Kristalle ab, die bei einem normalen Folienfilm (s.u.) einen Durchmesser von 0.3 - 2,5 μm besitzen.

Um die Empfindlichkeit des Filmes zu erhöhen, werden auf beiden Seiten der Trägerschicht photoempfindliche Schichten angebracht. Die doppelte Schicht hat im Gegensatz zu einer doppelt so dicken Schicht den Vorteil, daß beim Entwicklungs-, Fixier- und Trocknungsvorgang die Chemikalien gleichmäßiger und schneller die Schichten durchdringen und somit der entwickelte Film qualitativ besser wird, aber auch Zeit gespart wird (im klinischen Alltag ebenfalls sehr wichtig).

Ein Nachteil der Silberhalogenid-Schicht ist, daß sie zwar noch auf Röntgenstrahlung anspricht, jedoch darauf im Gegensatz zu Licht aus dem sichtbaren Spektrum relativ unempfindlich ist. Um diese Schwäche zu kompensieren, werden sogenannte Verstärkerfolien vor der Emulsionsschicht eingefügt. Diese Folien bestehen aus einem fluoreszierenden Material, das durch die Röntgenquanten angeregt wird und daraufhin langwelligere Photonen emittiert. Zum einen können von einem Röntgenquant mehrere Photonen durch Fluoreszenz erzeugt werden, zum anderen ist - wie erwähnt - der Film empfindlicher für diese Wellenlängen. Verstärkerfolien werden zumeist auf der Basis von Calciumwolframat (CaWO_4), verschiedener Bariumverbindungen oder auf der Basis von Salzen der Elemente der seltenen Erden hergestellt. Während sich eine dem Film zugefügte Folie positiv auf die Empfindlichkeit und damit die Bestrahlungsdauer (bis Faktor 10 ist möglich) auswirkt, verschlechtert sich bei der Anwendung die örtliche Auflösung des Filmes, da einerseits die Folienkristalle relativ groß sind (ca 5-10 μm) und andererseits durch die Dicke der Folie das Bild ohnehin unscharf abgebildet wird.

Ist der Film mit Röntgenstrahlung belichtet worden, so steht nach der Entwicklung und Fixierung ein Bild zur Verfügung, dessen Schwärzungsgrad in Zusammenhang mit der Belichtung (Zeit der Bestrahlung multipliziert mit der einfallenden Intensität) steht. Man definiert für die Schwärzung die optische Dichte OD , indem man die Schwächung von Licht bei der Durchstrahlung des Filmes mittels eines Densitometers mißt und definiert :

$$OD = \lg \frac{I_{ein}}{I_{aus}}$$

Die Optische Dichte des Filmes hängt mit der Belichtung folgendermaßen zusammen [14] (sog. Luthergleichung):

$$OD = \frac{\gamma \cdot w}{0.6} \cdot \left(10^{\frac{0.6}{w} \cdot H/H_i} + 1 \right)$$

mit :

Größe	Bedeutung
$H = I_0 \cdot t$	Belichtung = einfallende Intensität · Zeit
γ	Kontrasteigenschaft des Filmes
w	Weichheit des Filmes
H_i	Empfindlichkeitskriterium des Filmes

Tabelle 3.1: Größen in der Luthergleichung

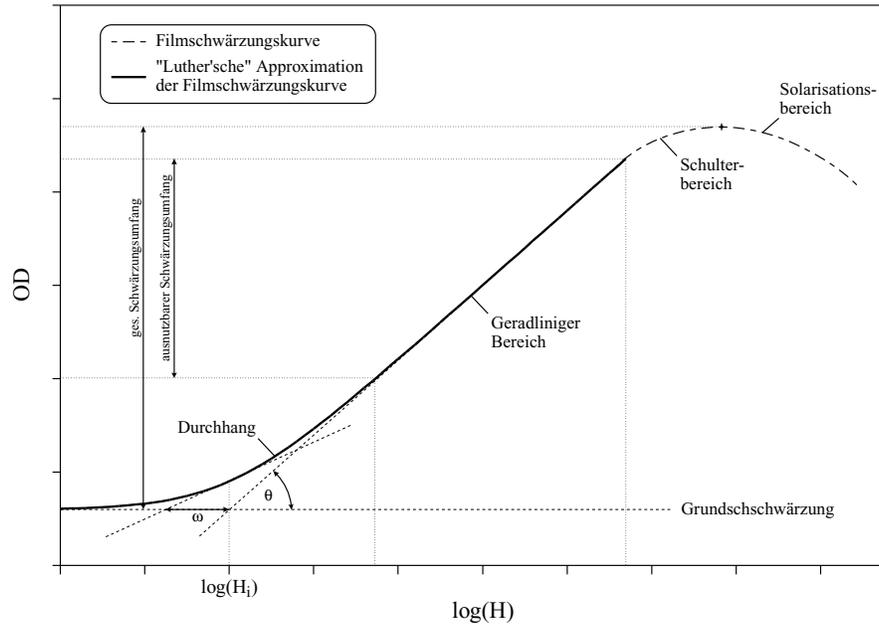


Abbildung 3.7: Schematische Darstellung der Schwärzungskurve (Lutherkurve) nach [14].

Die für die Luthergleichung benötigten Größen sind in der Praxis aber leider weder direkt zugänglich, noch konstant zu halten, sondern sind stark abhängig von der exakten Dauer der Belichtung, der Entwicklungszeit, der Temperatur bei der Entwicklung und vielen weiteren Einflußfaktoren. Aus diesem Grunde wird mit dem zu untersuchenden Objekt eine Referenz mit aufgezeichnet, deren Eigenschaften bekannt sind und mit deren Hilfe die genannten Unabwägbarkeiten eliminiert werden können.

3.3 Prinzip der röntgendensitometrischen Mineralgehaltsbestimmung

In 3.1 wurde aufgezeigt, wie die Schwächung von Röntgenstrahlung mit den Eigenschaften der durchstrahlten Materie zusammenhängt, in Kapitel 3.2 folgten dann die quantitativen Zusammenhänge zwischen Filmschwärzung und der vorausgegangenen Belichtung des Filmes. Aufgrund dieser Betrachtungen ist es möglich, aus der beobachteten Filmschwärzung einen Schluß über die Zusammensetzung des durchstrahlten Materials zu ziehen.

Für die Bestimmung des Knochenmineralgehaltes mit Hilfe einer Radiographie sind jedoch weitere Überlegungen nötig, da das von der Röntgenstrahlung durchdrungene Gewebe inhomogen ist und ein aus mehreren verschiedenen Stoffen bestehendes Material darstellt (siehe Kap. 2).

Der Knochen selbst ist ebenfalls ein Mischgewebe, welches in erster Näherung aus einem mineralischen Anteil, der die Röntgenstrahlung aufgrund seiner höheren effektiven Ordnungszahl stark schwächt, und aus einem organischem Anteil, der in seinen Schwächungseigenschaften dem Wasser ähnelt, besteht. Genauer betrachtet enthält der organische Anteil Kollagen, Fett (Mark) und Wasser.

Der mittlere Schwächungskoeffizienten $\bar{\mu}$ eines Gemisches mit dem Volumen V_g , das aus einem mineralischen Volumen V_m mit dem Schwächungskoeffizienten μ_m und einem organischen Volumen V_w mit dem Schwächungskoeffizienten μ_w besteht, berechnet sich zu:

$$\bar{\mu} = \mu_m \cdot \frac{V_m}{V_g} + \mu_w \cdot \frac{V_w}{V_g}$$

Als Massenschwächungskoeffizient ausgedrückt, wobei $\bar{\rho}$ die mittlere Dichte des Gesamtstoffes, m_g die Gesamtmasse und m_m bzw. m_w die Teilmassen darstellt, ergibt sich:

$$\overline{\left(\frac{\mu}{\rho}\right)} = \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_m \cdot \frac{m_m}{m_g} + \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_w \cdot \frac{m_w}{m_g}$$

Die gemittelte Dichte $\bar{\rho}$ berechnet sich aus den Massen- und Volumenanteilen:

$$\bar{\rho} = \frac{m_m + m_w}{V_m + V_w} = \rho_m \cdot \frac{V_m}{V_g} + \rho_w \cdot \frac{V_w}{V_g}$$

Der Mineralgehalt des Mischgewebes Knochen ergibt sich aus:

$$c_m = \frac{m_m}{V_m + V_w}$$

Um den Mineralgehalt c_m zu berechnen, ist es nötig, aus dem Schwächungsgesetz das Verhältnis $\frac{I}{I_0}$ zu kennen. Dieses ließe sich theoretisch aus der Kenntnis der einfallenden Intensität I_0 und der Schwärzung des Filmes mit Hilfe der Lutherkurve (Abb.

3.7) berechnen. Bei dieser Berechnung sind jedoch so viele unbekannte Variablen involviert (einfallende Intensität, Filmeigenschaften, Filmentwicklung, usw.), so daß eine quantitative Auswertung (nahezu) unmöglich wird.

Einen Weg aus dieser Situation bietet die vergleichende Röntgendensitometrie. Bei dieser Methode werden in einem Röntgenbild nur Schwärzungswerte miteinander verglichen und da die funktionalen Abhängigkeiten des Schwächungsgesetzes, die Lutherkurve und die Umrechnung des Knochenmineralgehalts monotone Funktionen sind, bedeutet eine gleiche Schwärzung des Filmes auch eine gleiche Schwächung der Röntgenstrahlung. Somit ist eine weitergehende quantitative Auswertung möglich, und da die Methode hierfür die Grundlage zu der vorliegenden Arbeit ist, wird sie im Kapitel 4.1 ausführlich beschrieben.

4 Physikalische Methoden der Skelettdiagnostik

Wie schon im vorangegangenen Kapitel dargelegt, läßt sich eine genaue Diagnose des Skelettsystems dadurch erreichen, daß man mit einer Biopsie dem Körper eine kleine Knochenprobe entnimmt und diese anschließend chemisch analysiert. Da es sich hierbei jedoch um ein stark invasives Verfahren handelt, verzichtet man - bis auf wenige dringend gebotene Ausnahmen - auf diese und bevorzugt stattdessen Methoden, die ohne invasive Nebenwirkungen eine Erfassung des Skelettstatus des Körpers ermöglichen.

Hierfür sind in der Vergangenheit verschiedene physikalische Verfahren entwickelt worden, die es gestatten, auf weit weniger invasive Weise eine Bestimmung der Mineralmasse und der biomechanischen Festigkeit des menschlichen Knochens vorzunehmen. Ebenfalls in dem vorhergehenden Kapitel wurde angemerkt, daß die durch den hohen Kalziumgehalt des Knochens bedingte starke Strahlenschwächung eine herausragende Rolle spielt, so daß der größte Teil der Meßmethoden auf radiologischen Verfahren beruht.

Gerade in neuester Zeit wurden auch andere, nicht-radiologische Meßverfahren weiter entwickelt, zu deren wichtigsten insbesondere die Magnetresonanztomographie und die Ultraschallattenuation gehören, die zwar zur Zeit noch gewisse Nachteile aufweisen, jedoch in zunehmenden Maße zum Einsatz gelangen.

4.1 Radiologische Verfahren

Die radiologischen Verfahren gehören zu den ältesten nicht-invasiven Methoden der Skelettdiagnostik; denn schon bei der Entdeckung der Röntgenstrahlung durch Wilhelm Conrad Röntgen vor mehr als einhundert Jahren war eine Hand, auf der man - wenn auch bei diesem Entwicklungsstand noch etwas unscharf - das Handskelett erkennen konnte. Da es schon bald gelang, die Qualität der Röntgenabbildungen erheblich zu verbessern, wurde die Skelettdiagnostik mit Hilfe von Röntgenbildern - den sogenannten radiologischen Verfahren - schon bald zu Standardmethoden, die noch bis in die achtziger Jahre Anwendung fanden und auch heute noch finden.

Morphometrische Meßwerte

Das Röntgenbild stellt eine zweidimensionale Projektion des dreidimensionalen Untersuchungsobjekts Knochen dar, und ohne zusätzliche Informationen ist es nicht möglich, Aussagen über die Mineralmasse oder insbesondere über den Mineralgehalt zu erhalten.

So wurden zunächst Methoden entwickelt, bei denen man mit Hilfe der aus dem Röntgenbild bestimmten geometrischen Abmessungen des Knochens - unter Annahme einer zylinderförmigen Geometrie - indirekt auf die Wandstärke und die Mineralmasse und

damit auf die biomechanische Stabilität geschlossen wird. Dies sind die sogenannten morphometrischen Meßverfahren, bei denen eine Knochenschichtdicke oder Kombination von geometrischen Abmessungen als Index aufgetragen wird, der dann als Maß für die biomechanische Stabilität des Knochens verwendet wird. Insbesondere zu nennen sind hier die von Exton[11], Barnett[4], Meema [49] definierten Indizes (siehe auch [65]):

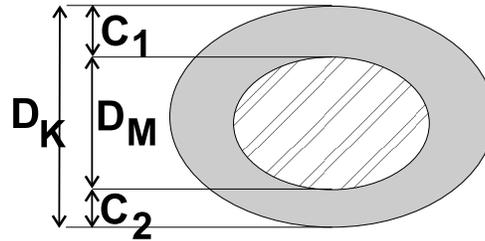


Abbildung 4.1: Schematischer Querschnitt eines Röhrenknochens mit Maßen für die Bestimmung morphometrischer Indizes

- **Einfache Kompaktadicke**

Dicke der Kompakta:
 C_1 oder C_2 [mm]

- **Kombinierte Kompaktadicke** (nach [49])

Kombinierte Dicke der Kompakta auf beiden Seiten des Knochens:
 $C_1 + C_2$ [mm]

- **Barnett-Nordin-Index (Compacta-Index)** (nach [4])

Verhältnis der kombinierten Kompaktadicke zur Gesamtdicke des Knochens:
 $\frac{C_1 + C_2}{D_K}$

- **Exton-Smith-Index (Compacta-Flächen-Index)** (nach [11])

Fläche der Kompakta unter der Annahme eines zylindrischen Querschnitts (wobei der Faktor $\frac{\pi}{4}$ vernachlässigt wurde):
 $D_K^2 - D_M^2$ [mm²]

- **Prozentuale Querschnittsfläche** (zylindrisch genähert)

Als Erweiterung zum Exton-Smith-Index mit dem Barnett-Nordin-Index, kann die prozentuale Querschnittsfläche der Kompakta bestimmt werden:
 $100 \cdot \frac{D_K^2 - D_M^2}{D_K^2}$

Photoabsorptiometrische Verfahren und ihre Weiterentwicklung

Ein Nachteil der auf der Anwendung von Röntgenbildern basierenden Methoden ist das schon eingangs erwähnte breite Spektrum der Röntgenstrahler, das sich über einen

relativ großen Energiebereich erstreckt. Durch bevorzugte Schwächung der "weichen" Strahlungskomponenten kommt es bei der Durchdringung einer Materieschicht zu einer zunehmenden "Aufhärtung" der Röntgenstrahlung, die zu einem sich mit der Eindringtiefe ständig erhöhenden Wert für den Schwächungskoeffizienten führt und somit eine Bestimmung der Mineralkonzentration erschwert.

Eine Vermeidung dieser Fehlerquelle läßt sich durch Verwendung von monoenergetischer Strahlung erreichen. Als in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts die Herstellung radioaktiver Präparate technisch beherrscht wurde, standen alsbald eine Reihe von radioaktiven Isotopen zur Verfügung, die als relativ monoenergetische Strahlungsquellen zum Einsatz gelangten. Die Anwendung dieser Isotopenstrahlung, die dann allerdings nur für punktförmige Messungen mit Szintillationszählern als Detektoren verwendet werden konnte, wurde mit "Single Photon Absortimetrie" - abgekürzt SPA - bezeichnet.

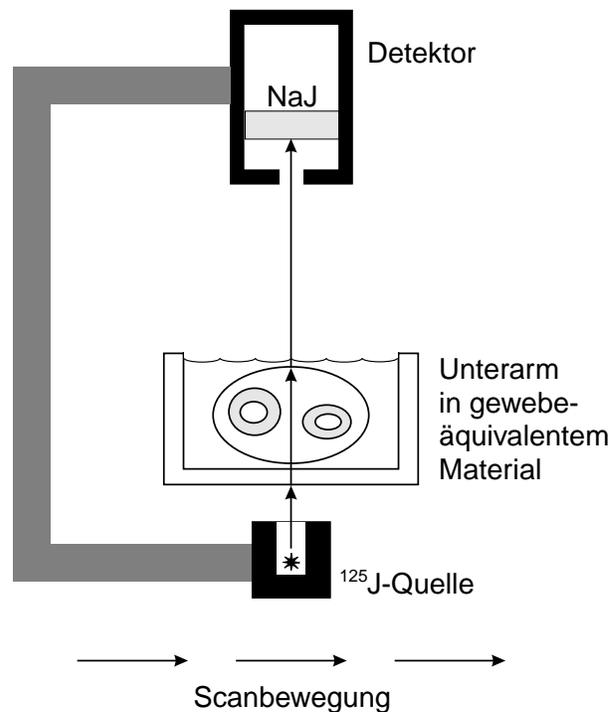


Abbildung 4.2: Prinzip der Single Photon Absortimetrie. Aus [65]

Diese Methode wurde 1963 von Cameron und Sorenson [6] erstmalig für die Bestimmung der Knochenmineralmasse angewendet, wobei als radioaktive Quelle ^{125}I und ^{241}Am und ein Szintillationszähler als Detektor benutzt wurden. Bei der SPA wird die entsprechende Knochenregion - in den meisten Fällen der Unterarm - zur Kompensation der Weichteilkomponente in einem Wasserbad positioniert und die radioaktive Quelle zusammen mit dem starr verbundenem Detektor auf einem vorgegebenen Scanweg über das Meßobjekt bewegt (siehe Abb. 4.2).

Die SPA liefert nach der Auswertung jedoch noch nicht die Knochenmineralkonzentration, sondern den Mineralgehaltswert in $\frac{g}{cm}$, der als Maß für die Knochenstabilität genutzt wird. Der Vorteil dieser Methode liegt in der geringen Strahlenbelastung und dem Verzicht auf komplexe Nachbearbeitungen wie beispielsweise die Filmentwicklung. Ein grundsätzlicher Nachteil der SPA ist, daß die Anwendung wegen der fehlenden Weichteilkorrektur auf das periphere Skelett beschränkt ist. Aus diesem Grunde wurde die Zwei-Energie-Methode DPA eingeführt, in der Photonen mit zwei Energien erzeugt und getrennt detektiert werden. Auf diese Weise ist es möglich, durch die unterschiedliche Schwächung der beiden Energien die Fett- bzw. Weichteileinflüsse ohne ausgleichendes Wasserbad zu korrigieren. Häufig benutzt wurde hierfür das Nuklid ^{153}Gd , das beim Zerfall Photonen der Energien 44 keV und 100 keV emittiert. Nachteilig an dieser Methode sind die langen Meßzeiten und die Tatsache, daß, um die Komponenten Weichteil und Knochen trennen zu können, angenommen wird, das Weichteil sei homogen in seinem Aufbau, was aber beispielsweise gerade bei Fettanlagerungen nicht der Fall ist.

Die Messmethoden mit Radionukliden sind heute nahezu abgelöst worden durch im Prinzip gleiche Messungen mit Röntgenröhren als Strahlungsquelle. Der Grund hierfür ist der (durch Gesetze und Vorschriften) relativ aufwendige Umgang mit radioaktiven Stoffen und die Tatsache, daß diese zerfallen und daher häufig ersetzt werden müssen.

Die den Photonenabsorptometrie äquivalenten Röntgenabsorptometrie-Methoden (Single X-ray Absorptiometry – SXA – und Dual X-ray Absorptiometry – DXA) basieren auf den gleichen physikalischen Grundlagen, bis auf die Tatsache, daß die Strahler eben nicht mehr monochromatisch sind.

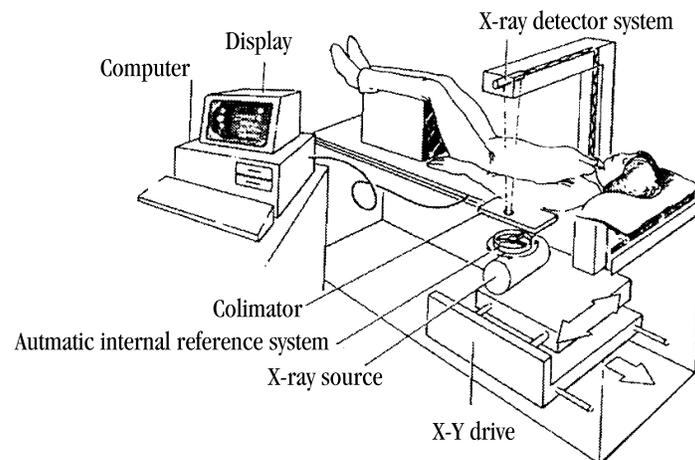


Abbildung 4.3: Schematische Darstellung des DXA nach [17]

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß SXA und DXA im heutigen klinischen Alltag häufig angewendete adäquate Meßmethoden mit genügender Genauigkeit

zur Messung des Mineralgehalts an wichtigen Knochen, wie der Wirbelsäule, dem Femurkopf oder dem Unterarm, darstellen.

Quantitative Röntgendensitometrie

Auch wenn die Methoden der Photoabsorptiometrie in jüngster Zeit noch weiter entwickelt werden, so sind sie jedoch nicht in der Lage, Detailinformationen wie z.B. die Trabekelstruktur des Knochens mit der erforderlichen Genauigkeit wiederzugeben. Da der Röntgenfilm eine sehr viel höhere Orstauflösung aufweist, lassen sich solche Strukturparameter nur mit Hilfe eines Röntgenbildes berechnen.

Wie schon in dem vorangegangenen Kapitel dargestellt, dient ein Röntgenbild zwar überwiegend zur visuellen d.h. qualitativen Befundung bei der Erkrankung des Knochens oder auch eines anderen Organs. Unter Zuhilfenahme von zusätzlichen Informationen lassen sich jedoch anhand des Röntgenbildes auch quantitative Informationen wie z.B. die Knochendichte bestimmen. Dieser Bereich der quantitativen Röntgenbildauswertung wird im allgemeinen mit *Röntgendensitometrie* bezeichnet.

Wie in 3.3 dargelegt wurde, ist im mittleren Schwächungskoeffizienten $\bar{\mu}$ die Mineralkonzentration c mit enthalten. Das Intensitätsverhältnis der geschwächten Röntgenstrahlung, das über die Schwärzungskurve aus dem Schwärzungsprofil des abgetasteten Röntgenbildes gewonnen wird, liefert jedoch zunächst das Produkt aus Schwächungskoeffizient und Dicke, also $\bar{\mu} \cdot d$. Um den Schwächungskoeffizienten $\bar{\mu}$ selbst zu ermitteln, muß auch die Dicke d des durchstrahlten Objekts bekannt sein. Bei der quantitativen Röntgendensitometrie geschieht dies mit Hilfe einer zweiten Röntgenaufnahme, die senkrecht zur ersten Durchstrahlungsrichtung aufgenommen wird. Mit dieser "biplanen" Aufnahmetechnik erhält man dann die Dicke d , so daß sich dann auch die gewünschte Größe $\bar{\mu}$ bestimmen läßt, die letztendlich die Information über den Mineralgehalt liefert.

Bei diesem Verfahren ist jedoch zu beachten, daß der zu bestimmende Mineralgehaltswert respektive der Schwächungskoeffizient durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst wird. Zum einen hängt der auf dem Röntgenbild wiedergegebene Schwärzungswert nicht nur von der Filmemulsion, sondern auch von der Belichtungszeit der Röntgenaufnahme und von den Entwicklungsparametern wie Temperatur, Dauer und Badkonzentration ab. Zum anderen tritt bei der Durchstrahlung eines Meßobjektes - wie schon zuvor erwähnt - mit zunehmender Eindringtiefe eine Aufhärtung der Röntgenstrahlung und damit eine tiefenabhängige Vergrößerung des Schwächungskoeffizienten μ auf. Durch die starke Abhängigkeit des Schwächungskoeffizienten von diesen Parametern ist der Wert des auf diese Weise bestimmten Knochenmineralgehalts mit großen Fehlern behaftet und somit für praktische Untersuchungen nicht mehr verwendbar.

Diese Fehlerquellen lassen sich zwar nicht grundsätzlich vermeiden, doch sie können

durch ein nachfolgend beschriebenes Verfahren weitgehend kompensiert werden. Aus diesem Grunde wird auf dieselbe Röntgenaufnahme ein Referenzobjekt mit bekannten Schwächungseigenschaften und mehreren Schichtdicken zusammen mit dem zu untersuchenden Knochen abgebildet. In der Regel benutzt man dazu Treppen oder Keile aus Aluminium oder einem anderen, dem Knochen möglichst ähnlichen Material (siehe z.B.: [29,77,82]). Das Röntgenbild dieses Referenzbildes unterliegt nun in gleicher Weise wie das des zu untersuchenden Knochens den Entwicklungsparametern und der Strahlenaufhärtung bei der Belichtung.

Bei der Auswertung dieser als *Referenzdensitometrie* bezeichneten Methode wird nun ein Vergleich der beiden in Knochen wie im Referenzsystem verursachten Schwärzungswerte vorgenommen, so daß man wie nachfolgend gezeigt, einen sehr viel genaueren Wert der Schwächungskoeffizienten und damit eine genauere Basis für die Bestimmung des Knochenmineralgehalts erhält, der für die Messung im klinischen Einsatz geeignet ist.

Es gilt also unter der Annahme monochromer Strahlung, wenn der Schwächungskoeffizient und die Dicke der Referenz mit μ_{ref} bzw. d_{ref} bezeichnet werden und die Werte des durchstrahlten Objects mit μ_{obj} bzw. d_{obj}

$$I_0 \cdot e^{-\mu_{ref}d_{ref}} = I_0 \cdot e^{-\mu_{obj}d_{obj}}$$

Diese Gleichung ist wegen der Eineindeutigkeit der e-Funktion genau dann erfüllt, wenn die Exponenten der e-Funktion übereinstimmen, also

$$\mu_{ref} \cdot d_{ref} = \mu_{obj} \cdot d_{obj}$$

Allerdings gilt die vorige Betrachtung nur unter der Annahme von homogen verteiltem Material. Da das durchstrahlte Objekt im Falle des menschlichen Fingers aus dem Knochen umgebenden Weichteil und dem Knochen selbst, der seinerseits aus (siehe Kap.2.1) organischen und anorganischen Anteilen zusammengesetzt ist, besteht, sind weitere Berechnungen nötig. Geht man also von N überlagerten Schichten homogenen Materials mit den Dicken d_i und den Schwächungseigenschaften μ_i aus, so erhält man:

$$\mu_{ref} \cdot d_{ref} = \sum_{i=1}^N \mu_i \cdot d_i$$

Bei der Knochenmineralgehaltsbestimmung sind hier in der Hauptsache zwei (relativ) homogene Schichten zu unterscheiden: der Knochen selbst und das Weichteil. Sind der Massenschwächungskoeffizient des Weichteils und zusätzlich dessen Dicke bekannt, läßt sich der Knochenanteil an der Schwächung berechnen. Es gilt:

$$\begin{aligned} \mu_{ref} \cdot d_{ref} &= \mu_{wt} \cdot d_{wt} + \mu_{kno} \cdot d_{kno} \\ \mu_{kno} \cdot d_{kno} &= \mu_{ref} \cdot d_{ref} - \mu_{wt} \cdot d_{wt} \end{aligned}$$

Mit bekannter, konstanter Gesamtdicke d_g folgt:

$$\begin{aligned}\mu_{ref} \cdot d_{ref} &= \mu_{wt} \cdot (d_g - d_{kno}) + \mu_{kno} \cdot d_{kno} \\ \Rightarrow \mu_{kno} &= \mu_{ref} \frac{d_g}{d_{kno}} - \mu_{wt} \frac{d_g - d_{kno}}{d_{kno}}\end{aligned}$$

Unter der Annahme folgt hieraus die sog. Colbert Formel (genaue Herleitung siehe [7]):

$$c_{ao} = \rho_{ao} \cdot \frac{\left(\frac{d_{ref} - d_{ref_{wt}}}{d_{kno}} \right) - \mu_{org}}{\mu_{ao} - \mu_{org}},$$

wobei c_x die Konzentration der jeweiligen Komponente, d_x die Dicke und μ_x den Schwächungskoeffizienten bezeichnen. Die Komponenten sind Weichteil (*wt*), anorganische (*ao*) und organische (*org*) Anteile des Knochens.

Für die angegebene Colbert-Formel ist es notwendig, die Dicke des durchstrahlten Weichteils und des Knochens zu kennen. Diese Messungen ermöglicht die in 5.1 vorgestellte sogenannte Rotterdamer Methode.

Quantitative CT

Das klassische Röntgenbild ist und bleibt ein bedeutendes Hilfsmittel der medizinischen Diagnostik, das es gestattet, Informationen aus dem Inneren des Körpers auf "unblutige" Weise wiederzugeben. Es weist – abgesehen von der Strahlenbelastung – allerdings auch bei der Bildgebung gewisse Nachteile auf. Wie schon bei der Entstehung des Röntgenbildes beschrieben, durchdringt die Röntgenstrahlung alle vor der Filmebene liegenden Materialschichten, und der erzeugte Schwärzungswert liefert eine Information über die Summe aller im Strahlenweg überlagerten Organschichten. Deswegen wird das Röntgenbild auch als Superpositions- oder Überlagerungsbild bezeichnet. Diese Überlagerung kann nun zu Schwierigkeiten bei der diagnostischen Befundung führen, wenn man nur einen eng begrenzten Organbereich, wie z.B. die Wirbelsäule, untersuchen will. Die Wirbelsäule ist nämlich von einer 30 cm dicken Weichteilschicht überlagert, die in der Röntgenaufnahme mit abgebildet wird und damit die Erfassung von Detailinformationen über die Wirbel erschwert.

Verfahren, die es mit Hilfe von Röntgenaufnahmen aus verschiedenen Richtungen ermöglichen, auch von tiefer liegenden Schichten des Körpers hochauflösende Abbildungen zu erstellen, wurden schon um 1930 herum entwickelt und als tomographische bzw. Schicht-Aufnahmen bezeichnet.

Der Durchbruch zu einer neuen Aufnahmetechnik gelang jedoch erst wesentlich später im Jahre 1973 durch Auswertung mit leistungsfähigen Computern – der Computertomographie, die von Hounsfield und McCormack entwickelt wurde. Bei diesem Verfahren wird der Patient von einem sehr dünnen Röntgenstrahl aus verschiedenen

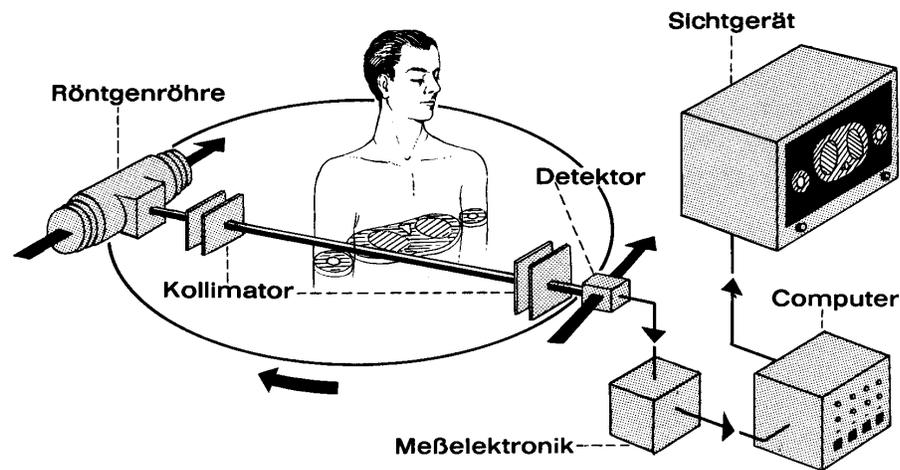


Abbildung 4.4: Prinzip der Computer-Tomographie aus [12]

Richtungen in jeweils einer Ebene durchstrahlt, die dazugehörige Schwächung mittels eines mitgeführten, gegenüberliegenden Detektors erfaßt und gespeichert. Dieser Vorgang der Projektionsaufnahme wird Schicht für Schicht durchgeführt, bis der gesamte interessierende Körper erfaßt ist.

Der gespeicherte 3-dimensionale Satz von noch überlagerten Daten wird mittels eines definierten mathematischen Verfahrens – der gefilterten Rückprojektion – in einen Satz von Schwächungswerten der körperinneren Volumenelemente, den sogenannten Voxeln, überführt, die üblicherweise in sog. Hounsfield-Einheiten angegeben sind. Diese Hounsfield-Einheiten sind auf den Schwächungswert von Wasser bezogen und definiert als:

$$H = 1000 \cdot \frac{\mu_{\text{Gewebe}} - \mu_{\text{Wasser}}}{\mu_{\text{Wasser}}} .$$

Die Schwächungswerte werden dann wiederum als Schwärzungswerte interpretiert und damit eine dem Röntgenbild ähnlich Darstellung der durchstrahlten Körperschicht erstellt (siehe Abb.4.5).

Das Bemerkenswerte hieran ist, daß diese Darstellung kein Überlagerungsbild mehr ist, sondern daß jeder Organbereich entsprechend seiner Position mit seiner eigenen Schwächung dargestellt wird. Kritisch anzumerken ist jedoch, daß es sich bei jedem Schwärzungswert um einen aus einer Vielzahl von separaten Messungen berechneten Wert handelt.

Dieses zunächst für eine visuelle, d.h. qualitative Befundung örtlich getrennter Organe entwickelte Methode wurde schon bald auch für quantitative Untersuchungen herangezogen. Schon im Jahre 1974 verwendete Rügsegger (Rügsegger et.al.[64]) ein weiterentwickeltes computertomographisches Verfahren, mit dem er die örtliche Ver-

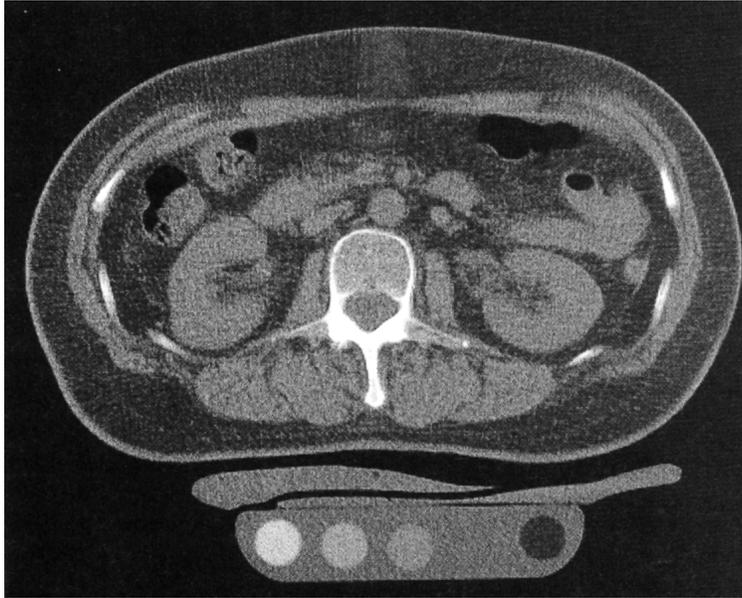


Abbildung 4.5: Ein 10mm dicker Schnitt durch die Mitte des Wirbels L2. Das QCT Phantom zur Kalibrierung ist an der unteren Bildseite zu sehen (aus [17])

teilung des Mineralgehalts im kortikalen Knochen bestimmte. Zwei Faktoren sorgten dann in der Folgezeit dafür, daß die Computertomographie auch bei der Erfassung des Knochenmineralgehalts eine ständig wachsende Verbreitung erlangte (z.B.[15,41]). Zum einen trat die Erkenntnis deutlich zu Tage, daß die gesundheitspolitisch und von den Kosten her sehr bedeutende Altersosteoporose sich vorwiegend in der von sehr viel Weichteil überlagerten Wirbelsäule manifestiert, die nur mit computertomographischen Methoden quantitativ erfasst werden konnte. Zum anderen nahm auch die Verfügbarkeit leistungsfähiger Rechner ständig zu, so daß die computergestützte Auswertung sowohl von der Senkung der Kosten als auch von der Auflösung her immer weiterentwickelt werden konnte.

Das Verfahren der quantitativen Computertomographie (QCT) war das einzige, mit dem man eine "echte" Volumenmineraldichte des Knochens – und das auch speziell in der von sehr viel Weichteil überlagerten Wirbelsäule – berechnen konnte. Es wurde seit Beginn der achtziger Jahre insbesondere von Genant und seinen Mitarbeitern [15] auf verschiedene klinische Problemstellungen angewandt. Neben dem Vorteil der direkten Erfassung der Volumenmineraldichte wies diese Methode auch eine Reihe von Fehlerquellen auf, die zunächst nur eine recht fehlerhafte Mineralgehaltsangabe lieferte. Es mußten beispielsweise verschiedene Nebenannahmen gemacht werden, die Zusammenfassung der Weichteilkomponenten hatten den sog. "Fett-Fehler" zur Folge und bei

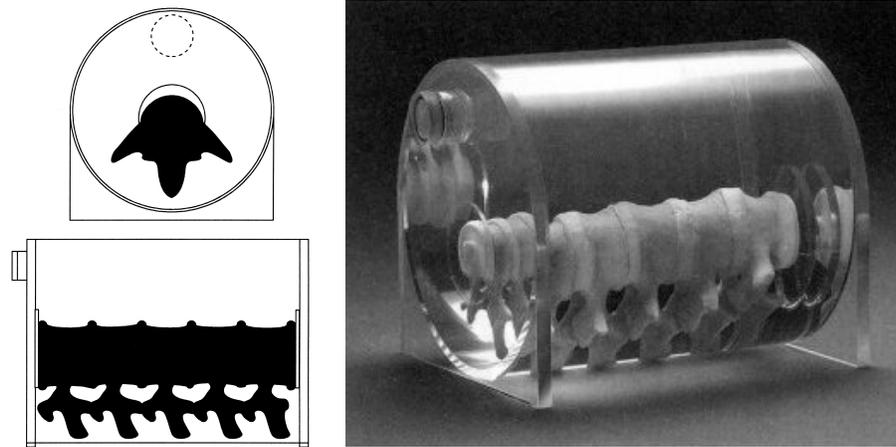


Abbildung 4.6: Links der schematische Aufbau eines Spine Phantoms, rechts ein Phantom (Bilder von CIRS Inc., Norfolk)

Messungen in trabekulären Knochen trat ein "Partialvolumen-Effekt" auf.

In der Folgezeit wurde die quantitative Computertomographie technisch weiter vervollkommnet. Insbesondere wurden in den USA von Genant und in Deutschland von Kalender Verfahren entwickelt, bei denen man bei zwei verschiedenen Energien computertomographische Messungen vornahm [32]. Diese Technik wurde dann im Unterschied zur Ein-Energie-Methode SEQCT (Single Energie Quantitative Computer Tomographie) folgerichtig DEQCT (Dual Energie Quantitative Computer Tomographie) genannt. Darüberhinaus wurden auch die örtliche Auflösung, die Abtastgeschwindigkeit und der Auswertalgorithmus ständig weiter verbessert. Ebenso wurde durch Kreuzkalibrierung in verschiedenen Forschungseinrichtungen und der Entwicklung eines brauchbaren Referenzsystems, des sogenannten ESP (European Spine Phantom) durch Kalender eine weitere Erhöhung der Meßgenauigkeit erzielt (siehe Abb.4.6) [33,61].

Weitere Einzelheiten über die Leistungsfähigkeit und die Einsatzmöglichkeiten sind beispielsweise in der Übersichtsarbeit von Glüer [20,19] zu finden. Grundsätzlich bleibt festzuhalten, daß für die Bestimmung der Mineragehaltsvolumendichte im Wirbelkörper die quantitative Computertomographie als Methode der Wahl angesehen werden kann [18]. Wegen der mit dieser Methode verbundenen Kosten und der Strahlenbelastung ist es jedoch angezeigt, wenn sich eine Knochenerkrankung auch im peripheren Skelett manifestiert, Untersuchungen an peripheren Meßorten wie z.B. dem Hand- oder Fußskelett zu bevorzugen.

4.2 Nicht-Radiologische Verfahren

Wie in den vorangegangenen Abschnitten dargestellt, eignen sich radiologische Verfahren wegen der relativ großen Unterschiede der Massenschwächungskoeffizienten von Knochen und Weichteilgewebe besonders gut, um Veränderungen des Skelettsystems zu erfassen. Dennoch gibt es Überlegungen, die hier eine Reduzierung des Einsatzes radiologischer Untersuchungen zum Ziel haben.

Ein Faktor ist die absorbierte Strahlendosis, die Anlaß zu solchen Überlegungen gibt. Bei allen radiologischen Untersuchungen wird dem Patienten eine Strahlendosis verabreicht, die beispielsweise bei Messungen an den Wirbelkörpern mit computertomographischen Methoden relativ hohe Werte annehmen können. Da in den letzten Jahren die schädigende Wirkung geringer Strahlendosen vermehrt diskutiert wird, gibt es Bestrebungen, den Einsatz radiologischer Verfahren möglichst auf die wirklich notwendigen Untersuchungen zu beschränken. Zum anderen muß man bei der wachsenden Anzahl von Fällen in der Osteoporosediagnostik auch den Kostenfaktor mit berücksichtigen; so sind moderne strahlendiagnostische Anlagen wie Röntgengeräte oder Computertomographen von der Anschaffung her, aber auch im Betrieb recht kostenintensiv. Dieser Kostenfaktor ist ein weiterer Grund, nach alternativen Methoden zu suchen, die es ebenfalls ermöglichen, Informationen über den Grad der Osteoporose oder den Frakturindex (eine Maßzahl, die die Frakturgefahr angibt) eines Knochens zu erhalten.

In letzter Zeit sind es im wesentlichen zwei Techniken, die zu diesem Zweck weiterentwickelt wurden: die Ultraschall-Verfahren und die magnetresonanztomographischen Verfahren, wobei die letzteren mehr in Richtung einer Dosisreduktion dienlich sind, als niedrige Kosten zu erzeugen.

Ultraschallmethoden

In den Materialwissenschaften und der Industrie wird Ultraschall schon länger und erfolgreich zur zerstörungsfreien Materialprüfung eingesetzt. Da bei der Skelettdiagnostik im Prinzip eine ähnliche Problemstellung vorliegt, begann man in den achtziger Jahren, Ultraschall auch für die Erfassung des Knochenzustandes einzusetzen.

Ultraschall stellt eine mechanische Welle im Bereich von 20kHz bis 100MHz dar, die einen Knochen durchdringen und deren Schwächung durch den Knochen gemessen werden kann. Die mechanische Energie der Welle tritt in Wechselwirkung mit dem Knochen, und sowohl die Corticalis als auch die Trabekel führen mikroskopische Schwingungen aus.

Beim Durchtritt durch den Knochen treten die für Wellen üblichen Wechselwirkungsprozesse wie Beugung, Streuung und Absorption auf, die zu einer Änderung der Signalform, der Intensität und der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Ultraschallwelle führen. Die beiden momentan wichtigsten Parameter, die man zur Charakterisierung des Kno-

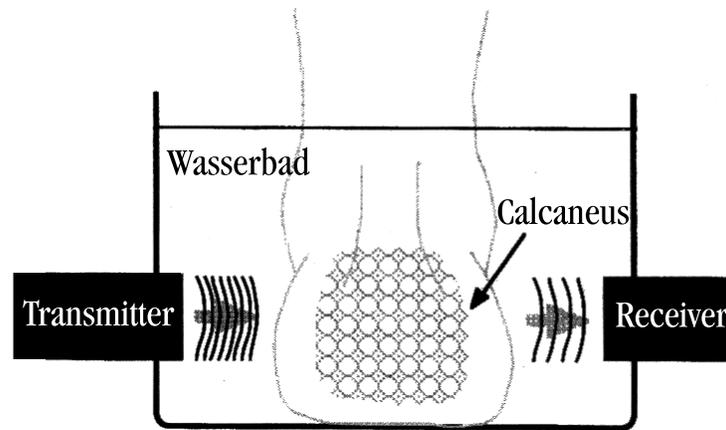


Abbildung 4.7: Prinzipieller Meßaufbau am Calcaneus (Fersenbein) nach [17]

chenmaterials heranzieht, sind die *Attenuation* und die *Geschwindigkeit* des Schallsignals.

Bei der Attenuationsmessung wird die zu untersuchende Knochenregion, wobei in der Regel noch ein Gel zur besseren Ankopplung verwendet wird, zwischen Sender und Empfänger der Meßstrecke angebracht. (siehe Abb.4.7). Der die Probe durchdringende Ultraschall erfährt dabei eine Schwächung, die im kortikalen Knochen hauptsächlich durch Absorption und im trabekulären Knochen maßgeblich durch Streuung zustande kommt. Ähnlich wie bei der Schwächung von Röntgenstrahlung erfolgt die Schwächung auch hier nach einem Exponentialgesetz, das stark von der Frequenz abhängt. Üblicherweise wird in einem Frequenzbereich von 0.1 - 1.0 MHz gearbeitet, und folgerichtig dieses Verfahren als BUA (Broadband Ultrasound Attenuation) bezeichnet. Zur Charakterisierung des Knochenzustandes wird hierbei die aus dem logarithmischen Frequenzdiagramm gewonnene Steigung (in dB/MHz) herangezogen [17].

Ein zweiter wichtiger Parameter, der zur Bestimmung der Knochenbeschaffenheit verwendet wird, ist die beim Durchdringen des Knochens auftretende Schallgeschwindigkeit, die im angelsächsischen als SOS (Speed Of Sound) bezeichnet wird. Obwohl die internen Wellenausbreitungsmechanismen im Knochen relativ komplex sind, besteht für die Schallgeschwindigkeit zumindest in erster Näherung die bekannte wurzelförmige Abhängigkeit von dem Elastizitätsmodul des Materials. Daher ist auch hier ein enger Zusammenhang mit den mechanischen Eigenschaften des Knochens gegeben. Die beiden genannten Parameter SOS und BUA sind zwar miteinander korreliert, aber nur schwach.

Obwohl der Zusammenhang der Ultraschallparameter mit dem Mineralgehalt und der Trabekelstruktur noch nicht hinreichend geklärt ist, werden Ultraschallmeßgeräte von einer Reihe von Firmen vertrieben und finden in wachsendem Maße Anwendung bei

klinischen Untersuchungen. Dementsprechend hoch ist auch die Zahl der Daten, die jährlich bei diesen Ultraschallknochenuntersuchungen erhoben werden. Als Meßort wird wegen der nahezu planen Form überwiegend der Calcaneus bevorzugt; einige Hersteller haben jedoch auch schon Meßgeräte für die Anwendung an Tibia- oder Phalangenknochen entwickelt. Sinnvolle Verwendung finden sie im Prinzip nur bei Longitudinalstudien, die mit demselben Gerät durchgeführt werden. Wegen der Verschiedenheit der von den einzelnen Herstellern entwickelten Geräte und der bei den Messungen vorliegenden Randbedingungen ist ein Vergleich von mit unterschiedlichen Meßapparaturen gewonnenen Meßwerten problematisch. Die Erfassung der Zusammenhänge zwischen den wichtigen Knochenparametern dauert noch an, und auch die Entwicklung der Ultraschallmeßgeräte ist noch im Fluß begriffen.

NMR-Tomographie

Eine weitere nichtradiologische Methode zur Charakterisierung von Materialien beruht auf der 1946 von Purcell und Block entdeckten Kernspinresonanz. Schon gut ein Jahrzehnt später wurde dieser Effekt auch auf medizinische Problemstellungen angewendet und 1971 benutzte Damadian sie als diagnostisches Hilfsmittel zur Gewebecharakterisierung. 1973 wurde dann von Lauterbur gezeigt, wie man mit Hilfe von Gradientenfeldern aus Projektionen ein zweidimensionales Schnittbild gewinnen kann, und hieraus entwickelte sich eines der jüngsten und wirkungsvollsten bildgebenden Verfahren, nämlich die Kernspintomographie, die gegenwärtig entsprechend der englischsprachigen Bezeichnung "Nuclear Magnetic Resonanz" folgend vielfach auch mit NMR-Tomographie oder nur "MR"-Tomographie bezeichnet wird.

Das Grundprinzip dieser Methode basiert darauf, daß in einem starken Magnetfeld (typisch sind 0,5 - 2,0 Tesla) die Kern-Spins des zu untersuchenden Materials parallel zum Magnetfeld ausgerichtet werden. Durch den zahlenmäßigen Unterschied parallel und antiparallel orientierter Spins entsteht eine Nettomagnetisierung der Materie. Durch Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses mit der Frequenz der *Larmorfrequenz* werden die im Magnetfeld ausgerichteten Spins nun um 90° (bzw. 180°) aus ihrer Gleichgewichtslage "herausgeklappt". Nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses bewegen sich die Spins wieder in ihre Gleichgewichtslage zurück (\rightarrow *Relaxation*). Hierbei geben die Atomkerne ein sich mit der abnehmenden Präzession des Spins änderndes Signal ab, wobei die Zeit bis zur Abnahme des Signals auf ein bestimmtes Niveau als *Relaxationszeit* angegeben wird. Man unterscheidet die longitudinale Relaxation (T_1 -Zeit) und die transversale Relaxation (T_2 -Zeit), und die Messung dieser T_1 - und T_2 -Zeit wird als Grundlage für die Gewebecharakterisierung und in ihrer räumlichen Anordnung zur Erzeugung eines dreidimensionalen Bildes genutzt: je nachdem, welche der beiden Zeiten umgesetzt wird, bezeichnet man die Bilder dementsprechend als T_1 - bzw. T_2 -gewichtet.

In der nachfolgenden Tabelle (4.1) sind die üblicherweise gemessenen Signalstärken einiger im menschlichen Körper vorkommender Gewebe bei T_1 - und T_2 -Gewichtung wiedergegeben. Wie man den Daten entnehmen kann, ist die Signalstärke bei beiden Gewichtungen für kortikalen Knochen gering; hieraus ist zu entnehmen, daß sich die MR-Tomographie also nicht sehr gut zur Erfassung des kompakten Knochens geeignet ist. Das Verfahren eignet sich wesentlich besser zur differenzierenden Darstellung von Weichteilpartien, und aus diesen Gründen wurde das Verfahren der MR-Tomographie zunächst nicht bei der Skelettdiagnostik eingesetzt.

Signalstärke	T1-gew. Bild	T2-gew. Bild
hoch	Fett	Liquor, Ödem, Flüssigkeit
mittel	Lymphknoten, Muskulatur, Knochenmark, Knorpel	Fett, Knochenmark
niedrig	Liquor, Zysten, Flüssigkeit, Verkalkungen, Kortikalis	Kortikalis, Verkalkungen, Muskulatur

Tabelle 4.1: Signalverhalten verschiedener Stoffe im Magnetresonanztomographen

Jedoch wurde mit fortschreitender Technik die räumliche Auflösung der MR-Tomographie weiter verbessert, und schließlich konnte man das Verfahren auch auf den trabekulären Knochen anwenden. Dieser besteht im wesentlichen aus der mineralhaltigen Knochenmatrix und dem darin eingelagerten Knochenmark, welches wegen der fettähnlichen Zusammensetzung relativ hohe MR-Signale liefert. Insbesondere das T2-gewichtete MR-Bild entspricht in seiner Signalstärke dem Markvolumen, so daß dessen Verringerung als ein Maß für die Ausprägung des Trabekelgeflechts genommen werden kann.

Nach weiteren Fortschritten in der Technik wurde die hochauflösende MR-Bildgebung hervorgebracht, mit deren Hilfe es sogar gelang, die Trabekelstruktur bildlich darzustellen. Hierbei finden allerdings Spin-Echo-Sequenzen und Gradient-Echo-Sequenzen Anwendung, die leicht differierende Bilder erzeugen. Mit diesen Techniken [45] wurden dann auch verschiedene Studien sowohl *in vitro* als auch *in vivo* vorgenommen, wobei es gelang, gesunde Knochentrabekelpartien von erkrankten zu unterscheiden. Weiterführende Untersuchungen zeigten jedoch, daß die Fehler der Methode - insbesondere wegen des Partialvolumen-Effekts und der Bildsegmentierung - noch relativ groß sind. So ist gegenwärtig die Genauigkeit der Meßmethode noch nicht hoch genug, um eine quantitative Erfassung der Trabekelstruktur zu ermöglichen, jedoch auch hierfür werden die Meßverfahren ständig weiter entwickelt.

4.3 Meßorte

Eine diagnostisch relevante Bestimmung des Knochenmineralgehaltes hängt nicht nur von der verwendeten Meßmethode ab, sondern ist maßgeblich auch von der Skelettregion, in der die Untersuchung vorgenommen wird, abhängig. Im Laufe der Entwicklung der Osteoporosediagnostik hat eine Reihe von verschiedenen Meßregionen Anwendung gefunden, zu deren wichtigsten das Handskelett (Phalangen), der Unterarm (Ulna/Radius), das Fußskelett (Calcaneus), der Oberschenkel (Femurkopf), und die Wirbelsäule (Lendenwirbel) gehören. An allen diesen Meßorten lassen sich im Prinzip Standardwerte für den Mineralgehalt gesunder Personen bestimmen, jedoch sind bei der Auswahl des letztendlichen Meßortes folgende Aspekte zu berücksichtigen:

- die anatomischen Gegebenheiten :
Die Zugänglichkeit des Meßortes mit den Mitteln der Meßmethode beeinflusst im hohen Maße die Genauigkeit des Meßverfahren bzw. die Meßbarkeit überhaupt. So eignen sich durch dicke Weichteilschichten überlagerte Knochen schlecht für die quantitative Röntgendensitometrie. Andererseits war aufgrund der annähernd planparallelen Form lange Zeit der Calcaneus der bevorzugte Meßort für die Ultraschalluntersuchungen.
- die Sensitivität gegenüber pathologischen Veränderungen :
Im menschlichen Körper verändern sich bei einer generalisierten Knochenerkrankung nicht alle Knochenregionen gleichartig, so daß die unterschiedliche Sensitivität einzelner Knochenregionen für die verschiedenen pathologischen Veränderungen beachtet werden muß. Beispielsweise sind Knochen mit hohem spongiösem Anteil naturgemäß empfindlicher gegenüber krankhaften Einflüssen, da die Umbaurate der Spongiosa bedeutend höher ist, als die des kompakten Knochens.
- die Frakturgefährdung :
Grundsätzlich bedeutet die Osteoporose eine Verringerung der biomechanischen Stabilität des Knochens, die im fortgeschrittenen Stadium zu einer Fraktur führen kann. Insbesondere die Altersosteoporose kann Deformationen von und Frakturen an Wirbelkörpern sowie am Femurhals zur Folge haben. Im Sinne einer Frakturprediktion ist es hier erforderlich, die Messungen am Stammskelett, d.h. an der Wirbelsäule oder am Femur, vorzunehmen. Wegen der dabei auftretenden Überlagerung größerer Weichteilschichten wird das computertomographische Verfahren gerne eingesetzt.
- die unterschiedliche biologische Strahlenempfindlichkeit :
Zuletzt spielt bei radiologischen Methoden auch die verschiedene biologische Strahlenempfindlichkeit der durchstrahlten Körperregion eine große Rolle, da es kaum im Interesse der Diagnostik sein kann, daß dem erlangten Vorteil der Nicht-Invasivität ein wachsendes Risiko für strahlungsbedingten Krebs gegenübersteht.

Es bieten sich daher z.B. diejenigen Knochen an, die weit entfernt liegen von radiologisch anfälligen Organen bzw. Körperregionen wie Abdomen, Gonaden, usw. .

Unter diesen Gesichtspunkten erscheint für die Messungen zur Überwachung einer renalen Osteopathie ein Meßort am peripheren Skelett als vorteilhaft, da einerseits für Verlaufsaufnahmen häufiger Aufnahmen angefertigt werden müssen und daher die biologische Strahlenbelastung gering sein muß. Auf der anderen Seite ist das periphere Skelett gut für die benötigten Messungen zugänglich.

5 Ergebnisse der Mineralgehaltsmessung

Der Mineralgehalt des Knochens ist der wichtigste Parameter zur Quantifizierung des Knochenzustandes, während andere Größen wie z.B. Strukturparameter noch ergänzende Aussagen zur räumlichen Verteilung der Mineralmasse und damit zur biomechanischen Stabilität liefern können. Zur Bestimmung der Mineralgehaltsmeßwerte wurde ein spezielles, an den Meßort Phalangenknochen angepaßtes, röntgendensitometrisches Verfahren eingesetzt, das ursprünglich an der Erasmus Universität Rotterdam entwickelt und in der Arbeitsgruppe Medizinische Physik des Instituts für Experimentelle und Angewandte Physik verfeinert worden ist. Daher wird im folgenden zunächst diese Methode kurz erläutert, und anschließend werden die Ergebnisse von Knochenmineralgehaltsmessungen am Phalangenknochen dargestellt.

5.1 Die Rotterdamer Methode

Da der Film eine zweidimensionale Projektion des dreidimensionalen Knochens darstellt, ist aus nur einer Projektion der Knochenmineralgehalt in einem bestimmten Volumen des Knochens nicht bestimmbar. Um diese Messung zu ermöglichen, wird der Finger in zwei Projektionen belichtet und mittels einiger elementarer Annahmen (siehe auch Kap.4.1) der Mineralgehalt berechnet (*Rotterdamer Methode* nach [80]). Die Aufnahme des Knochens erfolgt in zwei senkrecht aufeinander stehenden Richtungen (biplanare Aufnahmetechnik):

- posterior-anterior (pa-Aufnahme): Die flach aufgelegte Hand wird von “oben” nach “unten” durchstrahlt,
- lateral (la-Aufnahme) : Der Finger wird seitlich durchstrahlt,

wie in Abb. 5.3 dargestellt.

Um die korrekte Positionierung der Fingerglieder sicherzustellen, wird bei der Anfertigung der Röntgenbilder ein spezielles Gestell verwendet. Auf diesem Gestell sind sowohl Führungsstifte zur Fixierung des Handskelettes als auch das schon im Kapitel 4.1 beschriebene Referenzsystem angebracht.

Die Grundfläche des Gestells, an der sich die Kassette mit dem Röntgenfilm befindet, ist in zwei verschiedene Areale unterteilt, die jeweils mit einer Bleiplatte abgedeckt werden können. Die Anfertigung der biplanen Röntgenaufnahme erfolgt dann in zwei zeitlich aufeinander folgenden Abschnitten. Zunächst wird der Mittelfinger in der la-Position auf die eine Teilfläche gelegt und belichtet, während die andere Teilfläche abgedeckt bleibt. Im zweiten Abschnitt wird der vorher bestrahlte la-Teilbereich abgedeckt und der Mittelfinger in pa-Position auf die andere Teilplatte gelegt und dann ebenfalls belichtet. Die beiden Schritte dieser Aufnahmetechnik sind in Abbildung 5.1

gezeigt. Dieses Verfahren hat den Vorteil, daß für die la- und die pa-Aufnahme derselbe Röntgenfilm und dieselbe Entwicklungsprozedur benutzt werden.

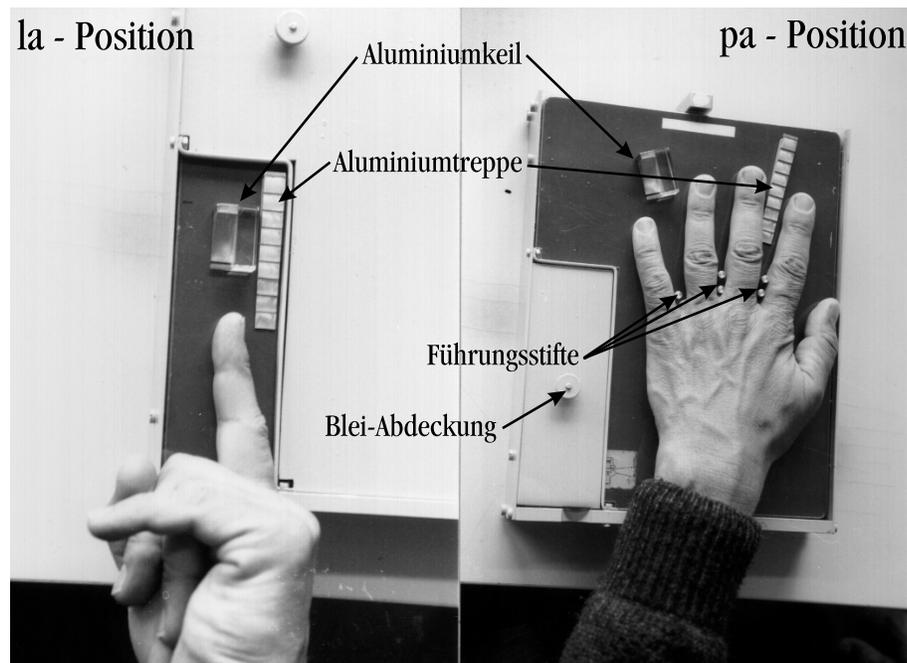


Abbildung 5.1: Aufnahme in pa- und la-Projektion mit der in der Arbeitsgruppe verwendeten Halterung

Bei der Anfertigung der Röntgenaufnahmen wurde ein relativ großer Film-Fokus-Abstand von 2 m gewählt, so daß die geometrische Verzeichnung als vernachlässigbar angesehen werden kann. Durchgeführt wurde die Belichtung bei einer Röhrenspannung von 40 kV und einer Belichtung von 60-200 mAs, wobei die übliche Vorfilterung von 2 mm Aluminium benutzt wurde. Als Aufnahmematerial wurde auf XUD-Filme der Firma 3M mit einer Trimax-T2-Verstärkerfolie zurückgegriffen, die bei hoher Empfindlichkeit - d.h. niedriger Strahlenbelastung - eine sehr gute Ortsauflösung aufweisen.

Für die computergestützte Weiterverarbeitung mußten die so angefertigten Röntgenaufnahmen zunächst noch photometrisch ausgewertet und anschließend digitalisiert werden. Da die Röntgenbilder eine sehr hohe Dynamik aufwiesen, waren herkömmliche Durchlichtscanner wegen der nicht ausreichenden Genauigkeit ungeeignet. Aus diesem Grund wurde in der Arbeitsgruppe ein eigener Abtaster entwickelt, mit dessen Hilfe die Digitalisierung der Aufnahmen mit hinreichender Präzision sowohl bezüglich der Ortsauflösung als auch der Auflösung der Schwärzungswerte ermöglicht wurde.

Moderne, inzwischen preiswerte Flachbettscanner, könnten auch eingesetzt werden, jedoch ist eine Anpassung ihrer Software nötig, um Kontrolle über die meist automatischen Einstellungen zu erlangen (siehe [71]). Da diese Scanner mit einer angepaßten

Software aber noch nicht lange zur Verfügung stehen, sind die in dieser Arbeit ausgewerteten Bilder mit dem selbstentwickelten Abtaster digitalisiert worden.

Das in der Arbeitsgruppe entwickelte Abtastsystem [34] besteht im wesentlichen aus einer Glasplatte, die das Röntgenbild trägt, einem x-y-Antrieb, mit dem diese Platte positioniert werden kann, und einer Meßstrecke aus Lichtquelle und Detektor. Es ist in der Zwischenzeit für die Auswertung von Röntgenaufnahmen verschiedenster Problemstellung herangezogen, und dabei wiederholt in seinen Eigenschaften nach Stand der Technik verbessert worden [36,56].

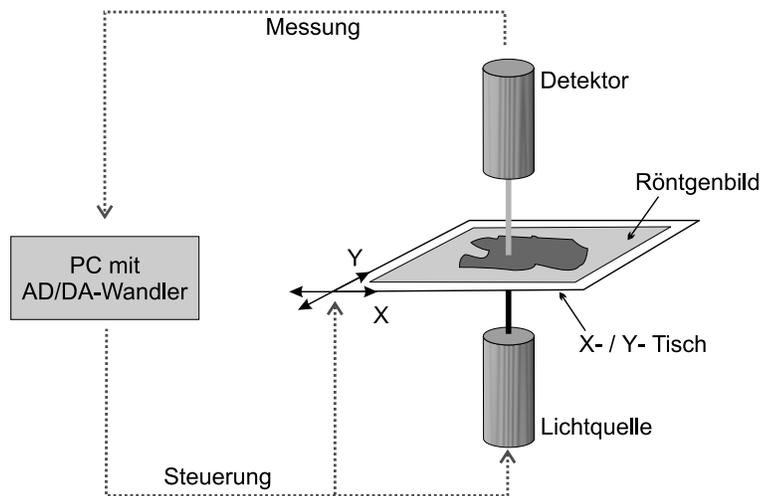


Abbildung 5.2: Prinzip der Abtastung eines Röntgenbildes

Als Lichtquelle wurde eine Laserdiode gewählt; der Detektor besteht aus einer Photodiode, die über einen Verstärker und einen AD-Wandler an einen Rechner angeschlossen ist. Dieser Rechner übernimmt ebenfalls die Ansteuerung der Schrittmotoren zur x-y-Positionierung der Glasplatte mit dem zu digitalisierenden Röntgenbild. Auf diese Weise ist eine direkte Koppelung des Meßortes mit dem Meßwert auf einfache Art möglich.

Die Ortsauflösung des Abtastphotometers ist gegeben zum einen durch die mechanische Schrittweite, und zum anderen durch die Breite des abtastenden Lichtstrahls, sowie die Übertragungsfunktion des Restsystems. Experimentell wurde für Ortsauflösung des Densitometers in [36] die 3dB-Frequenz auf 3.7 LP/mm (LP = Linienpaare) und der Nullpunkt der Übertragungsfunktion auf 12.2 LP/mm bestimmt. Bei einer Ortsauflösung der Röntgenfilme von ca. 1.5 LP/mm (3dB-Frequenz) ist somit der Abtaster bezüglich der Ortsauflösung als geeignet anzusehen.

Die Auflösung optischer Dichten ist ebenfalls in [36] experimentell festgestellt worden und umfasst den Bereich von 0.20 bis 3.50 (in Optischen Dichten $OD = \log \frac{I}{I_0}$), der auf ca. 11 Bit bei der Digitalisierung abgebildet wird. Damit wurde es möglich, auch die

sehr kontrastreichen Röntgenbilder, die teilweise einen Dynamikbereich von 3 optischen Dichten, d.h. einen Intensitätsbereich von 3 Dekaden aufweisen, mit der erforderlichen Genauigkeit zu digitalisieren.

Nach der Rotterdamer Methode werden nun die pa-Röntgenaufnahme und das la-Röntgenbild (siehe Abb.5.3) jeweils zeilenweise senkrecht zur Knochenachse abgetastet.

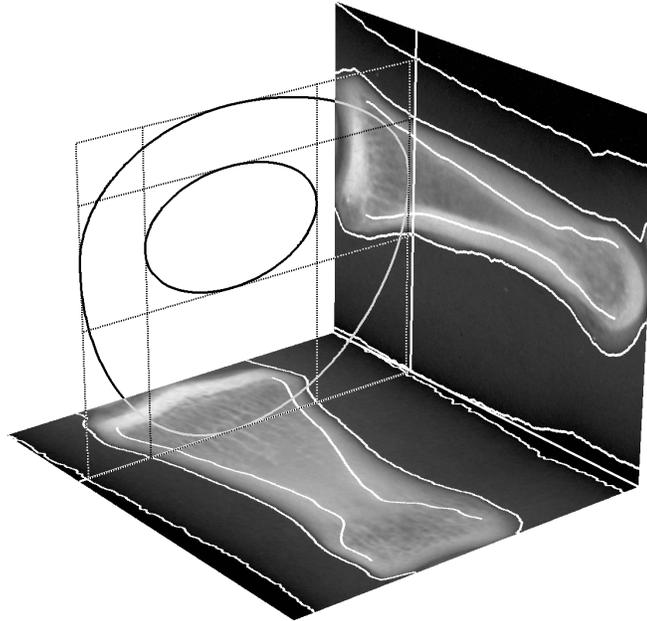


Abbildung 5.3: Approximation des Fingerquerschnittes mit Hilfe zweier senkrecht aufeinander stehender Röntgenbildprojektionen (unten dargestellt die pa-Aufnahme, rechts die la-Aufnahme) - aus Nittikowski [57])

Anschließend wird das Bild mittels der Referenz-Aluminiumtreppe in Aluminiumäquivalenzdicken (d_{Al}) umgerechnet. Um nun zu einem Volumenwert (wieder in Aluminiumäquivalenzen) zu gelangen, betrachtet man eine Knochenscheibe wie in Abbildung 5.4 gezeigt, wobei die Annahme gemacht wird, daß der Knochen und das umgebende Weichteil durch Ellipsen angenähert werden können [57].

Aus den Anstiegen in einem pa- bzw. la-Profil (rechts bzw. unten in Abb. 5.4) können die äußere Begrenzung des Weichteils und der Übergang Weichteil/Knochen bestimmt werden und damit die ellipsenförmig angenommenen Umrisse des Knochens. Weiterhin ist durch geschickte Addition und Subtraktion der Aluminiumäquivalenzen der Flächen a bis i die Aluminiumäquivalenz der Fläche e berechenbar. Diese Fläche entspricht (bezogen auf das jeweilige Referenzsystem) einem Mineralgehaltslängenwert der Knochenscheibe; sie ist diejenige Aluminiummenge, die dieselbe Schwärzung wie die betrachtete Knochenscheibe hervorruft - genannt BMCE (Bone Mineral Content Equivalent). Mittels des BMCE kann nun, indem durch die Fläche des Knochens dividiert wird, ein

Volumenwert, der BMME (Bone Mean Mineral Equivalent), berechnet werden [79].

Die Methode von Trouerbach wurde in der Arbeitsgruppe Medizinische Physik in Kiel verfeinert und weitergeführt. Folgende Probleme treten in Zusammenhang mit der Rotterdamer Methode auf:

- in der Rotterdamer Methode werden einige Weichteil-Flächen vernachlässigt und daher nicht korrigiert (z.B. a, c, g, i)
- die beiden einzelnen Aufnahmen desselben Fingers müssen exakt gegeneinander ausgerichtet werden, und es ist im klinischen Alltag nicht einfach zu gewährleisten, daß bei den Aufnahmen (insbesondere pa) die Hand wirklich flach aufliegt.
- der berechnete BMME bezieht sich auf Äquivalenzdicken relativ zum Referenzsystem und ist daher abhängig von der benutzten Referenz.

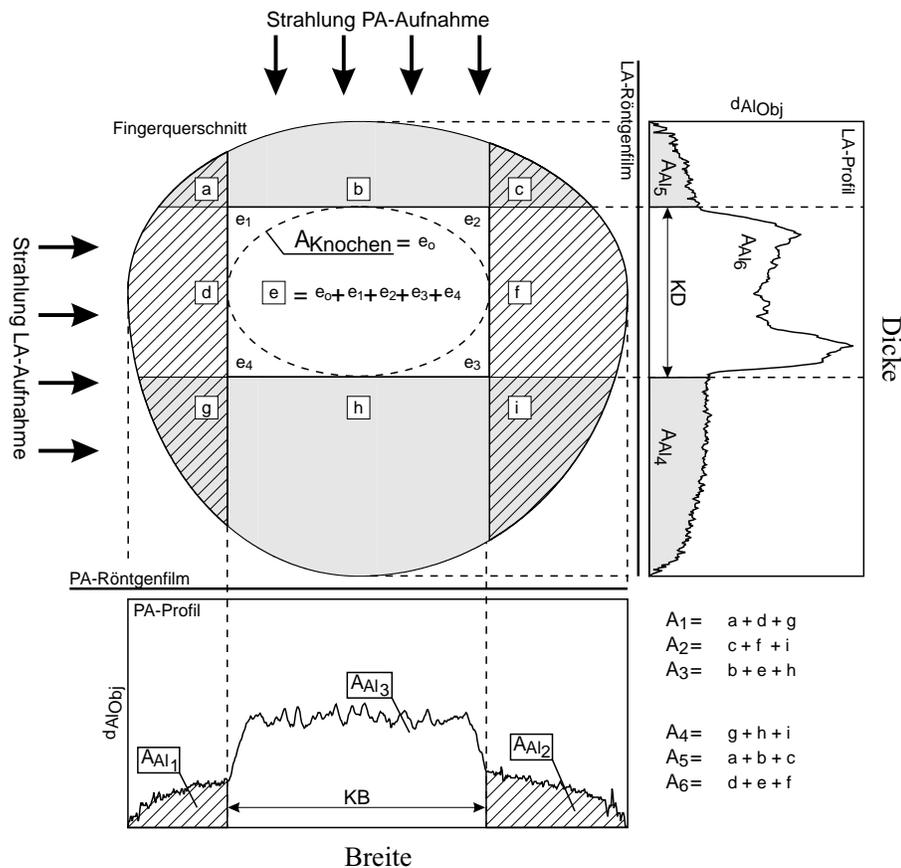


Abbildung 5.4: Bestimmung der Ellipsen und Flächen zur Berechnung des Knochenmineralgehaltes nach der Rotterdamer Methode. Aus [57]

Ein Teil dieser Probleme wurden in Diplomarbeiten und Dissertationen gelöst (siehe Flick [13], Nittikowski [56,57]), so daß mittlerweile mit Hilfe der Rotterdamer Methode

die Flächenmineralgehalte in "echten" Einheiten in $\frac{g}{cm^3}$ angegeben werden können. Diese Mineralgehalte sind jedoch weiterhin (relativ) vielen Annahmen - wie beispielsweise dem elliptischen Querschnitt und den Ungenauigkeiten der Positionierung und der Größenmessungen unterworfen (Diskussion hierzu siehe [57]) und spiegeln daher nur bis zu einem gewissen Grad den tatsächlichen Knochenmineralgehalt wieder.

5.2 Personenkollektiv und Datenmaterial

Eines der wesentlichen Probleme der medizinischen Physik ist, daß der Mensch als Meßobjekt in seiner Anatomie - wie auch in den meisten anderen Parametern - eine breite biologische Varianz aufweist. Aus diesem Grunde streuen die aus den Radiographien des Knochens gewonnenen Meßwerte innerhalb einer erheblichen Bandbreite, und es ist nicht möglich, einen genauen Grenzwert für beispielsweise den Mineralgehalt oder einen Strukturparameter anzugeben, oberhalb oder unterhalb dessen eine Person als krank oder gesund zu bezeichnen ist.

Gesicherte Erkenntnisse lassen sich daher nur mit Hilfe der Statistik gewinnen. Um die Tauglichkeit eines Meßwertes zu beurteilen, ist es daher wichtig, dessen Ergebnisse auf der Basis eines Kollektivs von Daten zu bewerten. Im folgenden soll nun das zu Verfügung stehende Kollektiv der Radiographien, der Befunde der Patienten sowie die zur Verfügung stehenden Daten gesunder Referenzpersonen dargestellt werden.

Einteilung des Patientenkollektivs nach medizinisch-biologischen Aspekten

Für die Untersuchungen in der Arbeitsgruppe standen Handskelett-Röntgenaufnahmen aus verschiedenen Quellen zur Verfügung. Der überwiegende Teil der Radiographien ist aus einer Zusammenarbeit mit der Klinik für Nephrologie der Universität Kiel entstanden und stammt hauptsächlich von Patienten mit Niereninsuffizienz, die sich mehrmals pro Woche einer Dialyse unterziehen mußten. Ein weiterer Teil (drei verschiedene, speziell zusammengestellte Datensätze) wurde freundlicherweise von der Arbeitsgruppe Medizinische Informatik der Erasmus-Universität Rotterdam zur Verfügung gestellt.

Das gesamte Kollektiv umfasste somit 118 Personen, die aus 63 männlichen und 55 weiblichen Patienten bestanden. Hierbei gab es eine Gruppe von 33 Personen (22 männliche und 11 weibliche), die keinen Befund aufwiesen und als "Normalpersonen" bzw. als "Referenzgruppe" betrachtet wurden. Bei den restlichen 85 Patienten wiesen 74 Personen (41 männliche und 33 weibliche) eine chronische Niereninsuffizienz und 11 Personen die Anzeichen von Osteoporose auf. Das Alter des Kollektivs lag in einem Bereich zwischen 17,5 Jahren und 80,5 Jahren mit einer signifikanten Häufung im Bereich zwischen 50 und 60 Jahren; die Verteilung über die einzelnen Altersgruppen ist

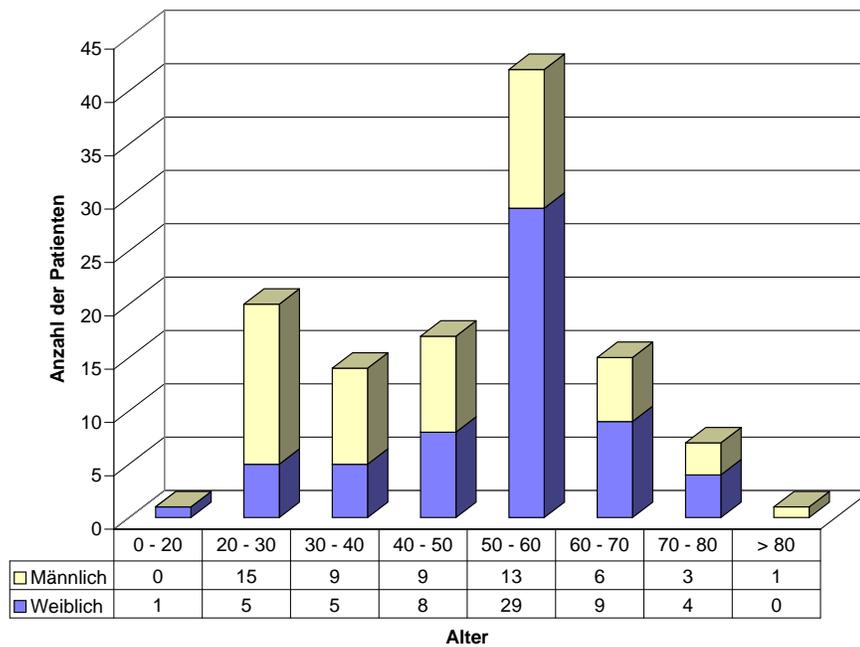


Abbildung 5.5: Altersverteilung der Personen, deren Radiographien zur Auswertung herangezogen wurden

in Abb. 5.5 wiedergegeben.

Zu den Dialysepatienten lag in der Regel die Angabe vor, wann die Niereninsuffizienz eingetreten war. Von dreizehn der in Kiel behandelten Dialysepatienten lagen zusätzlich dazu dedizierte klinische Daten vor, wie Dialysebeginn, -frequenz, Daten über Implantation neuer Nieren sowie serologische Daten. Bei etlichen Patienten waren lediglich die serologischen Befunde als Durchschnittswerte angegeben. Von drei Patienten lag überdies eine zweite Röntgenaufnahme der Hand zu einem späteren Zeitpunkt vor. Von zwei postmenopausalen Frauen wurden Zeitreihen (5 bzw. 6 Aufnahmen) angefertigt. Von diesen Zeireihen wurde jeweils nur eine Aufnahme mit in das Kollektiv aufgenommen, damit keine Abhängigkeiten innerhalb dieses Kollektivs entstehen.

Eine genauere Diagnose zum Skelett-Status war in den Krankenblättern der Patienten nicht enthalten. Die in regelmäßigen Abständen angefertigten Röntgenaufnahmen dienten nur insofern zur Kontrolle, als bei visuell festgestellten zu starkem Mineralgehaltverlust die Behandlungsart bzw. Medikamentengabe geändert worden wäre.

Unterteilung des Kollektivs nach visueller Begutachtung

Da die von den Probanden bekannten medizinischen Daten im allgemeinen relativ wenig über den Zustand der Knochen aussagen - so befinden sich beispielsweise die Calcium-

Meßwerte im Blutserum auch noch bei fortgeschrittener Osteoporose im Normalbereich - wurde nach einer Möglichkeit gesucht, vorab die zur Verfügung stehenden Knochen nach ihrem Zustand zu beurteilen. Dazu wurde ein Bewertungssystem von M.Simon [75] entwickelt, das dann in der Arbeit von Preißner [63] erweitert wurde. Die Röntgenbilder wurden für das gesamte Kollektiv begutachtet und für alle Erfassungsbögen (siehe Anhang A) ausgefüllt. Dieses Vorgehen ist angelehnt an die normalerweise stattfindende visuelle Diagnose durch den behandelnden Arzt.

Aus der detaillierten Bewertung der einzelnen Knochenanteile wurde die Maßzahl $stab_{vis}$ definiert, die eine Einschätzung des Gesamtzustandes des Knochens wieder spiegeln soll. Die Gesamtstabilität $stab_{vis}$ berechnet sich aus den Einzelbeurteilungen der Spongiosa-Beschaffenheit und der Corticalis-Beschaffenheit zu einem dimensionslosen Wert, der zwischen 2 und 10 liegen kann:

$$stab_{vis} = \frac{cortst_{pa} + cortst_{la}}{2} + \frac{spost_{pa} + spost_{la} + spori_{pa} + spori_{la}}{4}$$

mit den jeweils auf pa- und la-Aufnahme visuell beurteilten Größen:

cortst Corticalisstärke, *spost* Spongiosastärke und *spori* Spongiosaausrichtung.

Zur Kontrolle der Reproduzierbarkeit dieser Begutachtung wurde die Prozedur unabhängig von den ersten Ergebnissen von einer zweiten Person für einen Teil des Kollektivs wiederholt und die Ergebnisse verglichen. In Abb.5.6 sind die aus beiden Begutachtungen jeweils berechneten visuellen Stabilitäten $stab_{vis}$ aufgetragen, und es ist deutlich zu erkennen, daß die Bewertung durch zwei unabhängige Begutachter eine hohe Wiederholgenauigkeit aufweist.

Die so bestimmte Gesamtstabilität $stab_{vis}$ soll im folgenden als Grundlage einer Klassifikation dienen. Die erste Idee, dem Wertebereich folgend eine Einteilung vorzunehmen (Klasse 1: $stab_{vis}=1-2$, Klasse 2: $stab_{vis}=2-3$, ...) mußte jedoch verworfen werden, da sich zeigte, daß diese Einteilung zu fein war. Daher wurden lediglich drei Klassen - entsprechen hoher, mittlerer und geringer Intensität - definiert [63]:

- **Klasse 1** : $stab_{vis} < 5$
- **Klasse 2** : $5 \leq stab_{vis} \leq 7$
- **Klasse 3** : $stab_{vis} > 7$

Diese Klassen repräsentieren ausdrücklich nicht den Gesundheitszustand des Probanden, sondern geben lediglich über die visuell einschätzbare Qualität des Knochenaufbaus Auskunft. Allerdings ist diese visuelle Einschätzung sicherlich eng mit dem tatsächlichen Krankheitszustand des Knochens verknüpft.

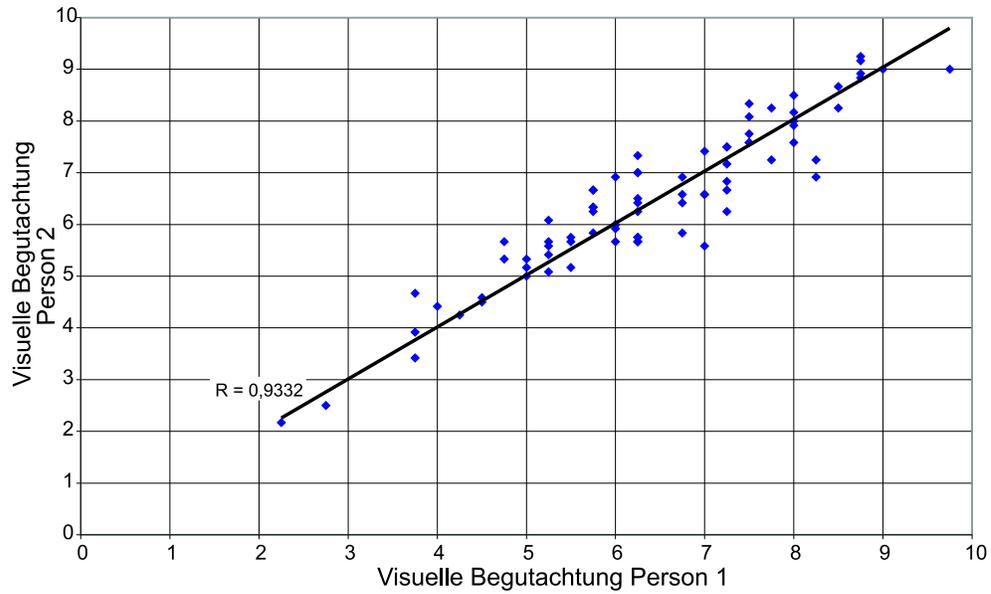


Abbildung 5.6: Vergleich der visuellen Begutachtung zweier unabhängiger Personen für die addierte Gesamtstabilität

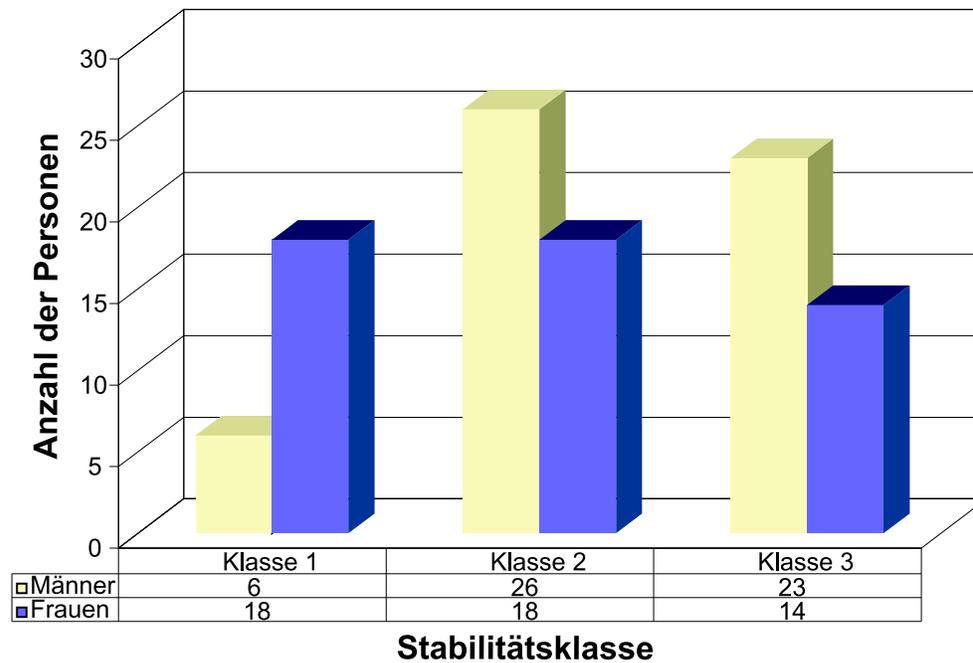


Abbildung 5.7: Verteilung der Probanden nach visueller Einteilung in drei Stabilitätsklassen

5.3 Mineralgehaltsmessung in axialer Richtung

In der Abbildung 5.8 sind die Phalangenknochen einer gesunden Referenzperson und eines Langzeitdialysepatienten mit massiven Knochenschäden sowie deren Mineralgehalte der Knochenscheiben senkrecht zur Knochenachse abgebildet. Die hier angegebenen Mineralgehaltswerte sind nach [57] umgerechnete echte Mineralgehaltswolumenwerte.

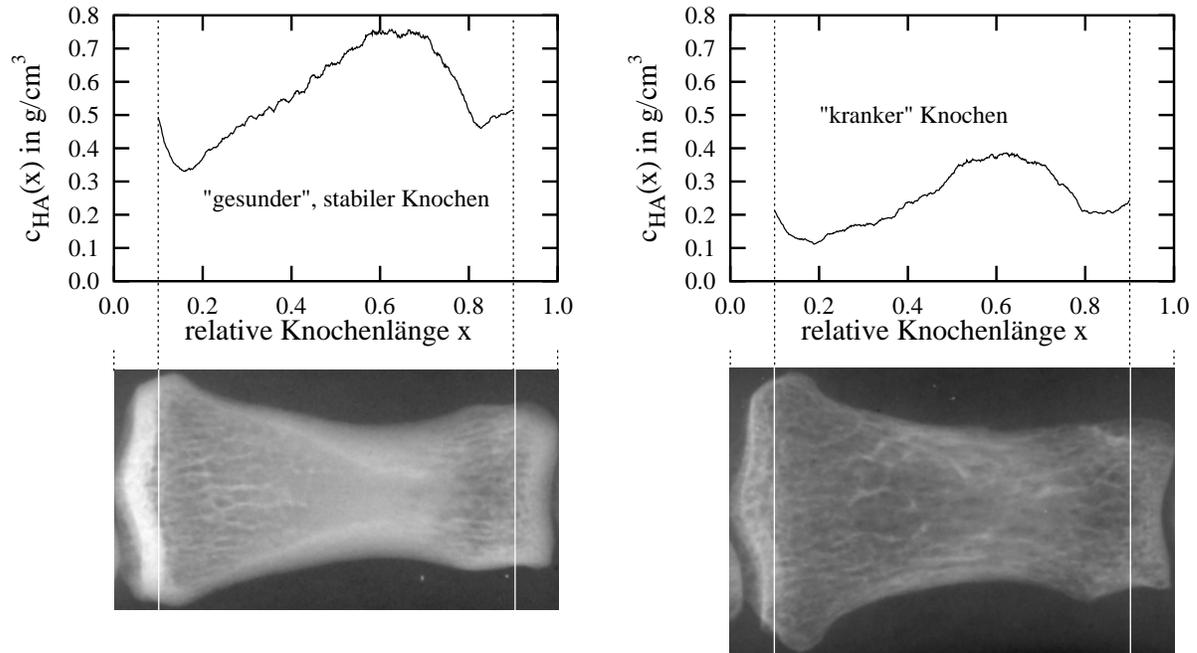


Abbildung 5.8: Mittlere Mineralgehalte von Knochenscheiben senkrecht zur Knochenachse, berechnet für jede Position entlang der Knochenachse von 10 bis 90 % relativer Knochenlänge zweier Personen im Vergleich. Die jeweils dazugehörigen Röntgenbilder, auf Aluminium normiert, sind ebenfalls dargestellt. Aus [57]

Gut zu erkennen ist, daß der Knochen des Langzeitdialysepatienten in allen Bereichen einen deutlich niedrigeren Mineralgehalt aufweist, als der Knochen der gesunden Referenzperson. Qualitativ sind sich die Kurven der beiden Personen ähnlich: Am proximalen Ende befindet sich die gut mineralisierte Epiphysenplatte, von deren Mineralgehalt nur noch der Abfall auf ein Minimum im Bereich 20 - 30% der Knochenlänge zu erkennen ist. Dieses Minimum ist dadurch zu erklären, daß sich hier viel spongiöses Gewebe befindet, das zu großen Teilen aus organischem Material (Knochenmark, Fett, Kollagen usw.) besteht. Es folgt bei beiden Knochen ein Anstieg des Mineralgehalts, bis bei ca. 60 - 70% der Knochenlänge ein Maximum erreicht wird, das sich dadurch erklärt, daß der dort befindliche Diaphysenbereich des Knochens (relativ) dicke Wände aus kompaktem Knochen und somit einen höheren mittleren Mineralgehalt aufweist.

Der Verlauf am distalen Ende des Knochens ist ähnlich dem am proximalen Ende, nur ist hier der spongiöse Bereich weit weniger ausgeprägt, und es gibt auch keine allzu ausgeprägte Epiphysenplatte.

Die Gleichartigkeit des qualitativen Verlaufes legt es nahe, daß es günstiger ist, für künftige Messungen den Mineralgehalt über die gesamte Knochenlänge zu mitteln, um gegenüber Messungen an bestimmten Stellen Positionierungsungenauigkeiten und lokale Effekte auszuschließen, ohne jedoch Information zu verlieren. Folgende über bestimmte Knochenbereiche gemittelte Mineralgehalte wurden in [57] definiert :

$c_{\text{HA total}}$	Mineralgehalt über die gesamte Knochenlänge (10-90%) gemittelt
$c_{\text{HA prox}}$	Mineralgehalt über das proximale Knochenende (10-37%) gemittelt
$c_{\text{HA dia}}$	Mineralgehalt über die mittlere Diaphyse (37-63%) gemittelt
$c_{\text{HA dist}}$	Mineralgehalt über das distale Knochenende (63-90%) gemittelt

Tabelle 5.1: Bezeichnungen für gemittelte Knochenmineralgehalte

Dies bestätigt sich auch, wenn man die Korrelation von Mineralgehalten, die über verschiedene Knochenbereiche gemittelt wurden mit dem über den gesamten Knochen gemittelten Mineralgehalt betrachtet (siehe auch [57]).

r	$c_{\text{HA prox}}$	$c_{\text{HA dia}}$	$c_{\text{HA dist}}$	$c_{\text{HA total}}$
$c_{\text{HA prox}}$	1.000			
$c_{\text{HA dia}}$	0.904	1.000		
$c_{\text{HA dist}}$	0.855	0.870	1.000	
$c_{\text{HA total}}$	0.965	0.965	0.942	1.000

Tab. 5.2: Korrelation von Mineralgehalten über verschiedene Knochenbereiche gemittelt

Entsprechend des in Abbildung 5.8 gezeigten Verlaufs verhalten sich auch die Werte der über die Knochenbereiche gemittelten Mineralgehaltskonzentrationen, deren Wertebereiche und Mittelwerte über das gesamte untersuchte Kollektiv in Abbildung 5.9 dargestellt sind. In Tabelle 5.3 sind zur Übersicht die Verteilungen der gemittelten Mineralgehaltskonzentrationen ($c_{\text{HA prox}}$, $c_{\text{HA dia}}$, $c_{\text{HA dist}}$ und $c_{\text{HA total}}$) tabellarisch dargestellt.

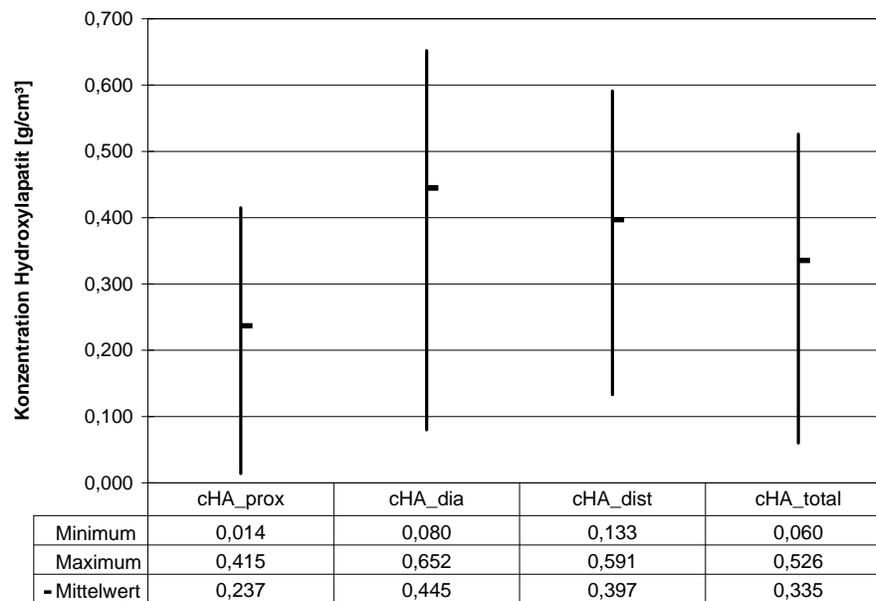


Abbildung 5.9: Gemessene Wertebereiche der über die Knochenbereiche gemittelten Mineralgehaltskonzentration

Mineralgehalt in [g/cm ³]	Personenanzahl			
	c _{HA} prox	c _{HA} dia	c _{HA} dist	c _{HA} total
0.00 - 0.05	0	0	0	0
0.05 - 0.10	1	0	0	0
0.10 - 0.15	3	1	0	1
0.15 - 0.20	6	0	1	2
0.20 - 0.25	23	3	2	2
0.25 - 0.30	39	1	4	10
0.30 - 0.35	27	7	8	26
0.35 - 0.40	12	7	17	23
0.40 - 0.45	6	18	30	31
0.45 - 0.50	1	24	23	15
0.50 - 0.55	0	18	17	6
0.55 - 0.60	0	17	12	2
0.60 - 0.65	0	13	4	0
0.65 - 0.70	0	8	0	0
0.70 - 0.75	0	1	0	0
größer 0.75	0	0	0	0

Tab. 5.3: Verteilung der Meßwerte der gemittelten Mineralgehaltskonzentrationen (c_{HA} prox, c_{HA} dia, c_{HA} dist und c_{HA} total)

In Abbildung 5.10 ist der über den gesamten Knochen gemittelte Mineralgehalt für männliche und weibliche Probanden aufgetragen. Für beide Gruppen ist ein Abfall des Mineralgehalts zu erkennen, jedoch ist auch zu erkennen, daß der Mineralgehalt bei gleicher Altersklasse stark schwanken kann. Eine genaue Erörterung der Altersabhängigkeit findet im folgenden Kapitel statt.

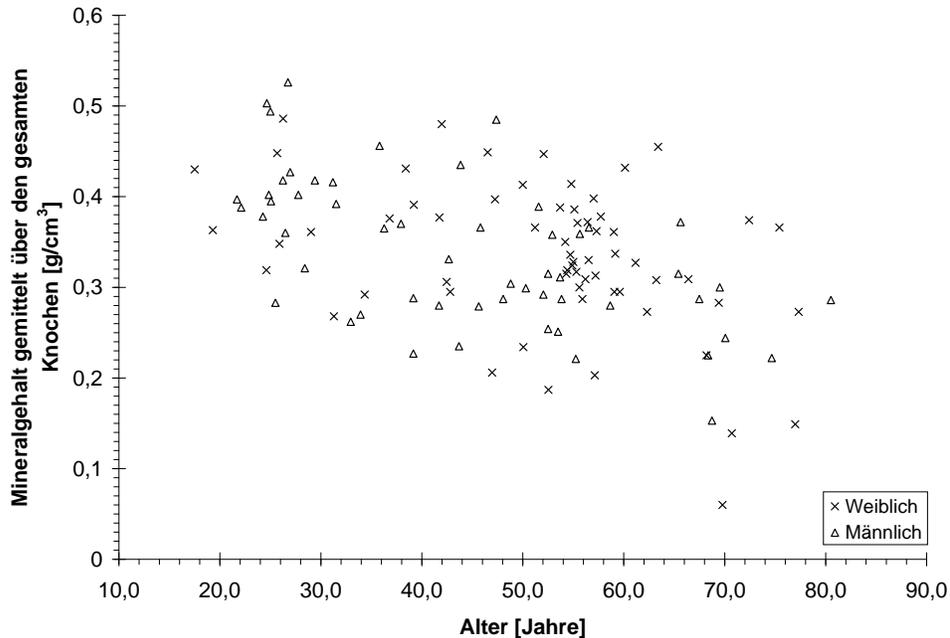


Abbildung 5.10: Über die Knochenlänge gemittelter Mineralgehalt über dem Alter aufgetragen für männliche und weibliche Probanden

Wie bei der Betrachtung der Knocheneigenschaften angesprochen besitzt der menschliche Knochen von Proband zu Proband eine erhebliche natürliche Schwankung, welche die Diagnose erschwert. Der Mineralgehalt des Knochens richtet sich natürlich auch nach der Gesamtausprägung des Knochens; zur Verdeutlichung wurde in Abbildung 5.11 die Knochenlänge in Relation zum gemessenen Mineralgehalt gesetzt. Es ist zu erkennen, daß längere Knochen in der Regel einen höheren Mineralgehalt besitzen, da die längere Konstruktion eine überproportionale Steigerung der Biege- und Druckkräfte zur Folge hat.

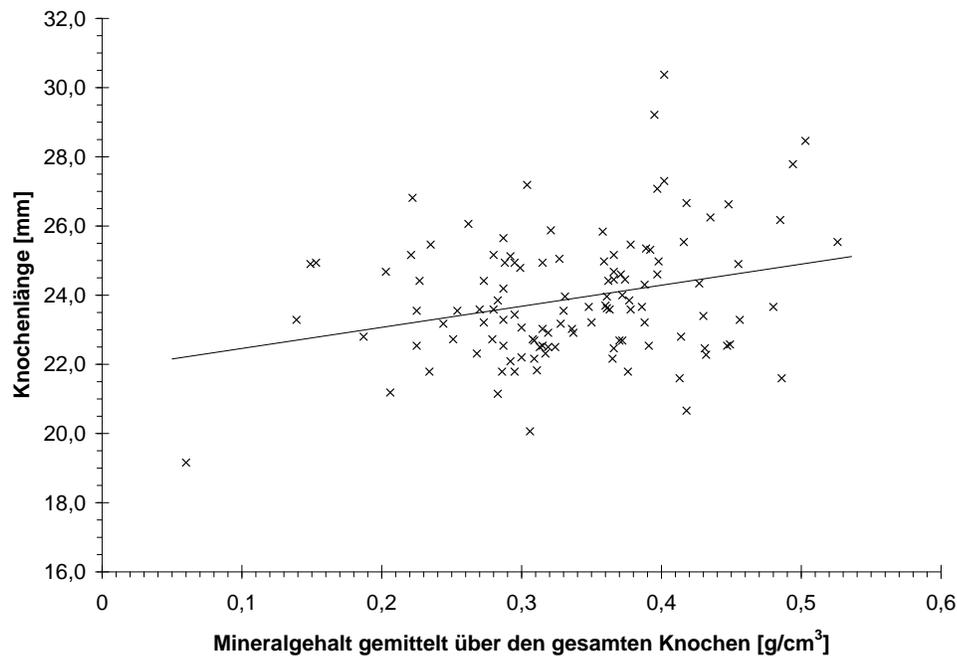


Abbildung 5.11: Über die Knochenlänge gemittelter Mineralgehalt über der gemessenen Knochenlänge aufgetragen

5.4 Einteilung in Untergruppen

Mit den so bestimmten Meßwerten des Knochenmineralgehalts ist es nun möglich, die im vorangegangenen Kapitel beschriebene nur mit einer visuellen Befundung vorgenommene Einteilung der Patienten in 3 Gruppen verschiedener biomechanischer Stabilität zu überprüfen. Es wurden daher die gemessenen Knochenmineralgehaltswerte über den Werten der visuell festgestellten Knochenstabilität aufgetragen und in Abb. 5.12 dargestellt.

Man erkennt, daß der über den gesamten Knochen gemittelte Mineralgehalt gut mit der visuellen Einteilung korreliert. Bei einigen Patienten gibt es jedoch signifikante Abweichungen. Anhand zweier Beispiele sollen jetzt die Gründe dafür diskutiert werden.

Nr.	Mineralgehalt [g/cm ³]	Stab. visuell	vis. Stärke Corticalis		vis. Stärke Spongiosa		vis. Ausrichtung Spongiosa	
			pa	la	pa	la	pa	la
1	0.526	7.75	5	5	3	2	5	2
2	0.060	2.75	1	1	2	2	2	2

Tab. 5.4: Mineralgehalt und visuelle Bewertung der beiden abweichenden, in Abb.5.12 gekennzeichneten Personen

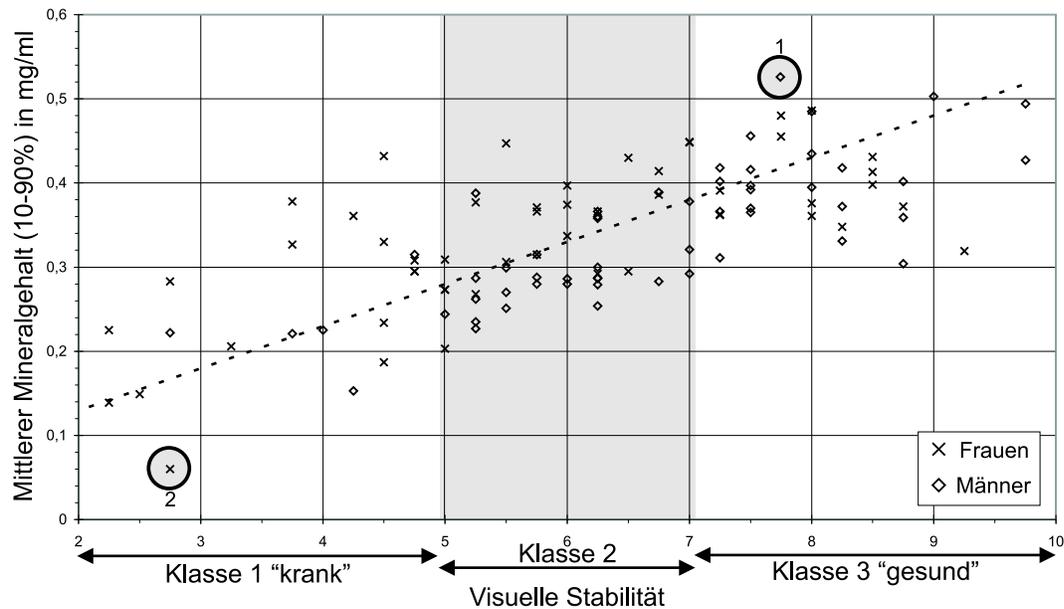


Abbildung 5.12: Darstellung des über die gesamte Knochenlänge gemittelten Mineralgehalts gegen die Einteilung der visuellen Stabilität. Mit eingezeichnet ist die vergrößerte Einteilung in drei Klassen (siehe Kap. 5.2). Besonders hervorgehoben zwei gesondert diskutierte Fälle.

Wie zu erkennen ist, ist bei dem Probanden Nr.1 visuell eine sehr starke Corticalis festgestellt worden, der gegenüber die Spongiosastruktur relativ schwach ist, was zu einer etwas geringeren visuellen Stabilität führt, jedoch im Mineralgehalt zu hohen Werten führt. Im Beispiel des Patienten Nr.2 liegt der Fall entgegengesetzt: Die Spongiosastruktur ist im Vergleich mit der Corticalis stärker beurteilt. Dies führt zu einer etwas erhöhten Stabilität, schlägt sich aber nicht im Mineralhalt nieder. Anhand dieses Beispiels ist wieder zu erkennen, daß der Mineralgehalt des Knochens eine dominierende Rolle für die Stabilität aufweist, daß aber die Ausprägung der spongösen Struktur durchaus noch weitere erwähnenswerte Angaben liefern kann.

In der Arbeit von Nittikowski[57] werden als Bereiche für die Einteilung in 3 Gruppen folgende Werte angegeben:

Einteilung	Frauen	Männer	Alle
med. Einteilung <i>stabil</i>	397±54	408±71	401±59
med. Einteilung <i>stabil</i>	399±51	411±59	406±56
vis. Einteilung <i>frakturgefahr</i>	206±132	299±81	268±101
med. Einteilung <i>frakturgefahr</i>	273±88	230±52	262±82

Tab. 5.5: Mittlere über den gesamten Knochen gemittelten Mineralgehaltswerte bei Einteilung der Patientengruppen nach [57]

5.5 Altersabhängigkeit und Einfluß der Dialysedauer

Altersabhängigkeit

Es ist bekannt, daß der Mineralgehalt des Skeletts beginnend mit dem Aufbau des Skeletts in der Wachstumsphase des Menschen zunächst zunimmt, dann ein Maximum erreicht und schließlich mit wachsendem Lebensalter wieder immer weiter abnimmt.

Bei Männern beginnt dieser Abfall etwa mit dem 30. Lebensjahr und verläuft annähernd linear [28]. Die Größe der Abnahme des Mineralgehalts ist jedoch relativ stark von dem Meßort abhängig. Im peripheren Skelett, dem auch die Phalangen angehören, ist der Abfall eher mäßig, während im Stammskelett (z.B. Wirbelsäule) stärkere Abnahmen zu verzeichnen sind. Genannt werden in der Literatur [16] ca. 0.8% pro Jahr bezogen auf den Mineralgehalt einer 30-jährigen männlichen Normalperson.

Bei Frauen ist zunächst der Abfall ähnlich wie bei den Männern, jedoch werden leicht höhere Abnahmen beobachtet ([16]: ca. 1.2% pro Jahr bezogen auf den Mineralgehalt einer 30-jährigen weiblichen Normalperson). Die Hormonumstellung des Körpers der Frau in der Menopause (ca. 50-60. Lebensjahr) stört auch den Knochenstoffwechsel massiv, so daß während der Umstellung ein stärkerer Mineralgehaltsverlust zu beobachten ist, der sich nach dieser Zeit wieder normalisiert [28,68,85].

Bei den Mineralgehaltsmessungen an den Phalangen ergaben sich folgende Mineralgehaltsabnahmen [57]:

	Abnahme pro Jahr
Männer	0.65 %
Frauen	0.8 %

Tabelle 5.6: Gemessene Mineralgehaltsabnahmen bei c_{HA} total

Diese Werte sind etwas geringer, als die in der Literatur genannten, jedoch muß darauf hingewiesen werden, daß die Berechnung relativ empfindlich ist, da der Mineralgehalt der 30-jährigen Normalperson ebenfalls aus der linearen Regression berechnet wird, die den absoluten Abfall bestimmt. Es kann aber eine prinzipiell gute Übereinstimmung bezüglich der verschiedenen Abnahmen von männlichen und weiblichen Probanden festgestellt werden. Hinzu kommt, daß mit dem vorliegenden Kollektiv keine Zeitreihen, sondern verschiedene Personen verschiedenen Alters vorlagen, die als Zeitreihe aufgefasst wurden. Für eine weitere Diskussion dieses Themas wird auf [57] und [63] verwiesen.

Einfluß der Dialysedauer

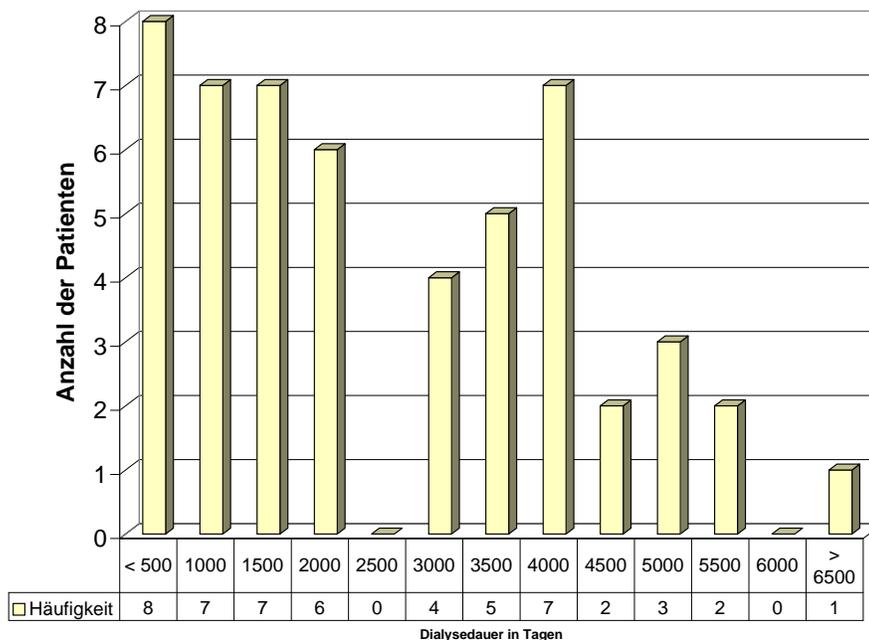


Abbildung 5.13: Histogramm der Dialysedauer des Patientenkollektivs

In Abb.5.13 ist ein Histogramm der Patienten mit bekannter Dialysedauer dargestellt. Für die spätere Auswertung ist interessant, ob ein Zusammenhang der Mineralgehaltskonzentration und der Dialysedauer an den Phalangenknochen erkennbar ist. Die Frage nach der Abhängigkeit zwischen Dialysedauer und dem Verhalten des Knochenmineralgehaltes ist schon von einigen Forschungsgruppen untersucht worden. Medizinisch unstrittig ist die mögliche Schädigung des Skelettsystems einerseits durch die renale Dysfunktion und andererseits durch die Dialyse selbst. Aber durch begleitende Medikation und fortschreitende Entwicklung der Hämodialyse ist eine Mineralgehaltsabnahme nicht deutlich erkennbar.

In [86] faßt Weiske zusammen, daß zwischen Osteopathien am Handskelett und der Dauer der Niereninsuffizienz kein erkennbarer Zusammenhang besteht, so wie auch Kuhlencordt [40] zu dem Schluß kommt, daß keine Korrelation zwischen diesen beiden Größen besteht. Interessanterweise zeigt Kuhlencordt aber bei Verlaufuntersuchungen einen Zusammenhang zwischen Dauer der Hämodialyse und Knochenmineralgehaltsabnahme. Wolschendorf und Niedermayer kommen in [91] zu einem ähnlichen Ergebnis: Es gibt Langzeitdialysepatienten, die einen sehr niedrigen Knochenmineralgehalt vorweisen, jedoch scheint es auch unterschiedliche Verläufe zu geben. So werden ebenfalls Patienten angeführt, die trotz langer Dialysezeit keine (oder geringe) Demineralisation aufweisen.

Trägt man die am Phalangenknochen bestimmten Mineralgehaltswerte der Dialysepatienten über die Dialysedauer auf, so erhält man den in Abbildung 5.14 wiedergegebenen Verlauf. Es ist zu erkennen, daß ein leichter Abfall des Mineralgehalts über der Dialysedauer vorliegt, jedoch ist ein Korrelationskoeffizient von $r = -0,3223$ nicht ausreichend, um einen sicheren statistischen Zusammenhang zu erklären.

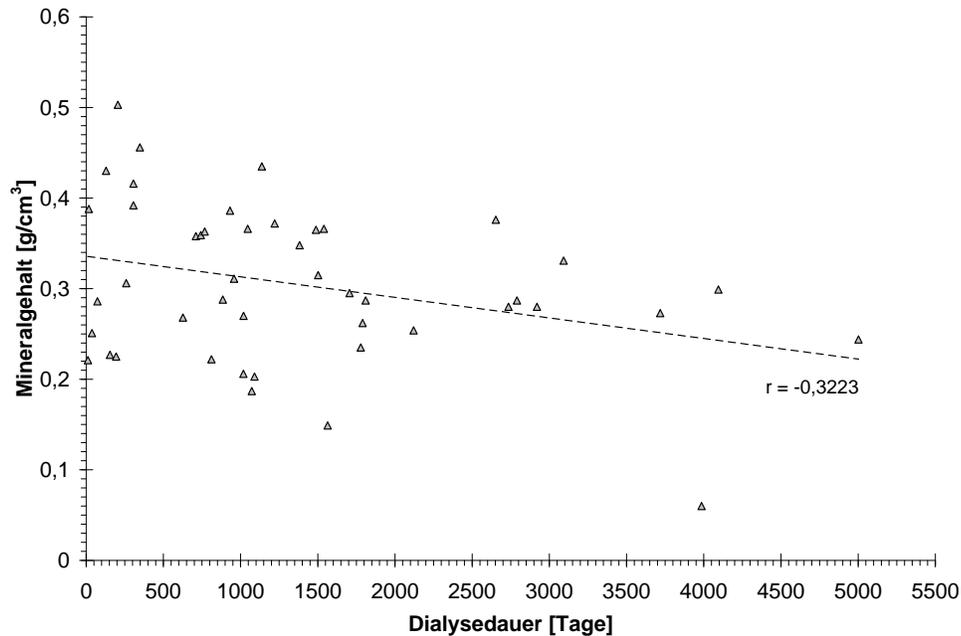


Abbildung 5.14: Mineralgehalt über Dauer der Dialyse aufgetragen

Hinzu kommt, daß die Verteilung des Patientenkollektivs mit bekannter Dialysedauer nicht unbedingt normalverteilt ist und so die Anwendung der linearen Regression, besonders des Korrelationskoeffizienten, sicherlich nicht korrekte sondern eher zu große Werte liefert (siehe Abb.5.13).

Zur weiteren Relativierung dieses hier zu beobachtenden Trends trägt bei, daß bei einigen der hier mit einbezogenen Patienten bereits eine Nierentransplantation stattgefunden hat, was bedeutet, daß sich der Zustand des Knochens und der Knochenmineralgehalt bereits wieder verbessert haben kann. Diese Beobachtung ist jedoch konform mit der in der Literatur vertretenen Meinung, daß ein harter Zusammenhang zwischen Mineralgehaltsverlust und Dialysedauer nicht (mehr) gegeben ist. Unzweifelhaft ist in der Medizin jedoch der Zusammenhang zwischen einer pathologischen Veränderung des Knochens und einer langfristigen Hämodialyse.

6 Knochenstrukturerfassung mit Hilfe der digitalen Bildverarbeitung

In den vorangegangenen Kapiteln ist dargelegt worden, unter welchen Voraussetzungen der Mineralgehalt des Knochens aus biplanen Röntgenbildern ermittelt werden kann. Dazu wurde auch gezeigt, wie sich dieser Parameter in Folge einer Erkrankung oder dem Lebensalter verändert. Die biomechanische Stabilität insgesamt wird jedoch nicht nur von der Mineralmasse allein bestimmt, sondern auch von ihrer räumlichen Verteilung, die in der Trabekelstruktur ihren Niederschlag findet. Aus diesem Grunde ist es für die Skelettdiagnostik von großer Bedeutung, auch quantitative Aussagen über die Knochenstruktur zu erhalten.

6.1 Beispiele für die Veränderung der Knochenstruktur

Das spongiöse Gewebe im Knochen bildet ein dreidimensionales Fachwerk, das dem Knochen durch seine geometrische Anordnung zusätzliche Stabilität verleiht. Die Bildung dieses Geflechts passt sich den Zug- und Druckspannungen im Knochen an und wird somit in Bezug auf die Belastungen des Knochens optimiert.

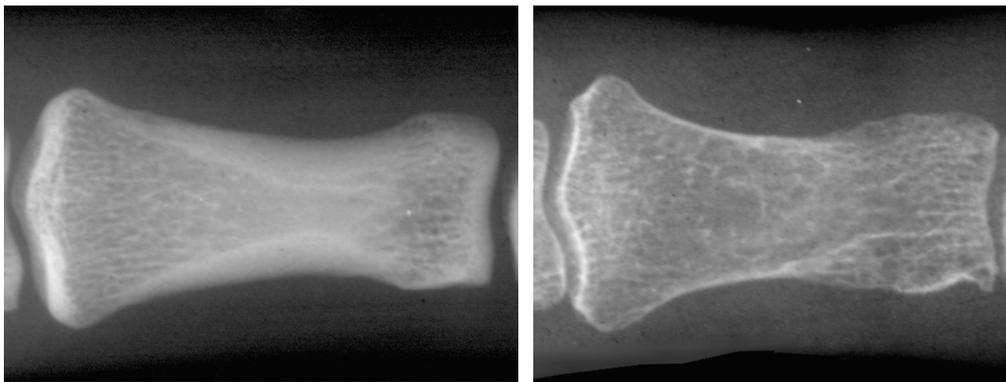


Abbildung 6.1: pa-Röntgenaufnahme von Handskelett-Phalangen Knochen einer gesunden Referenzperson (links) und eines Langzeitdialysepatienten (rechts)

In Abb. 6.1 sind die pa-Aufnahmen von Phalangenknochen einer gesunden und einer erkrankten Person abgebildet. Dabei ergeben sich unterschiedliche Befunde, die in der Tabelle 6.1 zusammenfassend dargestellt sind.

Bereich	Gesunde Referenzperson	Langzeit-Dialysepatient
Knochenplatte	Stark ausgeprägt, homogen	dünn, mit Strukturen durchsetzt
Spongiosa	gut ausgerichtet, raumauffüllend, starker Kontrast	Verschiedene Richtungen, "Grobmaschig", "Wollig, wabig"
Diaphyse	starke Corticalis, homogenes Bild	dünnwandige Corticalis lammeliert, strukturiert

Tabelle 6.1: Knochenveränderungen bei Langzeit-Hämodialyse

Der Übergang von der gesunden Knochenstruktur zur stark angegriffenen, pathologisch veränderten Struktur vollzieht sich zumeist allmählich, verläuft bei den verschiedenen Krankheitsformen des Knochens unterschiedlich und ist bei der renalen Osteopathie, die fast immer als Mischform auftritt, nur schwer zu beschreiben. Speziell bei der Trabekel-Struktur der Spongiosa sind die folgenden Effekte zu erwarten [48]:

- Osteoporose
Hauptmerkmale der Osteoporose ist, daß der Mineralgehalt des Knochens im Verlaufe der Krankheit immer mehr abnimmt. Der kortikale Knochen verliert an Masse und später ist eine Auflockerung und Lamellierung der Kompakta zu beobachten. In der Spongiosa werden zunächst die Trabekel dünner und schlechter mineralisiert, aber bei weiterem Fortschreiten werden unwichtigere Quertrabekel, die nicht in der Hauptbelastungsrichtung liegen, komplett verschwinden. Schließlich werden auch die "tragenden" Trabekel aufgelöst und die spongiöse Struktur des Knochens wird instabil.
- Osteomalazie
Bei der Osteomalazie ist die Mineralisation in der extrazellulären Matrix gestört: an den Trabekelsäumen sind zwar die Bestandteile des Knochenminerals vorhanden, jedoch findet kein Übergang in die organische Anordnung statt, so daß die Trabekelstruktur verwaschen und unscharf erscheint. Die Strukturanordnung verändert sich wenig, sondern wird in ihrer Gesamtheit weniger tragfähig und "weich".
- Hyperparathyreoidismus (Ostitis Fibrosa)
Durch den ungeordneten, überstarken Auf- und Abbau im Verlaufe eines Hyperparathyreoidismus geht die den Belastungen des Knochens angepasste, trajektorielle Ausrichtung der Struktur immer mehr verloren und die Spongiosa erscheint

ungeordnet. Die Mineralisation und Stärke der Trabekel wird jedoch weitgehend unverändert bleiben.

6.2 Quantitative Erfassung der Trabekelstruktur

Die quantitative Erfassung der Knochenstruktur weist gegenüber der Messung des Mineralgehaltes einige Schwierigkeiten auf und muß aus mehreren Gründen als komplexes Problem angesehen werden. Eine grundsätzliche Schwierigkeit ergibt sich daraus, daß das Trabekelgeflecht eine dreidimensionale Anordnung ist, von der man mit Hilfe der bipanenen Projektion nur zwei zweidimensionale Projektionen erhält, was grundsätzlich zu einer Reduktion der Information führt. In Abb.6.2 ist links ein reales Spongiosageflecht

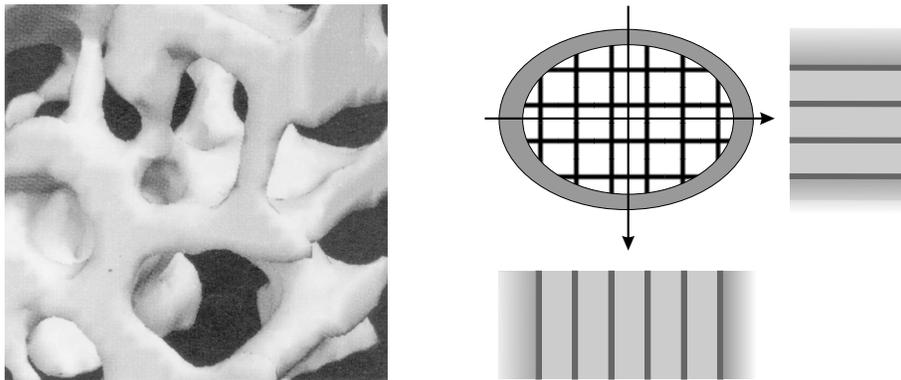


Abbildung 6.2: Projektion einer 3-dimensionalen Struktur (links - aus [2]) in ein 2-dimensionales Bild (rechts - schematisch pa- und la-Aufnahme)

abgebildet. Ohne weitere Annahmen und Voraussetzungen wäre es unmöglich aus den beiden planenen Abbildungen (pa- und la-Aufnahme) Aussagen über die Struktur oder gar eine Rekonstruktion der Anordnung vorzunehmen. Jedoch sind in den Aufnahmen der Phalangen (als typisches Beispiel siehe Abb.6.3) deutlich Strukturen erkennbar, die eine besondere Anordnung der Trabekel im spongiösen Bereich vermuten lassen. Rechts in Abb.6.2 ist (sehr schematisch) der Verlauf von Trabekelflächen im Querschnitt des Phalangenknochens dargestellt. Die Flächen sind senkrecht zur Schnittrichtung angeordnet, und auf diese Weise entsteht in der Projektion der Eindruck von "linienförmig" verlaufenden Trabekeln. Viele der in den nachfolgenden Kapiteln beschriebenen Verfahren basieren dieser Beobachtung folgend auf der Annahme, daß sich eine gesunde, intakte Spongiosastruktur des Phalangenknochens in der pa-Projektion als parallel zur Knochenachse ausgerichtet darstellt.

Ein weiteres Problem entsteht dadurch, daß die Spongiosa von kortikalem Knochen überlagert wird. Ist die Corticalis homogen, so ist ihr Einfluß einfach zu eliminieren (z.B. durch Hochpaßfilterung des Bildes). Da aber - wie in Kapitel 2.4 angeführt - die

Corticalis ebenfalls einer pathologischen Veränderung, wie beispielsweise der zunehmenden Lamellierung, unterworfen ist, besteht die Möglichkeit, daß sich hier Effekte überlagern.

Das mithin schwierigste Problem ist jedoch, daß die spongiöse Struktur auch im gesunden Falle eine große Unregelmäßigkeit aufweist. Der menschliche Betrachter (der Arzt) verfügt über ein sehr viel komplexeres Analysevermögen als ein Computer; hier ist beispielsweise die Fähigkeit des menschliche Sehens anzuführen, unterbrochene Formen und Linien als zueinander gehörig zu "sehen", was der rechnergestützten Bildauswertung (noch) sehr schwer fällt. Als Beispiel hierfür ist in Abb.6.3 eine Knochenstruktur dargestellt, die von den meisten Betrachtern als eindeutig horizontal ausgerichtet angesehen wird, für einen Computer ist diese Feststellung jedoch ungleich schwieriger zu treffen.

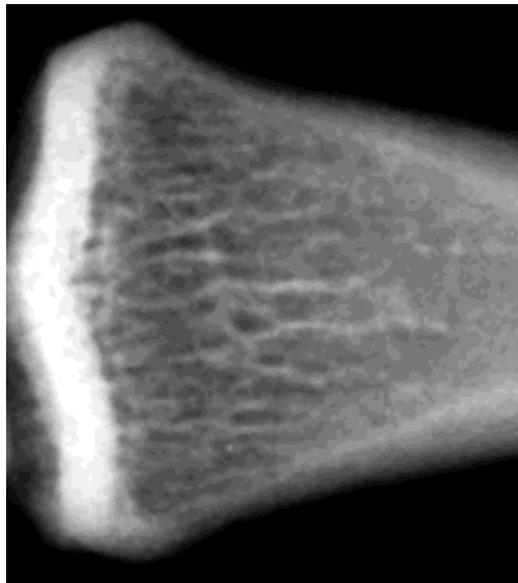


Abbildung 6.3: Teil der pa-Aufnahme eines Fingerknochens mit gut ausgeprägter Struktur

Bei der Betrachtung der Knochenstruktur fällt weiter auf, daß man nicht von *der* Struktur über den gesamten Knochen sprechen kann, da die Struktur je nach Region verschieden ausgeprägt ist. Daher wurde sich in der Arbeitsgruppe dafür entschieden, einen Bereich mit besonders ausgeprägter Struktur zu wählen, der für die künftigen Strukturuntersuchungen herangezogen werden soll.

6.3 Auswahl einer Region Of Interest (ROI)

Ziel der Definition einer ROI ist es, einen Teil des Knochens zu finden, in dem ausschließlich die Veränderungen des spongiösen Gewebes beobachtet werden können, ohne Einflüsse beispielsweise durch Überlagerung von der Corticalis oder der Epiphysenplatte. Eine weitere Forderung war die automatische und damit reproduzierbare Auswahl einer ROI aus dem Knochenbild, um die dadurch entstehenden Fehler bei Mehrfach- bzw. Verlaufsmessungen gering zu halten.

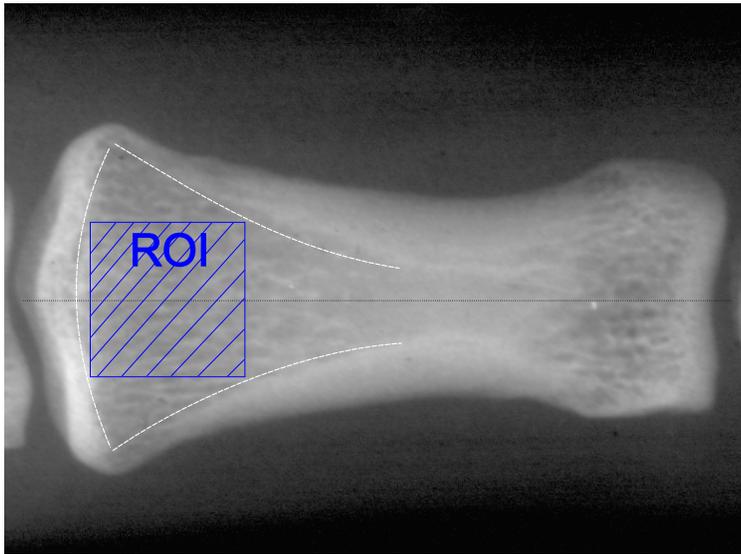


Abbildung 6.4: Definition der Region of Interest (ROI) in der pa-Aufnahme des Phalangenknochens

Die ROI wird aufgrund der geometrischen Lage der Corticalis und Epiphysenplatte automatisch aus der pa-Aufnahme des Phalangenknochens bestimmt. Gewählt wird (siehe Abb.6.4) das größte quadratische Gebiet (dunkle durchgezogene Linie) im proximalen Bereich, das in das "Dreieck" aus Corticalis und Epiphysenplatte (gestrichelte helle Linien) eingepasst werden kann und symmetrisch zu Knochenachse liegt (gestrichelte dunkle Linie).

Die Schwärzungswerte dieser ROIs wurden aus Gründen der Vergleichbarkeit und der besseren Auswertbarkeit noch weiter vorverarbeitet. Die in der ROI vorliegenden Schwärzungswerte wurden zunächst (siehe Kap.4.1) in Aluminiumäquivalenzdicken umgerechnet und anschließend mit einem Bandpaß gefiltert. Diese Filterung dient einerseits dazu, den Einfluß verschieden starker über der ROI liegender Corticalisschichten zu minimieren, und andererseits Rauschen und Fehler, die ohnehin jenseits des Auflösungsvermögens des realen Röntgenfilms liegen, klein zu halten. Zuletzt wurden die bandpaßgefilterten Aluminiumäquivalenzwerte linear in eine 8-Bit-Zahl umgerechnet, wobei 0 einer Äquivalenzdicke von -2mm und 255 +2mm entspricht, wodurch die

ROIs wegen der Bandpaßfilterung einen Mittelwert von 0mm entsprechend dem Wert 127 besitzen. Ausschlaggebend für die Umrechnung war der wesentlich geringere Rechenaufwand für eine 1-Byte-Zahl, wobei gleichzeitig die Graustufendynamik von 256 Stufen für die ausgeschnittenen ROI's immer noch ausreichend war.

6.4 Grundlagen der digitalen Bildverarbeitung

Während für die Messung des Mineralgehalts schon eine Reihe von Standardmethoden entwickelt wurden, hat sich für die quantitative Erfassung der Knochenstruktur bisher noch kein charakteristisches Verfahren durchsetzen können. Lange Zeit wurde bei der Diagnose die Trabekelstruktur im Röntgenbild nur visuell beurteilt. Erst nach dem Aufkommen leistungsfähiger Rechnersysteme wurden Ansätze entwickelt, mit Hilfe der digitalen Bildverarbeitung eine Quantifizierung der Knochenstruktur vorzunehmen. Da auch die in dieser Arbeit entwickelte Methode der Strukturerkennung auf der Anwendung der Röntgenbildverarbeitung basiert, sollen nachfolgend die Grundzüge der digitalen Bildverarbeitung kurz dargestellt werden, wie sie auch der Standardliteratur wie z.B. Ballard u. Brown [3], Haberäcker [21], Haralick [23] oder Zamperoni [92] entnommen werden können.

Diskretisierung des Bildes

Nachdem ein Bild digitalisiert worden ist, liegt es als 2-dimensionales Feld mit diskreter Ortsauflösung und ebenfalls diskretem Wertebereich (Graustufen) vor. Diese beiden Diskretisierungen des in der Realität kontinuierlichen Signals und den dadurch entstehenden Effekten muß bei der Auswertung Rechnung getragen werden. Daher werden nachfolgend einige für diese Arbeit wichtige Grundlagen der digitalen Bildverarbeitung aufgezählt, die in Standardwerken der digitalen Bildverarbeitung nachgelesen werden können.

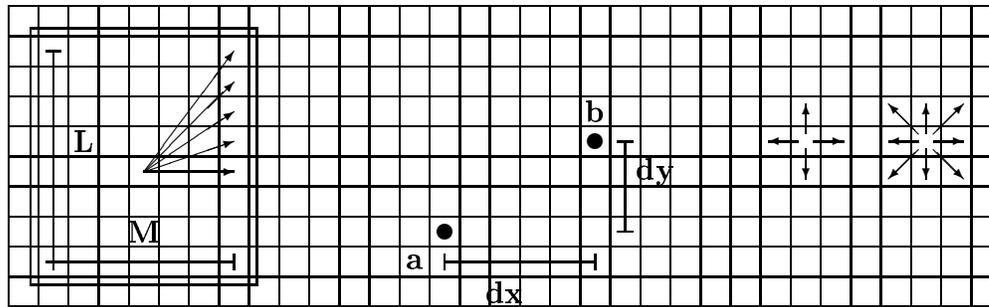
Das diskrete Bild ergibt sich aus der kontinuierlichen Grauwertfunktion des realen Bildes $G(x, y)$ zu (mit Δ : Abtastschrittweite)

$$g(i, j) = G(x, y) \text{ mit } x = \Delta \cdot i \text{ und } y = \Delta \cdot j$$

Setzt man voraus, daß das Bild in einem rechtwinkligen, in x- und y-Richtung gleichmäßigen Raster abgetastet wurde (schiefwinkliger ungleichmäßiger Raster erzeugen weitere Probleme), ergeben sich für das im Ortsraum diskrete Bild einige wichtige Eigenschaften:

- Aliasing: Das Ortsfrequenzspektrum wiederholt sich mit der Abtastfrequenz f (begründet durch das Shannon'sche Abtasttheorem)

- Begrenzte Genauigkeit: Auf der Länge beruhende Maße können nur mit der Genauigkeit eines Pixels bestimmt werden.
- Diskrete Winkelauflösung, die von der Bildgröße abhängig ist
- Lageabhängige Linien- und Konturauflösung
- Diskrete Metrik/Geometrie
- Verschiedene Definitionen einer Nachbarschaft

Winkelauflösung β Abstand $d(a, b)$

4- und 8-Nachbarschaft

Abbildung 6.5: Eigenschaften in der quadratischen, diskreten Ebene.

Diese Eigenschaften sind hier nur kurz stichwortartig angeführt, da sie in den Grundlagenwerken der digitalen Bildverarbeitung [3,21,23,92] ausführlich diskutiert werden.

Methoden der Bildverarbeitung

In der digitalen Bildverarbeitung haben sich diverse Standardverfahren etabliert, die auch für die Vor- und Weiterverarbeitung der Radiographien angewandt werden. Dazu zählen die sogenannten (Bildverarbeitung-) Operatoren, die ein Ursprungsbild $g(i, j)$ in ein verändertes Bild $\hat{g}(i, j)$ überführen. Nach ihrem Argumentbereich lassen sie sich in Klassen einteilen:

- **Punktoperatoren :**

Das Ergebnis eines Punktoperators ist nur abhängig von dem Grauwert des originalen Bildpunktes. Ein Beispiel für einen Punktoperator ist die Invertierung der Graustufen eines Bildes (Abb.6.6):

$$\hat{g}(i, j) = 255 - g(i, j);$$

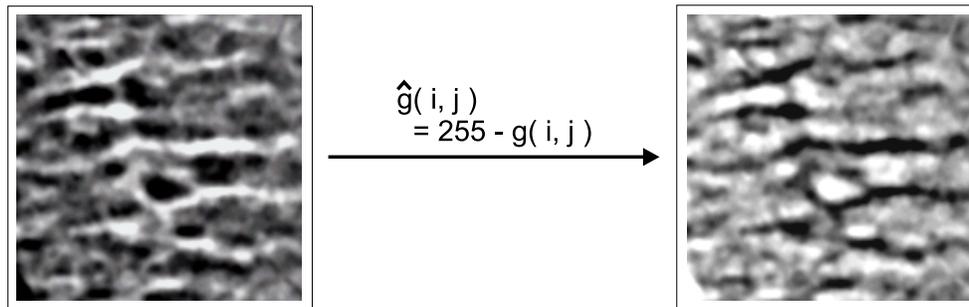


Abbildung 6.6: Beispiel eines Punktoperators anhand der Invertierung einer ROI

- **Lokale Operatoren :**

Ein lokaler Operator liefert ein Ergebnis, das von der Umgebung - in der Regel quadratisch oder rechteckig - des betrachteten Bildpunktes abhängt.

Einen Sonderfall stellen die linearen lokalen Operatoren dar, da die Berechnung des Ergebnisbildes durch eine Faltung mit der Impulsantwort des Operators mit dem Originalbild erfolgen kann. Es ist in der Bildverarbeitung allgemein üblich, lineare Operatoren durch die Angabe der Koeffizienten $h(i,j)$ der Impulsantwort in Form einer Maske darzustellen. Das Ergebnisbild berechnet sich dann aus dem Ursprungsbild und der Impulsantwort:

$$\hat{g}(i, j) = \frac{1}{\text{Umgebungsgröße}} \cdot \sum_{l,m \in \text{Umgebung}} g(l, m) \cdot h(l, m)$$

Ein Beispiel für einen linearen Operator ist der Mittelwertfilter in Abb. 6.7 mit seiner Impulsantwort.

Ein Beispiel für einen nicht-linearen lokalen Operator ist der Medianfilter, der zu den Rangordnungsoperatoren gehört. Er ordnet dem zentralen Bildpunkt den Median aller in der definierten lokalen Umgebung vorkommenden Werte zu.

Ebenfalls zu den nicht-linearen lokalen Operatoren zählen die **Morphologischen Operatoren**. Zu den drei elementaren Operatoren der Morphologie gehören neben dem *Hit-or-Miss*-Operator [92] die *Dilatation* und die *Erosion* [43]. Die Wirkung dieser Operatoren soll am Beispiel von Binärobjecten erläutert werden.

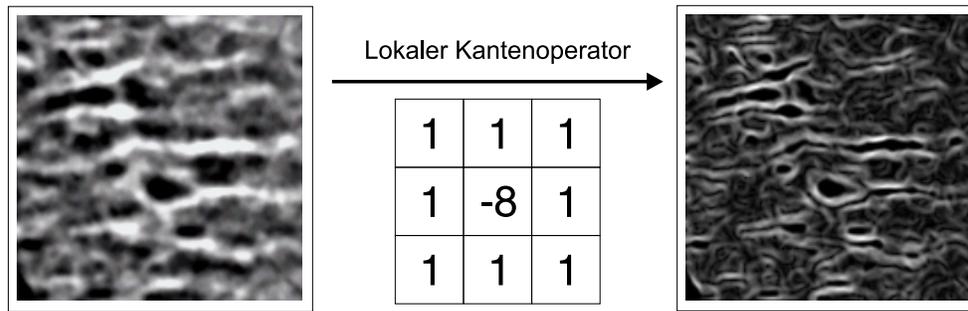


Abbildung 6.7: Beispiel eines lokalen Operators anhand eines nicht richtungsabhängigen 3x3 Kantenfilters (mit dessen Impulsantwort) angewandt auf eine ROI

Zu jeder dieser Operationen gehört ein sog. Strukturelement. Dies kann eine beliebige Punktmenge mit einem Bezugspunkt p sein. In der diskreten Ebene mit quadratischem Raster wird meistens ein $L \times M$ -Element bevorzugt. Der Bezugspunkt p liegt symmetrisch in der Mitte der Punktmenge.

Die Erosion eines Binärobjektes A durch das Strukturelement B ist die Menge der Bezugspunkte p , für die gilt:

$$A \ominus B = \{p : B \subseteq A\}. \quad (6.1)$$

D.h.: $(A \ominus B)$ ist die Menge aller Bezugspunkte p , für die das Strukturelement B ganz in A enthalten ist. Eine Erosion bewirkt eine Ausdünnung des Objektes und eine Beseitigung kleiner Objektteile.

Als umgekehrte Operation zu der Erosion läßt sich die Dilatation definieren, die eine Ausdehnung der Objekte zur Folge hat. Die Übertragung dieser anhand von Binärobjekten gezeigten Methoden auf Grauwertbilder geschieht dadurch, daß anstatt des Setzens bzw. Entfernens eines Bildpunktes der maximale (Dilatation) oder minimale (Erosion) Grauwert im Bereich des Strukturelements p gewählt wird.

Weitere komplexe morphologische Operatoren - beispielsweise morphologischer Bandpaß oder Zylinderhutoperator - lassen sich auf Iterationen der beiden Operatoren Dilatation und Erosion zurückführen. Für eine ausführliche theoretische Betrachtung sei auf die grundsätzliche Abhandlung von Serra in [74] und für die Anwendung an Bildern von Knochenstrukturen auf die Diplomarbeit von Hansen [22] hingewiesen.

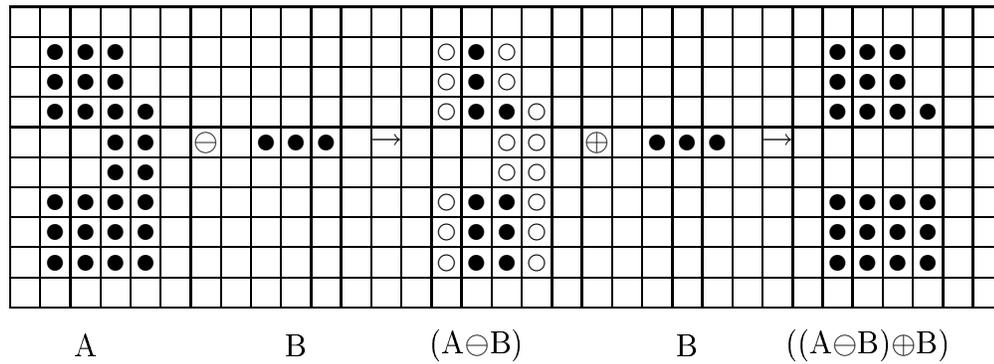


Abbildung 6.8: Sogenannte *Fermiture* eines Objektes durch Erosion (\ominus) des Objektes A mit einem Strukturelement B (1×3) und anschließender Dilatation (\oplus) des Ergebnisses mit demselben Strukturelement B. (●: gesetzter Bildpunkt / ○: gelöschter Punkt)

- **Globale Operatoren :**

Bei den globalen Operatoren hängt das Ergebnis des Operators für jeden Bildpunkt nicht von einem Originalpixel oder einer definierten Umgebung ab, sondern von dem Gesamtbild. Dies bedeutet aber nicht unbedingt, daß zur Berechnung immer alle Pixel des Originals in die Berechnung einbezogen werden. In [92] wird ein globaler Operator einfach dadurch definiert, daß es kein lokaler oder Punktoperator ist; Dementsprechend vielfältig sind natürlich auch die existierenden globalen Operatoren.



Abbildung 6.9: Beispiel eines globalen Operators anhand der Skelettierung einer ROI

Beispiele für globale Operatoren sind allgemeine Transformationen, wie die **Distanztransformation**, die **Skelettierung**, die **Houghtransformation** oder die **Fouriertransformation**. Zu den globalen Operatoren können auch Bildoperationen wie Drehung oder Spiegelung gezählt werden.

7 Konventionelle Verfahren zur Erfassung der Knochenstruktur

Neben der Bestimmung des Mineralgehaltes ist auch die quantitative Erfassung der Knochenstruktur ein Schwerpunktthema der Arbeitsgruppe "Medizinische Physik" des Instituts für Experimentelle und Angewandte Physik. Daher ist diese Problemstellung auch schon in vorangehenden Diplomarbeiten und Dissertationen ausführlich behandelt worden, in deren Verlauf bereits verschiedene Parameter entwickelt worden sind, die eine quantitative Beschreibung der Knochenstruktur ermöglichen und die teilweise anschauliche Eigenschaften der Struktur repräsentieren, aber auch aus abstrakten Methoden hervorgegangen sind. Während am Anfang zur Auswertung noch einfachere Algorithmen gewählt werden mußten, da die zur Verfügung stehende Rechenleistung begrenzt war, sind mit fortschreitender Computerentwicklung auch die Verfahren zur quantitativen Strukturanalyse komplexer und umfangreicher geworden.

7.1 Bildverarbeitungsgestützte Ansätze zur Knochenstrukturbestimmung

Die Basis für die Extraktion dieser Parameter bilden etablierte Algorithmen aus anderen Bereichen der Bildverarbeitung ([21,23,92]), die in Bezug auf die Quantifizierung der Knochenstruktur adaptiert wurden. In diesem Abschnitt sollen zunächst die Grundlagen der in der Arbeitsgruppe benutzten Verfahren kurz dargestellt werden, damit in den folgenden Kapiteln dann näher auf die einzelnen Parameter eingegangen werden kann. Die dabei verwendeten Bezeichnungen für die einzelnen Größen der Bildverarbeitung sind in der Tabelle 7.1 zusammenfassend dargestellt.

Bezeichnung	Beschreibung
N	Kantenlänge der ROI in Pixeln. (ROI als eine $N \times N$ - Matrix)
i, j	Laufindizes für x- und y-Richtung des Bildes mit dem Wertebereich $0 \leq i, j \leq N - 1$
$g(i,j)$	Grauwert des Pixels an der Stelle (i,j) mit dem Wertebereich $0 \leq g(i,j) \leq 255$
$s(u,v)$	Amplitudenspektrum der Fouriertransformierten ROI $g(i,j)$ in Ortsfrequenzen (u,v)
$s(r,\Theta)$	Amplitudenspektrum der Fouriertransformierten ROI $g(i,j)$ in Polarkoordinaten r und Θ

Tabelle 7.1: Bezeichnungen für die ROI

Zunächst werden kurz in diesem Abschnitt die Grundlagen von in der Arbeitsgruppe benutzten Verfahren angesprochen, um in den folgenden Abschnitten auf einzelne Parameter eingehen zu können.

Analyse im Ortsraum

Bei der direkten Auswertung im Ortsraum werden Parameter bestimmt, beispielsweise durch das Messen und Aufsummieren von Längen, Flächen und deren Grauwerten [22,87]. Auch die Anwendung von Schwellwertverfahren zur Binarisierung gehören zu der direkten Analyse im Ortsraum. Zum Teil werden vor der Auswertung Operatoren auf das Bild angewandt, um die zu betrachtenden Merkmale herauszufiltern bzw. hervorzuheben. Zu den wichtigsten aus diesem Ansatz gewonnenen Parametern zählen die Mächtigkeit (s143f), die Orientierung (gf33) und die Feinheit (LD_{27}) der Struktur.

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung analysiert mit Hilfe von statistische Maßen, wie Mittelwert, Standardabweichung, aber auch komplexerer Statistik höherer Ordnung ([5,62]) die Knochenstruktur. Die wichtigsten Parameter des statistischen Ansatzes liefert die Cooccurrence-Matrix (definiert von Haralick [23]), die zu den Methoden der Statistik 2. Ordnung zählt. Die Cooccurrence-Matrix $M_{\vec{d}}(G_1, G_2)$ gibt bei einem gegebenen Abstandsvektor $\vec{d} = \begin{pmatrix} \Delta x \\ \Delta y \end{pmatrix}$ an, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, im gegebenen Bild im Abstand \vec{d} von einem Pixel mit dem Grauwert G_1 ein Pixel mit dem Grauwert G_2 zu finden.

$$M_{\vec{d}} = \begin{pmatrix} p_{\vec{d}}(0, 0) & \cdots & p_{\vec{d}}(255, 0) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{\vec{d}}(0, 255) & \cdots & p_{\vec{d}}(255, 255) \end{pmatrix}$$

Aus dieser Matrix werden verschiedene Parameter durch gewichtete Summation der Matrixelemente gewonnen, wie der Kontrast, die Isotropie, oder die Homogenität [23]. Zusätzlich zu der Auswertung mit verschiedenen Abstandsvektoren \vec{d} wurde von Prange [62] auch eine Cooccurrence-Matrix mit der Relation "in der Umgebung", also

$$M_{\text{Umgebung}} = \sum_{|\vec{d}|=1} M_{\vec{d}}$$

zwischen den Pixeln berechnet.

Parameter des Ortsfrequenzraumes

Ebenso wie analog zu Meßreihen über der Zeit eine Fouriertransformation in den (Zeit-) Frequenzraum vorgenommen werden kann, ist es möglich, mit Meßreihen, die im Ortsraum aufgenommen wurden, eine Fouriertransformation durchzuführen. Der inverse

Raum zum Ortsraum ist dann der sogenannte **Ortsfrequenzraum** [44,47,89,90]. Die dazu benutzte zweidimensionale diskrete Fouriertransformation lautet :

$$s(u, v) = \sum_{l=0}^{N-1} \sum_{k=0}^{N-1} g(k, l) \cdot e^{2\pi i \left(\frac{k \cdot u}{N} + \frac{l \cdot v}{N} \right)}$$

Bei der Auswertung im Ortsfrequenzraum werden Teilbereiche des Amplitudenspektrums des transformierten Bildes aufsummiert bzw. in Relation zueinander gesetzt und so Informationen über Teile der Struktur herausgefiltert.

7.2 Beschreibung der Strukturstärke

Die Strukturstärke ist ein anschauliches Maß und soll die Materialstärke (also im wesentlichen die Mineralisation) der Trabekel in der ROI angeben. Für diese Größe sind aus verschiedenen Methoden heraus Ansätze entstanden :

- **s143f** (direkte Auswertung im Orstraum)

Zunächst wird die ROI mittels eines Schwellwertverfahrens segmentiert um die ROI in Trabekel und Hintergrund zugehörig zu trennen. Danach werden die Grauwerte der den Trabekeln zugeordneten Bereiche aufsummiert und somit ein Maß für die Gesamtstärke der Struktur definiert :

$$s143f = \frac{1}{N^2} \sum_{i,j}^N b_{ij} \text{ mit } b_{ij} = \begin{cases} 1: & g(i, j) > 143 \text{ (trabekelzugehörig)} \\ 0: & \text{sonst (knochenmarkzugehörig)} \end{cases}$$

- **AS** (2-dimensionale FFT)

Im Ortsfrequenzraum werden die Amplituden über ein bestimmtes Frequenzband zu der Amplitudensumme SS_{FFT} integriert. Wird dieses Frequenzband geeignet gewählt, so werden die trabekulären Anteile des Amplitudenspektrums und somit wieder die Stärke der Struktur aufintegriert :

$$AS = \int_0^{\pi} \int_{f_1}^{f_2} |f(r, \Theta)| r \, dr \, d\Theta$$

- **KON** (Cooccurrence Matrix)

Der Kontrast SS_{kon} berechnet sich aus der Cooccurrence-Matrix $M_{\vec{d}}(G_1, G_2)$:

$$KON = \sum_{G_1=0}^{255} \sum_{G_2=0}^{255} (G_1 - G_2)^2 \cdot M_{\vec{d}}(G_1, G_2)$$

Der Kontrast ist demnach immer dann groß, wenn große und kleine Grauwerte häufig nebeneinander auftreten und somit also viele starke Grauwertanstiege im Bild vorhanden sind.

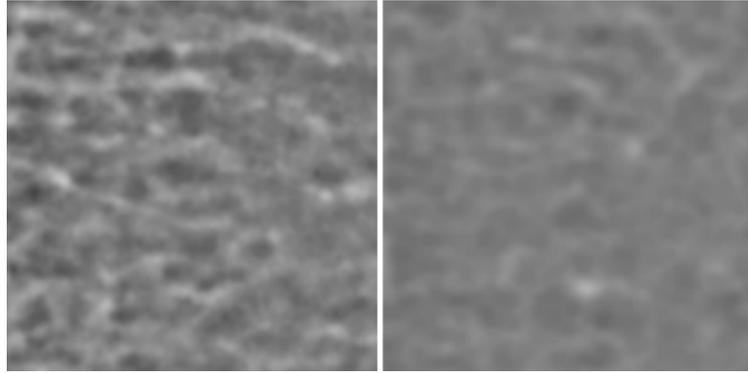


Abbildung 7.1: Starke und schwache Struktur

Zur Einschätzung des Knochenzustandes kann die Strukturstärke einen wichtigen Beitrag leisten, da - wie in den vorangegangenen Kapiteln dargelegt - sich die Gesamtfestigkeit des Knochens einerseits aus der Stabilität seiner Corticalis aber auch aus der Anordnung und Stärke der in ihm enthaltenen Struktur zusammensetzt. Im Gegensatz zu dem in [57] bestimmten Mineralgehalt quantifizieren die hier angeführten Parameter ausschließlich die Stärke der Struktur und nicht die integrale Beschaffenheit einer Knochenscheibe.

7.3 Orientierung und Feinheit der Struktur

Orientierung

Da die hauptsächlichen Belastungen des Fingerknochens senkrecht zur Projektionsebene der pa-Aufnahme des Phalangenknochens auftreten, ist zu erwarten, daß die Trabekel in dieser Aufnahme idealerweise parallel zur Knochenachse verlaufen. Um diese Ausrichtung zu erfassen, sind wiederum in vorausgegangenen Arbeiten verschiedene Ansätze gemacht worden:

- **gf33** (direkte Auswertung im Ortsraum)
Mittels eines lokalen Gradientenoperators (3x3 Pixel) wurde aus der ROI ein Gradientenbild bezüglich des Gradienten parallel und orthogonal zur Knochenachse erzeugt. Eine Struktur ist um so besser in einer Richtung ausgeprägt, je geringer der Gradient parallel zu ihr und um so größer der Gradient senkrecht dazu ist. Damit wurde die Orientierung der Trabekelstruktur definiert zu [22]:

$$gf33 = \frac{\text{Gradientenfläche}_{\text{senkrecht}}}{\text{Gradientenfläche}_{\text{parallel}}}$$

- **OM_{FFT}** (2-dimensionale FFT)
Der Ansatz, aus dem Ortsfrequenzraum den Grad der Orientierung der Struktur

zu bestimmen, ist völlig analog zu der Methode im Ortsraum. Die Ausrichtung der Trabekelstruktur ist um so idealer parallel zu Knochenachse, je weniger Frequenzanteile parallel zu ihr und desto mehr senkrecht dazu im Amplitudenspektrum auftreten [48].

$$OM_{FFT} = 100 \cdot \frac{sum_{90g} - sum_{00g}}{AS}$$

mit den gewichteten Amplitudensummen sum_{90g} und sum_{00g}

$$sum_{90g} = \int_{\pi/4}^{3\pi/4} \int_{r_1}^{r_2} |B(r, \Theta)| |\cos 2\Theta| r dr d\Theta$$

$$sum_{00g} = \int_{-\pi/4}^{\pi/4} \int_{r_1}^{r_2} |B(r, \Theta)| |\cos 2\Theta| r dr d\Theta$$

- **KON_{v/h}** (Cooccurrence-Matrix)

Wird der Abstand der Cooccurrence-Matrix in Richtung senkrecht zur Knochenachse schrittweise erhöht, so wächst der aus der Matrix berechnete Kontrast stetig, bis er bei halbem Trabekelabstand sein Maximum erreicht (siehe [62]). Dieser maximal erreichbare Kontrast wird mit dem Kontrast in Richtung parallel zur Knochenachse in Relation gesetzt und diese Größe aus derselben Überlegung wie bei gf_{33} und OM_{FFT} als Orientierungsmaß definiert:

$$KON_{v/h} = \frac{KON_{senkrecht}}{KON_{parallel}}$$

Die Vergleichbarkeit und Aussagekraft dieser Parameter zur Bestimmung der Trabekelorientierung ist in [87] ausführlicher diskutiert worden.

Feinheit der Struktur

In der Arbeit von Hansen [22] ist ein weiterer anschaulicher Parameter entwickelt worden, der über die Verteilung der Struktur Auskunft gibt - die Feinheit. Die beiden zuvor angesprochenen Parameter - Strukturstärke und Orientierung - liefern keinen Anhaltspunkt dafür, ob die spongiöse Struktur aus wenigen sehr starken oder vielen weniger starken Trabekeln besteht.

Zur Berechnung der Feinheit wird die ROI mit einem konstanten Schwellwert binarisiert. Im Binärbild werden die Grenzlinien, die Vorder- und Hintergrund trennen, durch Auffinden der Hell-/Dunkel-Übergänge detektiert. Die Länge der Grenzlinienlänge normiert auf die Fläche der ROI gibt einen Anhaltspunkt für die Feinheit der Struktur:

$$\text{Feinheit} = \frac{\text{Grenzlinienlänge}}{N^2}$$

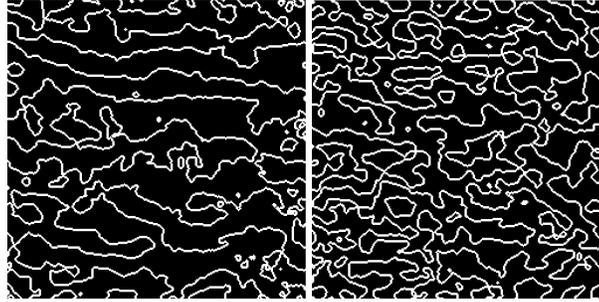


Abbildung 7.2: Zwei Grenzlinienbilder verschiedener ROIs:
Links geringe Feinheit, rechts hohe Feinheit der Struktur

7.4 Ergebnisse aus den klassischen Ansätzen

In diesem Abschnitt sollen einige wichtige Ergebnisse der bisherigen Ansätze kurz angeführt werden, um den momentanen Stand der Arbeiten darzulegen. Weitere Ergebnisse sind in den Arbeiten zu finden, in denen die oben angeführten Parameter definiert und näher untersucht wurden [22], [47], [62], [87].

Strukturstärke

Bei der Vorstellung der Strukturstärkeparameter ist darauf hingewiesen worden, daß die Strukturstärke nicht den Mineralgehalt an der Stelle der ROI, sondern die Stärke ausschließlich der Trabekel wiedergeben soll. Vergleicht man nun mit dem Mineralgehalt, der über das proximale Ende des Knochens gemittelt wurde [57], so ergibt sich Abb.7.3.

Bei der Mehrzahl der Personen korrelieren der Mineralgehalt im Bereich der ROI und die Strukturstärke der ROI relativ gut. Dies ist sicherlich darauf zurückzuführen, daß bei sinkendem Gesamt-Mineralgehalt auch die Strukturstärke abnimmt. Es sind jedoch einige recht erhebliche Abweichungen zu erkennen, deren Ursachen diskutiert werden sollen. In Abb.7.3 sind drei Meßpunkte gekennzeichnet, die paarweise bei ungefähr gleichem Mineralgehalt eine unterschiedliche Strukturstärke ((1) und (2)) bzw. bei ungefähr gleicher Strukturstärke einen unterschiedlichen Mineralgehalt ((2) und (3)) aufweisen. Anhand von Profilen, die senkrecht zur Knochenachse durch die jeweilige ROI gelegt wurden, sind die Ursachen zu erkennen. (2) und (3) besitzen in etwa den gleichen Mittelwert, unterscheiden sich aber deutlich bei der Dynamik, während (1) und (2) ähnlich stark um ihren jeweiligen Mittelwert schwanken, sich aber deutlich im Mittelwert unterscheiden.

Die Erklärung findet sich bei der näheren Betrachtung von Schnitten der Knochen der

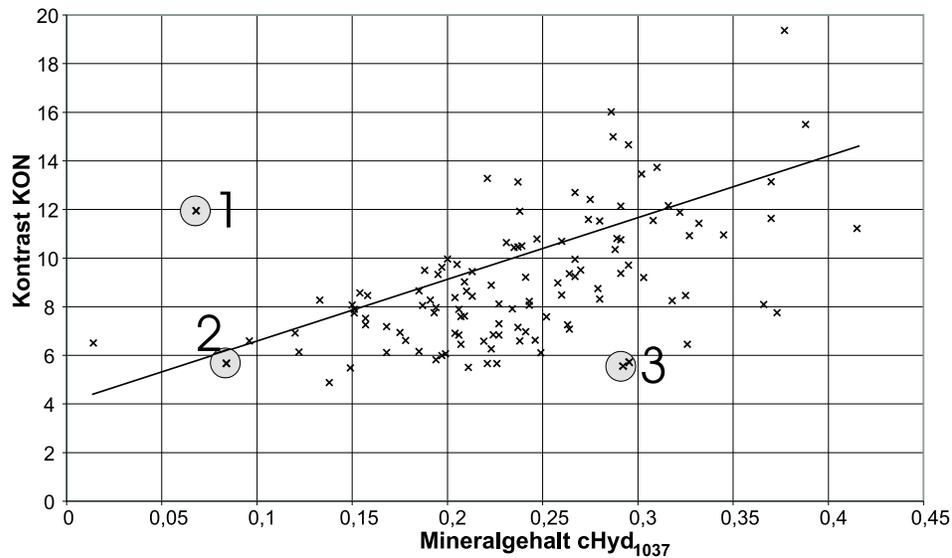


Abbildung 7.3: Vergleich zwischen distalem Mineralgehalt und der Strukturstärke KON (aus der Cooccurrence-Matrix) mit eingezeichneter linearer Korrelationsgeraden

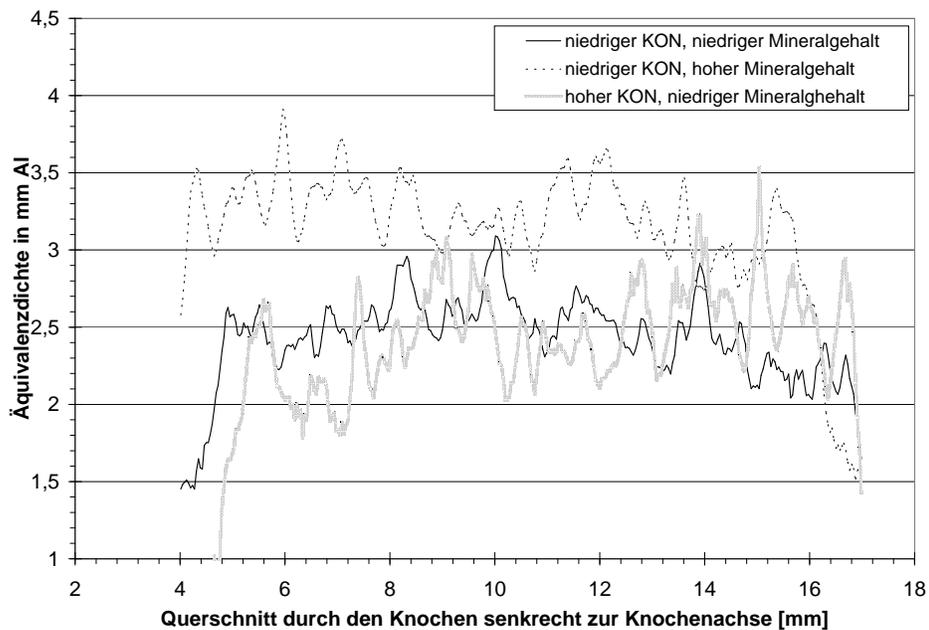


Abbildung 7.4: Profile eines Schnittes durch den Knochen durch die ROI senkrecht zur Knochenachse für die in Abb.7.3 mit (1), (2) und (3) bezeichneten Punkte

Personen (1), (2) und (3) aus Abb.7.3 senkrecht zur Knochenachse in Abb.7.4 :

Die Trabekel der Struktur der beiden Personen ist, in Abb.7.4 durch Unterschiede der lokalen Minima und Maxima repräsentiert, durchaus vergleichbar. Jedoch ist die Gesamtmineralisierung bei der Person (2) insgesamt geringer. Diese Beobachtung stimmt auch mit der Annahme überein, daß der Knochen bestrebt ist, trotz fortschreitender Demineralisierung eine möglichst hohe Stabilität durch die Anordnung der Struktur zu erhalten.

Orientierung der Struktur

Der erste Test, dem ein anschaulicher Parameter unterworfen werden muß, ist, ob der numerische Wert die tatsächlichen Gegebenheiten widerspiegelt. Für die Begutachtung der Radiographien bedeutet dies, ob der Befund, den der Arzt sieht, auch vom Parameter quantitativ wiedergegeben wird. In [87] wurden die Orientierungsparameter auf diese Übereinstimmung getestet. Zur visuellen Einteilung wurde von zwei unabhängigen Personen die Orientierung der vorliegenden ROIs für das Patientenkollektiv in *gut* / *mittel* / *schlecht* eingeteilt. Diejenigen ROIs, für die die Einteilung *gut* bzw. *schlecht* gleich war, sind dementsprechend in Abb.7.5 gekennzeichnet. Die *mittel* oder unterschiedlich befundeten ROIs sind mit *keine Einteilung* markiert.

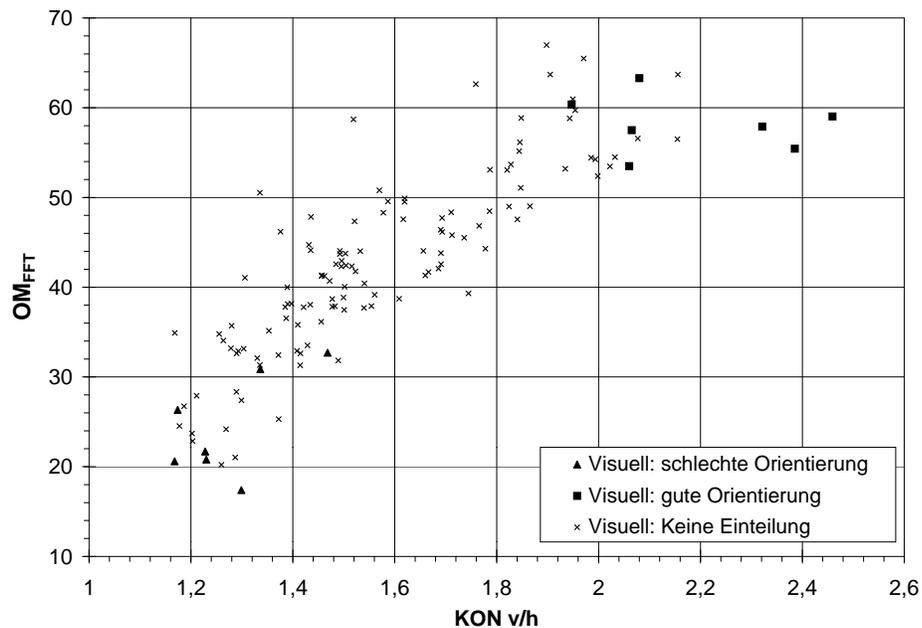


Abbildung 7.5: Vergleich der visuellen Beurteilung der Trabekelorientierung mit quantitativen Orientierungsparametern $KON_{v/h}$ und OM_{FFT}

Die beiden Gruppen *gut orientiert* und *schlecht orientiert* sind durch die beiden gegenein-

ander aufgetragenen Parameter gut getrennt. Die Orientierungen der nicht eindeutig visuell klassifizierten Personen liegen verstreut zwischen bzw. in diesen Gruppen. Da dem Personenkollektiv die unterschiedlichsten Krankheitsgrade angehören, und der Verlauf der Osteopathie fließend ist, ist dieses Ergebnis erwartungsgemäß, und anhand dieses Beispiels kann festgehalten werden, daß die qualitative Erfassung des Strukturmerkmals *Orientierung* mit den hier angeführten Parametern mit der visuellen Befundung gut übereinstimmen.

Kombination von Struktur- und Mineralgehaltsparametern

In der Dissertation von Nittikowski ist im begrenzten Umfang untersucht worden, inwieweit Strukturparameter zu einer Verbesserung der Klassifikation der Gruppen "Gesund" und "Krank" beitragen können. Dazu wurden verschiedene Parameter anhand des Kollektivs in seiner Gesamtheit, sowie unterteilt in die Subgruppen "Frauen" und "Männer" mittels der statistischen Güte (siehe auch Kapitel 9.1) auf ihr Trennvermögen hin untersucht. Zusätzlich wurde eine Linearkombination der angegebenen Parameter gesucht, die eine Maximierung der statistischen Güte herbeiführte.

Parameterkombinationen	Medizinische Einteilung			Visuelle Einteilung		
	Frauen	Männer	beide	Frauen	Männer	beide
$c_{HA_{total}}$	0.725	0.625	0.740	0.790	0.590	0.800
$SL_{HA_{total}}$	0.000	0.065	0.115	0.000	0.085	0.000
$SL_{HA_{prox}}/SL_{HA_{dia}}$	0.000	0.000	0.000	0.120	0.000	0.000
$SS_{kon} S$	0.130	0.310	0.145	0.000	0.000	0.000
OM_{FFT}	0.020	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
CI_{PA}	0.125	0.000	0.000	0.090	0.325	0.200
Kombinationsgüte	3.71	1.83	2.45	2.63	3.40	2.70
$c_{HA_{total}}$ -Güte	3.57	1.54	2.25	2.46	3.07	2.59
Gütegewinn (abs.)	+0.14	+0.29	+0.20	+0.17	+0.33	+0.11
Gütegewinn (rel.)	+4 %	+19 %	+9 %	+6 %	+11 %	+4 %

Tab. 7.2: Die Parameterkombinationen und deren Gewichte für die jeweils besten Trennvermögen bezüglich der in [57] definierten Gruppen

Tabelle 7.2 dokumentiert, daß die hier betrachteten Strukturparameter nur einen geringen Anteil zur Verbesserung der Klassifikation beitragen können. Wie allerdings später in dieser Arbeit diskutiert werden wird, ist die Klassifikationsverbesserung für die Gruppen "Gesund" und "Krank" nicht der einzige Vorteil, der aus Strukturparametern gewonnen werden kann, sondern zusätzlich zum Mineralgehalt des Knochens können Strukturparameter Anhaltspunkte zu Diagnose des Krankheitsbildes liefern.

8 Neue Ansätze zur Knochenstrukturbestimmung

Wie schon im vorangegangenen Kapitel dargelegt wurde, sind schon verschiedene Ansätze entwickelt worden, um die Struktur der Phalangenknochen mit Hilfe der digitalen Röntgenbildverarbeitung quantitativ zu erfassen. Sie unterschieden sich bezüglich des rechnerischen Aufwandes, der Art des Parameters und ihrer Trennschärfe und lieferten insgesamt eine brauchbare Beschreibung der untersuchten Trabekelstruktur. Die meisten von ihnen waren jedoch als relativ abstrakte Größen definiert und wiesen einen relativ geringen Bezug zu den anschaulichen Eigenschaften der Struktur auf. Da dieses für den diagnostischen Mediziner, der die berechneten Parameter verständlicherweise mit der visuellen Befundung in Verbindung zu bringen gewohnt ist, soll in diesem Kapitel die Extraktion neuer Parameter präsentiert werden, die die gewünschten Eigenschaften aufweisen. Darüber hinaus werden zusätzlich Verbesserungen der schon vorhandenen Strukturerefassungsparameter entwickelt.

8.1 Skelettierung

In Kapitel 2.3 wurde darauf eingegangen, daß die mechanische Stabilität des Knochens sowohl durch die Stabilität des Knochenmaterials selbst, als auch durch die räumliche Anordnung des Materials gewährleistet wird. Die Stabilität des Materials selbst ist maßgeblich durch den Mineralgehalt, auf den in vorhergehenden Arbeiten ([13], [56]) ausführlich eingegangen wurde, bestimmt. Daher liegt es nahe, zusätzlich die räumliche Anordnung genauer zu bestimmen, und Einflüsse wie die Mineralisierung möglichst aus der Betrachtung zu eliminieren.

Ein Verfahren, das hierfür geeignet erscheint, ist die Skelettierung. Man erkennt leicht, daß das Spongiosageflecht in der ROI in der Projektion (Abb. 6.2) hauptsächlich aus langgestreckten, mehr oder weniger zusammenhängenden Trabekeln besteht. Es bietet sich an, dieses Geflecht nicht durch die flächigen Trabekel, sondern durch Linien, die in der Mitte der Trabekel liegen und deren Verlauf folgen, - eben das *Skelett* - zu repräsentieren.

Definition des Skeletts

Zunächst wird ein Skelett allgemein aus der Anschauung heraus definiert; an das Skelett der Objekte eines Bildes werden daher die folgenden Ansprüche (siehe z.B. [42], [52] oder [92]) gestellt:

- Die Skelett-Linien sollen in der Mitte der Objekte des Bildes verlaufen.
- Das Skelett besteht aus Linien der Breite 1 (Pixel).

- Die topologischen Zusammenhänge des Skeletts müssen diejenigen der Objekte des Originalbildes widerspiegeln.
- Bei dicken oder zerklüfteten Linien sollen möglichst nur wenige, kurze Verästelungen entstehen (da diese meist irrelevant oder sogar falsch sind).

Diese Anforderungen sind leicht einsichtig, jedoch in der Realisierung nicht so trivial, wie man zunächst annehmen könnte, da die Lage des Skeletts innerhalb eines Objekts nicht immer eindeutig ist, insbesondere bei Verzweigungen und Knotenpunkten.

Methoden zur Skelettierung

Für die Anwendung der nachfolgend vorgestellten Methoden muß das Bild zunächst segmentiert werden, um zwischen Bildobjekten und Bildhintergrund unterscheiden zu können. Für die ROIs wurde das Verfahren der Binarisierung mit konstantem Schwellwert angewandt, das hier deshalb anwendbar ist, da bei der Vorverarbeitung der Bilder durch Benutzung eines Bandpasses (siehe Vorverarbeitung der ROIs 6.3 und [56]) alle Bilder (bis auf geringe Abweichungen) den gleichen Mittelwert besitzen.

Für die eigentliche Skelettierung der ROIs existieren in der digitalen Bildverarbeitung bereits zwei etablierte Methoden: Bei der ersten Methode wird davon ausgegangen, daß das Skelett in der Mitte der Bildobjekte liegt und deshalb basierend auf einer Mittelachsentransformation durch Interpolation der Mittelachsenpunkte ein Skelett konstruiert. Eine alternative Methode stellt die Ausdünnung der Bildobjekte von deren Rand zur Mitte hin bis zur letztendlichen Reduzierung der Objekte auf ihr Skelett dar.

Bei der Skelettierung mit Hilfe der Mittelachsentransformation (MAT) wird für alle Punkte der Bildobjekte der Abstand zum Rand des Objekts mittels der Distanztransformation bestimmt. Für die zur Distanzmessung notwendige Metrik im digitalen Bild stehen verschiedene Definitionen zur Verfügung. Bei dem hier vorgestellten Verfahren ist die gewählte Metrik von untergeordneter Bedeutung, da zur Findung des lokalen Maximums die Abstände nur relativ miteinander verglichen werden müssen. Gewählt wurde die pseudo-euklidische Metrik (bei einem Abstand der Pixel voneinander in x-Richtung Δx und y-Richtung Δy ist die pseudoeuklidische Distanz definiert als: $d = \sqrt{(\Delta x)^2 + (\Delta y)^2}$). Die Punkte mit dem (lokal) größten Abstand zum Objekt-Rand bilden die Mittelachse. Da diese Punkte aber (zumeist) noch keine durchgehende Linie bilden, muß zwischen ihnen abschließend (in einer geeigneten Weise) interpoliert werden, um ein korrektes, für jedes Objekt zusammenhängendes Skelett zu erhalten [51], [53]. Die Methode der Skelettierung mit Hilfe der Mittelachsentransformation stellt jedoch nicht sicher, daß das Skelett nur eine Breite von einem Pixel besitzt, so daß nach der Berechnung der interpolierten Mittelachsenpunkte noch eine weitere Eliminierung von "überflüssigen" Punkten erfolgen muß. Zusätzlich ist diese Art der Berechnung relativ anfällig gegenüber kleinen Verästelungen in den Trabekeln.

Bei der Methode mittels der Objektausdünnung wird jedes Bildobjekt vom Objektrand ausgehend so lange verkleinert, bis nur noch das Skelett in der Mitte des Objekts übrigbleibt. Für die Objektausdünnung gibt es wiederum verschiedene Verfahren [92, 69], die in einem oder mehreren iterativen Schritten solange Randpunkte der Objekte löschen, bis das Objekt nur noch aus dem gewünschten Skelett besteht; das Kriterium, ob ein Randpunkt abgetragen werden kann, ist, daß hierbei das Objekt nicht in zwei Teile getrennt wird. Durch die Verkleinerung von jeder Seite wird gewährleistet, daß das übrigbleibende Skelett (annähernd) in der Mitte des Objekts liegt. Ein Nachteil dieser Methode ist, daß das Skelett einen leichten Richtungsvorzug besitzt, da von einer (im Prinzip beliebigen) Richtung angefangen wird, die Objekte auszudünnen. Vorteilhaft ist, daß kleinere Verästelungen durch das Verfahren eliminiert werden und außerdem das Verfahren mathematisch einfach ist.

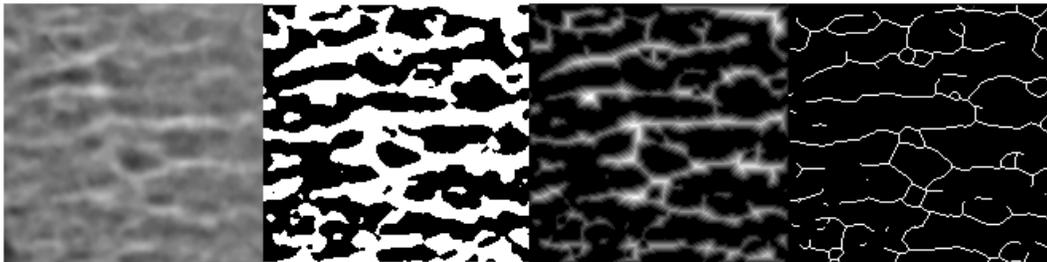


Abbildung 8.1: Skelettierung einer ROI. Von links nach rechts Graustufenbild, Binärbild, Distanztransformation, Skelett

Die anhand einiger Testbilder und ROI's beobachteten Unterschiede bei den Skeletten sind in der Praxis sehr gering. Daher wurde für die Skelettierung das Verfahren der Ausdünnung gewählt, da es mit einem Arbeitsschritt weniger realisiert und durch seine geringere Komplexität auch schneller durchgeführt werden kann.

Parameter des Skeletts

Nach der Skelettierung der ROI's liegt (immer noch) ein 2-dimensionales Bild vor, aus dem zur computergestützten Diagnose numerische Parameter extrahiert werden müssen. Die folgenden Parameter wurden nach den anschaulichen und die Stabilität betreffenden Merkmalen gewählt:

- **Fläche bzw. Gesamtlänge des Skeletts** (in Pixeln) :
Diese Größe gibt an, wie "lang" die Trabekel in der ROI insgesamt sind. Es ist zu erwarten, daß dieser Parameter einerseits mit der Bildgröße und andererseits mit der Objektzahl skaliert. Nicht normiert ist dieser Wert also vermutlich nur wenig aussagekräftig da die Bildgröße der ROI von der Form und den Maßen des Knochens abhängt.

- **Anzahl der Objekte :**

Die Anzahl der Objekte ist die Zahl der einzelnen zusammenhängenden Skelett-Teile. Hierbei ist zu beachten, daß die Anzahl der Objekte zwar von der Bildgröße abhängen wird, daß die Bildgröße aber 2-dimensional ist und das Skelett im Prinzip nur eindimensional. Als Beispiel sei hier ein Skelett angeführt, das nur aus parallelen äquidistanten Linien besteht: Bei Skalierung des Bildausschnittes wächst die Anzahl der Skelettobjekte nur mit der Kantenlänge des Bildes, jedoch nicht mit dessen Fläche.

- **Mittlere Anzahl der Skelettpunkte pro Objekt :**

Es wird die mittlere Anzahl der Punkte und damit ein Maß für die durchschnittliche Länge der einzelnen Trabekel berechnet. Dieses Maß ist groß, wenn lange, zusammenhängende Trabekel im Bild vorliegen, und klein, wenn das Skelett sehr klein zerteilt ist.

- **Anzahl der Knotenpunkte** (normiert auf gesamte Skelettgröße) :

Hierbei wird die Anzahl der Punkte berechnet, die mehr als zwei benachbarte Skelettpunkte besitzen; "Mehrfachverästelungen", die von einem Punkt ausgehen, werden nur einfach gezählt. Diese Größe liefert ein Maß für die "Verästelung" des Skeletts, muß allerdings noch auf die Anzahl der Objekte skaliert werden, da mehr Objekte selbstverständlich mehr Knotenpunkte bedeuten. Sie liefert daher im Zusammenhang mit der *Anzahl der Objekte* einen Anhaltspunkt dafür, ob das Trabekelgeflecht eher langgestreckt oder verästelt ist.

Schwellwertabhängigkeit des Skeletts

Das Skelett und die gewonnenen Parameter sind offensichtlich von der Binarisierungsschwelle abhängig, mit der zwischen Objekten und Hintergrund segmentiert wurde, da anzunehmen ist, daß die Objekte bzw. deren Form mit dem Schwellwert variieren.

Bei (nahezu) regelmäßigen Testbildern (wie z.B. das in Abb. 8.12 gezeigte Muster) ist das Skelett über einen großen Bereich des Schwellwertes nahezu schwellwertunabhängig, während bei den zu untersuchenden ROI's eine Abhängigkeit vorhanden ist.

Diese Abhängigkeit drückt sich dadurch aus, daß bei einem zu hohen Schwellwert zusammenhängende Trabekel "auseinanderbrechen" oder bei zu geringem Schwellwert Flächen miteinander verschmelzen, die im Sinne eines Trabekels nicht zusammenhängend sind (also z.T. dem intertrabekulären Zwischenraum angehören). In dem dazwischen liegenden Bereich ändert sich das Skelett in Abhängigkeit vom Schwellwert dadurch, daß Trabekel in der ROI beginnen, bzw. enden und so die Länge des Skeletts abnimmt/wächst bei wachsendem/sinkenden Schwellwert. Zusätzlich können mit wachsendem Schwellwert aus zunächst vorhandenen Trabekelverzweigungen nur noch

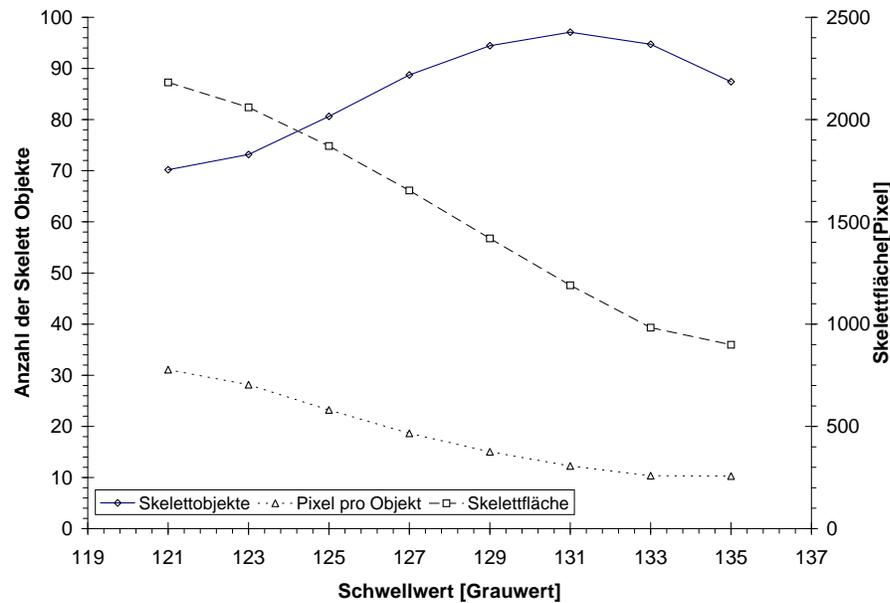


Abbildung 8.2: Skelettparameter über dem Schwellwert aufgetragen

kleine "Ausbuchtungen" des Skeletts werden, die eliminiert werden.

Um dieses Verhalten sichtbar zu machen, wird einerseits die "Fläche" des Skeletts (die Anzahl der Pixel), die Anzahl der Teil-Objekte, aus denen das Skelett besteht, und die Anzahl der Punkte pro Objekt über dem Schwellwert der Binarisierung in der Abbildung 8.2 aufgetragen. Es ist zu erkennen daß die Anzahl der Objekte mit dem Schwellwert zunimmt bis zu einem Maximum und danach wieder abfällt. Dies ist darauf zurückzuführen, daß nebeneinander liegende, langgestreckte Objekte, die getrennt waren, miteinander "verschmelzen" und dadurch Skeletteile "verschwinden". Daß die Skelettlänge und die Pixel pro Objekt gleichmäßig mit wachsendem Schwellwert abnehmen, spiegelt das "Schrumpfen" des Skeletts und das Verschwinden von Verästelungen wieder.

Für die folgenden Auswertungen wurde ein Schwellwert von 127 gewählt, da einerseits, wie in Abb. 8.2 dargestellt, sich die Parameter in diesem Bereich linear mit dem Grauwert ändern und keine Anomalien zeigen und andererseits die ROIs bis auf geringe Abweichungen einen Mittelwert von 127 (siehe Abb. 9.3) besitzen.

8.2 Fraktale Dimension der Trabekel

Eine der Auffälligkeiten, die im Zusammenhang mit der Diagnose von Osteopathien anhand eines Röntgenbildes durch den Radiologen immer wieder auftaucht, sind die aufgelockerte, "wollig, wabige" Struktur. Dieses Merkmal spiegelt wieder, daß bei pathologischen Veränderungen der Knochenaufbau unregelmäßiger wird, Teile der Corticalis lamelliert erscheinen und an den Trabekeloberflächen Resorptionslakunen nicht wieder mit Knochenmasse gefüllt werden. Betrachtet man daraufhin die Umrissse der Trabekel im segmentierten Bild, so weisen gesunde Referenzpersonen eher gerade glatte Trabekelgrenzen, Langzeit-Dialysepatienten hingegen zum Teil stark ungleichmäßige zerfaserte Übergänge auf. Als Beispiel sind in Abbildung 8.3 die Trabekel einer gesunden Referenzperson und eines Langzeit-Dialysepatienten abgebildet.

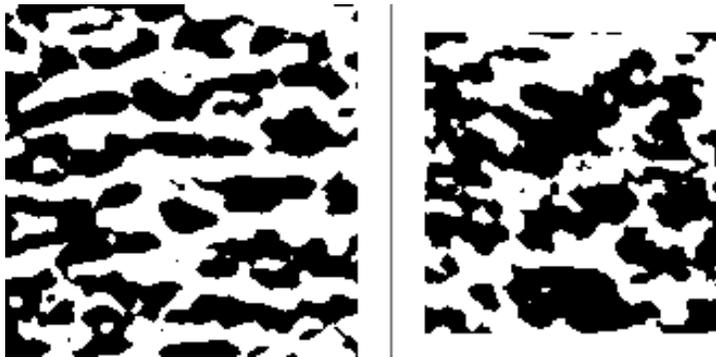


Abbildung 8.3: Links: ROI einer gesunden Referenzperson mit Dimension 1.384 - rechts: ROI eines Langzeitdialysepatienten mit Dimension 1.537

Im folgenden soll versucht werden, diese Unregelmäßigkeit mit Hilfe der fraktalen Dimension zu beschreiben. Es ist aber ausdrücklich zu betonen, daß die Trabekelumrisse natürlich nicht wirklich fraktal sind, sondern daß die fraktale Dimension nur als Hilfsmittel zur quantitativen Erfassung der Unregelmäßigkeiten dienen soll, und daher auch weitere Betrachtungen, wie beispielsweise, ob die weiter unten beschriebene Überdeckungsmethode wirklich die exakte (mathematisch definierte) fraktale Dimension bestimmt oder ob sie diesbezüglich Fehler aufweist, hinfällig sind, da nicht der korrekte Wert der Dimension maßgeblich interessant ist, sondern viel mehr die Fähigkeit der Methode, die beobachteten Unterschiede der Trabekelformen zu beschreiben.

Fraktale und ihre Dimension

Die sogenannten "klassischen Fraktale" sind bereits seit Ende des 19. Jahrhunderts bekannt. Berühmte Mathematiker der Zeitgeschichte, wie Georg Cantor (1872), Guiseppe Peano (1890), David Hilbert (1891), Helge von Koch (1904), Waclaw Sierpinski (1916) oder Gaston Julia (1918) - um nur einige zu nennen - entdeckten zu ihrer Zeit eine

Anzahl von Kurven und Mengen mit für die damalige Riege der Mathematiker eigenartigen, ja geradezu anomalen Eigenschaften. Diese mathematischen Monster oder Monsterkurven, wie man diese Kurven zu nennen pflegte, wurden im 19. Jahrhundert zu Kuriositäten und sonderbaren Anomalien deklariert, die eine Ausnahme und nicht die Regel darstellen sollten, und gerieten somit lange Zeit in Vergessenheit. Diese Kurven und ihre Eigenschaften haben dann jedoch in jüngerer Zeit immer mehr an Bedeutung gewonnen.

Messung der fraktalen Dimension

Die Berechnung der Dimension soll mit Hilfe der "Überdeckungsmethode" (auch Box-Dimension genannt) erfolgen. Zuerst überzieht man das zu vermessende Objekt mit einem Raster (Abb. 8.4 links) und zählt die Kästchen, die das Objekt erfassen, aus. Dann wird das Raster immer weiter verfeinert und wiederholt die überdeckenden Kästchen ausgezählt.

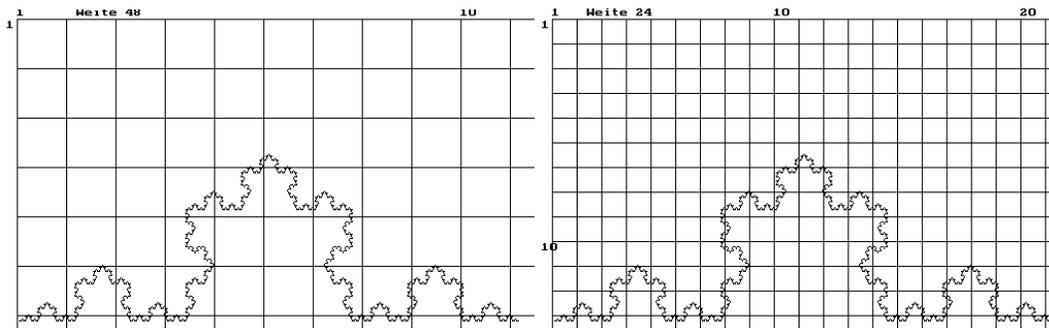


Abbildung 8.4: Überdeckungsmethode anhand einer Kochkurve (fraktale Dimension 1.26)

Bei einem "normalen" Objekt mit einer geometrischen Dimension steht die Anzahl der Kästchen K mit der Auflösung A und der Dimension d im Zusammenhang

$$K = \text{const.} \cdot A^d$$

Daher definiert man auch die fraktale Dimension analog dazu als die Steigung in der doppelt logarithmischen Darstellung :

$$\log K = d \cdot \log A + \log \text{const.}$$

Zur Berechnung der Umrißlänge bei verschiedenen Auflösungen wird das Bild mittels des Pyramidenalgorithmusses schrittweise zusammengefaßt und jeweils die Länge der Trabekelumrisse in Pixeln berechnet. Dies entspricht einem immer gröber werdendem überdeckenden Raster. Das Vorgehen ist sinnvoll, weil eine immer feinere Rasterung des

Untersuchungsobjektes nicht möglich ist, da das digitalisierte Bild nur in einer durch den Abtastvorgang festgelegten Auflösung vorliegt, und auch diese Auflösung nicht beliebig erhöht werden kann, da sie maßgeblich der verwendete Röntgenfilm vorgibt. Für die Beurteilung des Trabekelumrisses ist es nötig, auch hier das Bild in Objekte (Trabekel) und Hintergrund zu segmentieren, was abermals mit Hilfe einer Binarisierung mit konstantem Schwellwert vollzogen wurde.

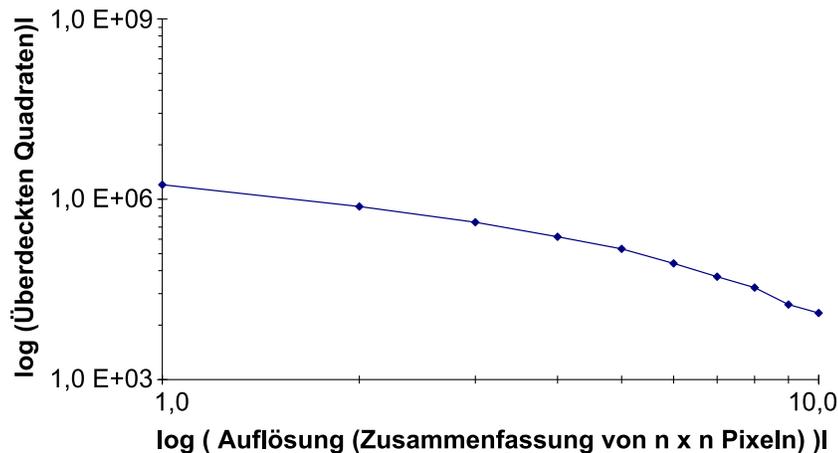


Abbildung 8.5: Logarithmische Darstellung der Anzahl der überdeckten Fläche über der Auflösung (Zusammenfassung von n x n Pixeln) einer Referenzperson

Bei der Berechnung der Dimension ist von Nachteil, daß die Auflösung der ROI nur in engen Grenzen verändert werden kann - bei einer durchschnittlichen ROI-Größe von ca. 200 x 200 Pixeln und typischen Trabekelbreiten von ca. 10 Pixeln ist es nicht sinnvoll, mehr als 8 x 8 Pixel mit dem Pyramidenalgorithmus zusammenzufassen, da hier schon zum Teil die Strukturen selbst verloren gehen, deren Rand vermessen werden soll. So muß daher eine Regression in der doppeltlogarithmischen Darstellung über 10 Meßpunkte ausreichen, wie dargestellt in Abbildung 8.5.

Es ist anzumerken, daß die fraktale Dimension der beiden Trabekelumrisse erwartungsgemäß zwischen 1.0 und 2.0 liegt. Bei den relativ "glatten" Trabekeln der gesunden Referenzperson ist die berechnete Dimension niedriger als bei dem Langzeitdialysepatienten mit auffallend aufgelöster Struktur.

Die fraktale Dimension des Trabekelumrisses ist durch die Segmentierung bei konstantem Schwellwert natürlich von diesem Schwellwert abhängig und diese Abhängigkeit ist für drei ausgewählte Probanden in Abbildung 8.6 dargestellt. In dem Bereich um den Mittelwert von 127 verlaufen die drei Kurven nahezu parallel und linear. Daher scheint in einem Bereich um den Schwellwert 127 die Wahl der Binarisierungsschwelle keinen großen Einfluß zu haben - es wird daher der "übliche" Schwellwert 127 gewählt.

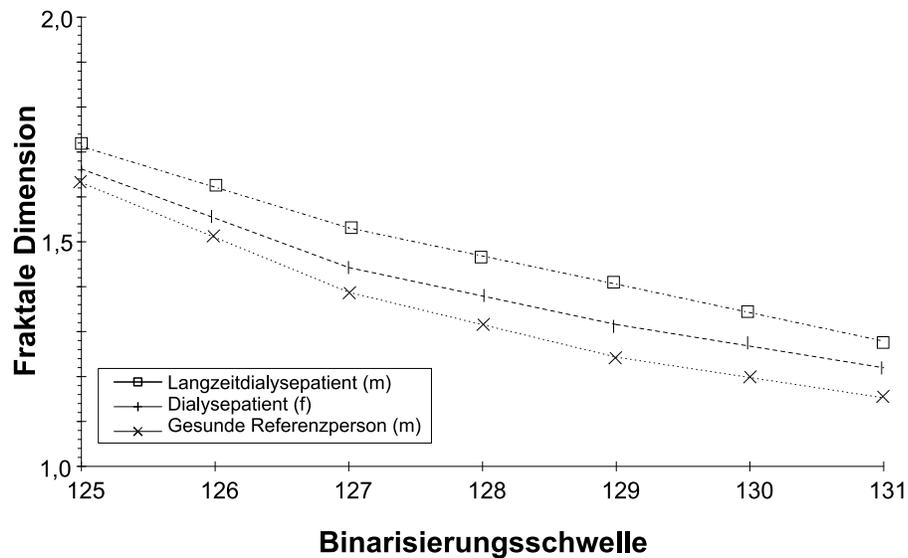


Abbildung 8.6: Abhängigkeit der fraktalen Dimension des Umrisses der Trabekel ausgesuchter Personen vom gewählten Schwellwert

Dimension des Grauwertgebirges

Ein ähnlicher Ansatz bietet sich an, wenn man die ROI mit ihren verschiedenen Grauwerten als "Grauwertgebirge" mit einer Oberfläche betrachtet. Diese Oberfläche ist auch - je nach Beschaffenheit der Trabekel - mehr oder weniger "zerklüftet". In diese Methode fließt jedoch nicht nur die Form der Trabekel, sondern - eben über den Grauwert - auch die örtliche Verteilung des Knochenminerals in den Trabekeln teilweise mit ein.

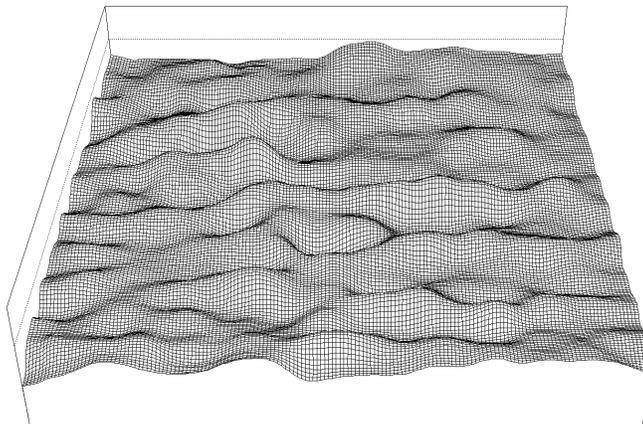


Abbildung 8.7: Pseudo-3D-Darstellung des "Grauwertgebirges" einer ROI

Die Oberfläche kann ebenfalls mittels der fraktalen Dimension beschrieben werden.

Auch sie wird wieder (wie schon oben beschrieben) mit der Überdeckungsmethode berechnet, nur daß hier nicht die Überdeckung mit Quadraten geschieht, sondern mit 3-dimensionalen Würfeln bestimmt wird.

Der Vorteil der Betrachtung der Grauwertoberfläche der ROI liegt darin, daß nicht zwischen Trabekeln und intertrabekulärem Zwischenraum segmentiert werden muß und so ein (eventuell mit Fehlern behafteter) Zwischenschritt eingespart werden kann. Es ist allerdings zu vermuten, daß die fraktale Dimension der Grauwertoberfläche andere Merkmale der in der ROI enthaltenen Struktur beschreibt, als die Dimension der segmentierten Trabekel.

Es stellt sich die Frage, ob die Hinzunahme des Grauwertes zur Berechnung der fraktalen Dimension wirklich neuartige Informationen enthält. Dazu werden in Abbildung 8.8 die fraktalen Dimensionen des Umrisses und der Grauwertoberfläche gegeneinander aufgetragen. Anhand der Darstellung läßt sich erkennen, daß die beiden Dimensionen in keiner Weise miteinander korreliert zu sein scheinen. Hieraus läßt sich vermuten, daß bei der Dimension der Grauwertoberfläche die Verteilung der Grauwerte gegenüber der Unregelmäßigkeit des Umrisses die dominierende Rolle gegenüber dem Trabekelumriß spielt.

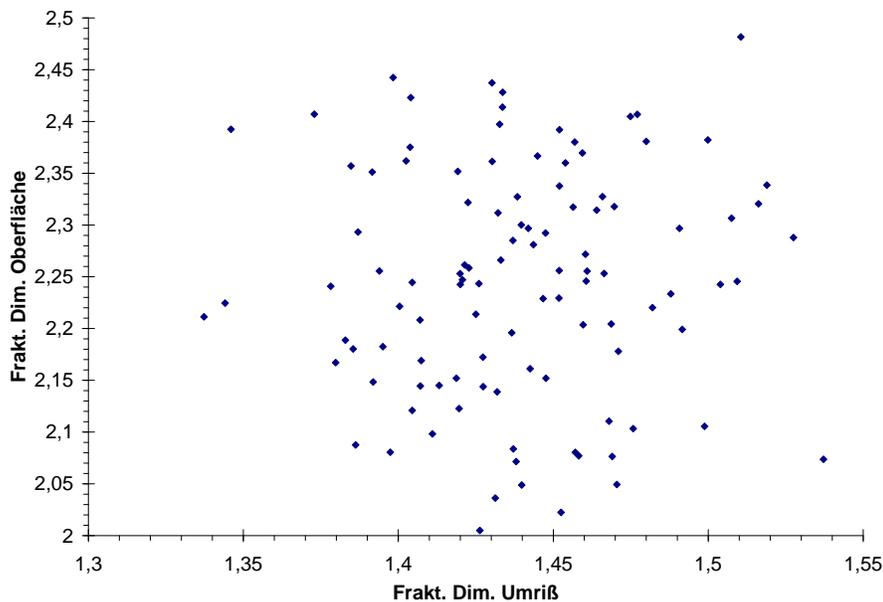


Abbildung 8.8: Die fraktalen Dimensionen des Umrisses und der Grauwertoberfläche

Da es wenig interessant erscheint, ein weiteres Maß für den Mineralgehalt gefunden zu haben, soll nun der Zusammenhang mit der Mineralisierung geklärt werden. Dafür wird das Maß BMME125, das die Aluminiumäquivalenzmasse des Knochens an der Position der ROI (genauer: bei 25% der Länge des Knochens vom proximalen Ende) bestimmt, in Relation zu den fraktalen Dimensionen gesetzt (Abb. 8.9). Anhand dieser Graphiken

ist zu erkennen, daß die beiden fraktalen Dimensionen nur schwach vom absoluten Mineralgehalt am Ort der ROI abhängen. Dieses Verhalten läßt also vermuten, daß die Dimension der Oberfläche in erster Linie von der örtlichen Verteilung und Schwankung der Grauwerte (und damit auch des Mineralgehaltes) abhängt und nur bedingt von der absoluten Größe des Knochenmineralgehalts.

Man erkennt bei der Dimension des Umrisses einen leichten Abfall des Mineralgehalts mit der Dimension. Dies entspricht der Vorstellung, daß gesunde Knochen einen (relativ) hohen Mineralgehalt und (relativ) regelmäßige, nicht aufgelockerte Strukturen besitzen (\rightarrow niedrige Dimension). Allerdings ist auch festzustellen, daß der Zusammenhang nur sehr vage und statistisch schwer abzusichern ist. Bei der Dimension des Grauwertgebirges ist der Zusammenhang nicht zu erkennen; im Gegenteil kann sogar eher ein leichter Anstieg der Dimension mit dem Mineralgehalt aus der Graphik interpretiert werden. Allerdings ist es in diesem Zusammenhang nahezu unmöglich zu klären, ob die (schwache) Korrelation einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Mineralgehalt und fraktaler Dimension widerspiegelt, oder ob beide Parameter nur auf den fortschreitenden Krankheitszustand gleichartig reagieren.

Es bleibt aus den vorigen Betrachtungen festzuhalten, daß es lohnend erscheint, die mittels der Methode der n Dimension - sowohl die Dimension des Trabekelumrisses als auch des Grauwertgebirges - gewonnenen Parameter weiter zu untersuchen (siehe Kapitel 9 und 10), da sie anscheinend zusätzliche über den Mineralgehalt hinausgehende Informationen beinhalten.

8.3 Modifiziertes Texturspektrum

Schon in einer vorangegangenen Diplomarbeit [5] wurde das von Wang und He [26, 27] vorgestellte Texturspektrum als Möglichkeit zur Beurteilung der Knochenstruktur vorgestellt. Bei der Auswertung der Parameter tauchten jedoch Probleme bei der Wahl des optimalen Grauwertumfanges und der zu präferierenden Ortsauflösung auf. Da einige der Parameter sehr gute Ergebnisse versprachen, schien es lohnend zu sein, dieses Verfahren weiter zu untersuchen.

Zunächst wird eine kurze Übersicht über das Texturspektrum gegeben und anschließend auf die Gründe, die die Modifizierung beziehungsweise Anpassung des Spektrums nahelegen, sowie die Möglichkeiten der Modifizierung und Anpassung eingegangen.

Definition des Texturspektrums

Das Texturspektrum ist ein Verfahren, das die lokale Verteilung der Grauwerte in der Umgebung eines Pixels beurteilt. Es soll dabei weniger die absoluten Grauwerte, als vielmehr die relative Verteilung (heller, dunkler) in Relation zum betrachteten Pixel

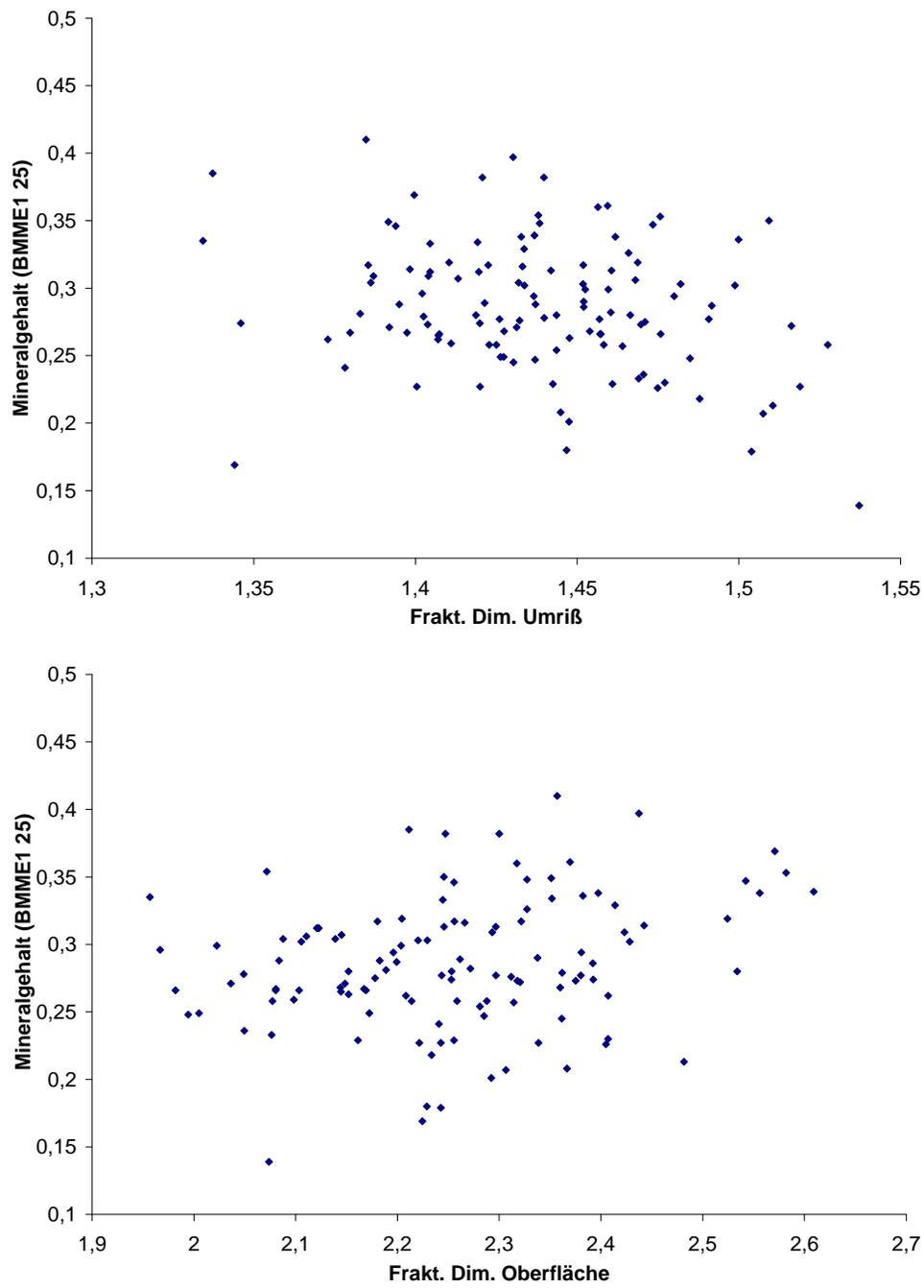


Abbildung 8.9: Fraktale Dimension des Umrisses (oben) und fraktale Dimension der Oberfläche (unten) gegenüber der Aluminiumäquivalenzmasse (entsprechend dem Mineralgehalt) BMME125 aufgetragen.

bewertet werden.

Ausgehend von der Darstellung von Wang und He werden für jedes Pixel des zu untersuchenden Bildes die Pixel der 8-er-Nachbarschaft betrachtet. Bezeichnet man den Grauwert des Pixel p an der Stelle (x, y) im Grauwertbild mit G_0 und die Grauwerte der umgebenden Pixel mit G_1, \dots, G_8 , so kann aus diesen Werten ein 8-Tupel - das Texturelement - $E(x, y)$ für jedes Pixel $p(x, y)$ des Bildes gewonnen werden. Es wird definiert $E(x, y) = \{E_1, E_2, E_3, \dots, E_8\}$ mit den einzelnen Elementen E_i mit $(i = 1..8)$ als :

$$E_i = \begin{cases} 0 & : G_i \leq G_0 \\ 1 & : G_i = G_0 \\ 2 & : G_i \geq G_0 \end{cases}$$

Diese Umsetzung in nur 3 Werte liefert den Vorteil, daß ähnliche Pixelanordnungen bei verschiedenen Grundhelligkeiten - also verschiedenen absoluten Grauwerten - als gleich erkannt werden. Der Definition zufolge gibt es dann $3^8 - 1$ verschiedene 8-Tupel, die auch als *Texel* (*Textural Element*) bezeichnet werden. Um diese zu unterscheiden werden sie mit der Zahl bezeichnet, die entsteht, wenn man das Texel $\{E_1, E_2, E_3, \dots, E_8\}$ als Zahl zur Basis 3 ansieht.

$$TexelNr = \sum_{i=1}^8 E_i \cdot 3^{i-1}$$

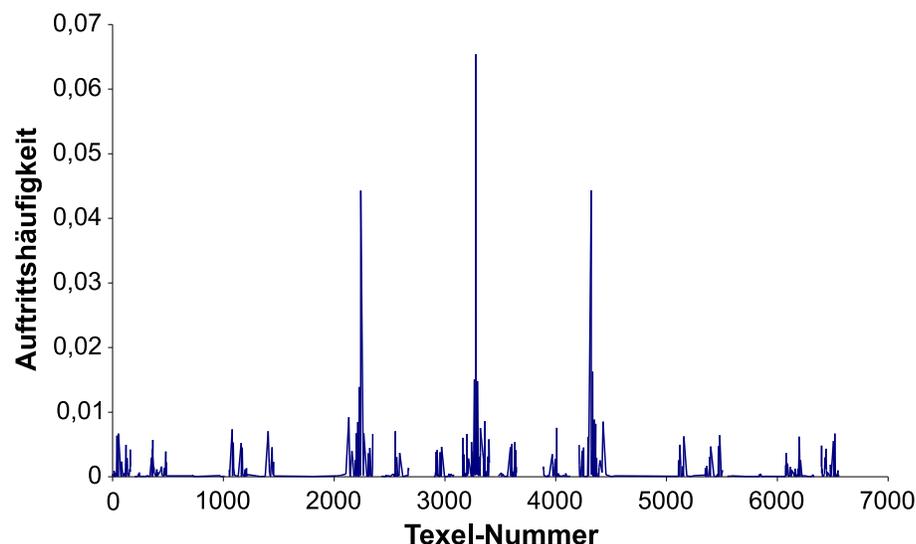


Abbildung 8.10: Beispiel des Texturspektrums S_0 des Grauwertbildes einer ROI

Wird für alle Pixel das jeweilige umgebende Texel berechnet, die Auftretshäufigkeit dieser Elemente im gesamten Graustufenbild aufsummiert und auf die Anzahl der Pixel normiert, erhält man das (normierte) Histogramm der Texel, das von Wang und He als *Texturspektrum* S bezeichnet wird (Siehe als Beispiel Abbildung 8.10). Die Bezeichnung *Spektrum* ist ein wenig irreführend, da es sich nicht um ein Spektrum im gewohnten

physikalischen Sinne handelt, sondern eigentlich um ein Histogramm der Verteilung der Texel.

Das Texturspektrum ist abhängig von der (willkürlichen) Numerierung der 8 umgebenden Pixel. Daher definieren Wang und He acht Spektren S_i , die durch Umnummerierung der Umgebungspixel entstehen und eigentlich redundant sind. Diese Spektren müssen natürlich nicht jeweils einzeln berechnet werden, sondern stellen lediglich Umstellungen voneinander dar; Der Sinn, dennoch diese redundanten Spektren zu definieren, wird bei der Erläuterung der aus den Spektren zu berechnenden Parameter deutlich. Die Numerierung der Pixel erfolgt immer im Uhrzeigersinn um das betrachtete Pixel (x, y) herum, wie in Abbildung 8.11 dargestellt, und wird für die 8 Spektren jeweils um 45° gedreht.

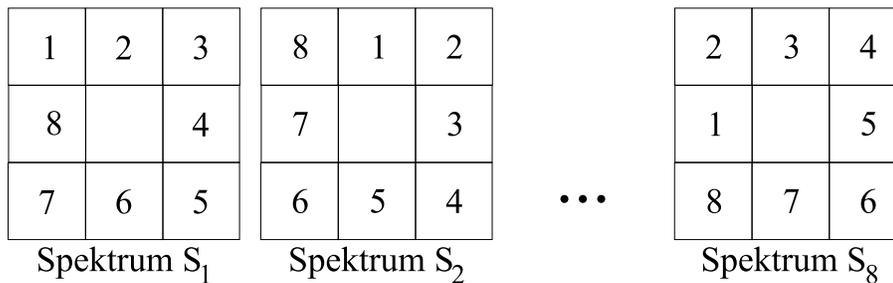


Abbildung 8.11: Numerierung der umgebenden Pixel für die Spektren $S_1 \dots S_8$

Parameter aus dem Texturspektrum

Von Wang und He sind mehrere Parameter definiert worden, die Symmetrieeigenschaften und Vorzugsausrichtungen der Textur eines Bildes bestimmen. Diese Parameter können grob in zwei Gruppen unterteilt werden, die Mikrotextrparameter und die Makroskopischen Parameter. Kennzeichen der Mikrotextrparameter ist, daß sie aus dem Spektrum S berechnet werden indem die Häufigkeiten der einzelnen Texel besonders nach der Art des Texels gewichtet werden, während die Makrotextrparameter generelle Eigenschaften des gesamten Spektrums erfassen. Die im folgenden beschriebenen Parameter lassen sich wie folgt zuordnen:

- Makroskopisch: SWS, GS, MAH
- Mikrotextrparameter: MHS, MDS1, MDS2

Schwarz-Weiß-Symmetrie (SWS) :

Mit der *Schwarz-Weiß-Symmetrie* soll bestimmt werden, wie groß die Ähnlichkeit des Spektrums des Originalbildes mit dem Spektrum des Bildes mit invertierten

Grauwerten ist. Das Merkmal wird auf 0 bis 100 (%) normiert und abweichend zu He und Wang [27] folgendermaßen definiert: (nach [5])

$$SWS = \left[1 - \frac{\sum_{i=0}^{3279} |S(i) - S(6560 - i)|}{\sum_{i=0}^{6560} S(i)} \right] \cdot 100$$

He und Wang verwenden im Zähler die Differenz $|S(i) - S(3281 + i)|$, was aber nicht sinnvoll erscheint da ein Texel mit der Nummer i nach der Grauwertinvertierung die Nummer $6560 - i$ erhält und nicht $3281 + i$.

Geometrische Symmetrie (GS) :

Die *Geometrische Symmetrie* vergleicht die Spektren gegeneinander um 180° gedrehter Bilder. Sie wurde von He und Wang [27] definiert als :

$$GS = \left[1 - \frac{1}{4} \sum_{j=1}^4 \frac{\sum_{i=0}^{6560} |S_j(i) - S_{j+4}(i)|}{2 \cdot \sum_{i=0}^{6560} S_j(i)} \right] \cdot 100$$

Mikrostruktur (MHS, MVS, MDS1, MDS2) :

Zur Definition der sogenannten *Mikrostrukturparameter* wird jedes Texel i mit einer Gewichtungsfunktion $G_{Richtung}(i)$ bewertet, die beurteilt, wie stark die Ausrichtung des Texels mit der zu bewertenden Ausrichtung übereinstimmt. Die Beurteilung der Texelausrichtung erfolgt mittels einer Hilfsfunktion $P(Element_1, Element_2, Element_3)$ die angibt, wie oft der gleiche Wert unter den drei Argumenten auftritt. Als Beispiel ergibt sich die Gewichtungsfunktion für die horizontale Ausrichtung nach der Numerierung des Spektrums S_1 (Abbildung 8.11) zu:

$$G_{Horizontal} = P(E_1, E_2, E_3) \cdot P(E_5, E_6, E_7)$$

Die Gewichtungsfunktionen für vertikale und diagonale Ausrichtung werden analog definiert ([5], [26], [27]). Durch Summation der mit dieser Funktion gewichteten Auftretishäufigkeiten ergibt sich ein Maß für die Ausrichtung der Texel.

Mikro-Horizontal-Struktur :

$$MHS = \sum_{i=0}^{6560} S(i) \cdot G_{Horizontal}(i)$$

mit $G_{Horizontal}(i) = P(E_1, E_2, E_3) \cdot P(E_5, E_6, E_7)$

Mikro-Vertikal-Struktur :

$$MVS = \sum_{i=0}^{6560} S(i) \cdot G_{Vertikal}(i)$$

Mikro-Diagonal-Struktur :

(”links unten-rechts oben” und ”rechts unten-links oben”)

$$MDS_1 = \sum_{i=0}^{6560} S(i) \cdot G_{Diagonal_1}(i) \quad , \quad MDS_2 = \sum_{i=0}^{6560} S(i) \cdot G_{Diagonal_2}(i)$$

Mittlere Auftrittshäufigkeit (MAH) :

Zusätzlich zu den von Wang und He eingeführten Parametern wird hier ein weiteres Merkmal extrahiert: die Mittlere Auftrittshäufigkeit. Ausgehend von der Beobachtung, daß gesunde Knochenstrukturen eine hohe Regelmäßigkeit des Bildes mit starken gleichmäßigen Trabekeln aufweisen, während stark angegriffene Knochen sehr unregelmäßig wirken, wird die Mittlere Auftrittshäufigkeit bestimmt, die groß ist, wenn wenige Texel häufig vorkommen und niedrig, wenn viele verschiedene Texel gleichmäßig selten vorkommen.

$$MAH = \sum_{i=0}^{6560} S(i) \cdot S(i)$$

Als Beispiel seien hier die ”Extrem”-Bilder genannt: Besteht das Bild aus weißem Rauschen, treten alle Texel gleich häufig auf ($1/6560$), so ergibt sich $MAH = \frac{1}{6560}$, wogegen bei einem Bild, das nur aus einem einzigen Texel aufgebaut ist (z.B. konstantes Bild), die MAH ihren Maximalwert von $MAH = 1$ annimmt.

Anpassung des Texturspektrums an die vorliegenden Bilder

Das in den vorherigen Abschnitten definierte Texturspektrum ist starr in der Beurteilung der Grauwerte und der örtlichen Auflösung. Daher stellt sich die Frage, ob die verwendete 3×3 - Umgebung und die Nutzung aller Graustufen den zu detektierenden Texturmustern angepaßt ist. Gerade bei den vorliegenden ROIs könnte beispielsweise versucht werden, mit Hilfe des Texturspektrums die Trabekel selbst als Muster zu erfassen. Die Größe (Breite) der Trabekel ist jedoch wesentlich größer als 3 Pixel, so daß immer nur Teilstrukturen erfaßt werden. Eine Anpassung des Texturspektrums im Ortsbereich wäre also vermutlich hilfreich.

Es fällt ebenfalls auf, daß die Relation ”gleicher Grauwert” in den benutzten ROI's relativ selten vorkommt, da die Auflösung im Grauwertbereich relativ hoch ist. Letztendlich sollten z.B. Flächen annähernd gleichen Grauwertes auch als solche erkannt werden. Daher erscheint auch eine Anpassung des Texturspektrums an die gegebene Graustufendynamik erforderlich, um optimale Ergebnisse liefern zu können.

Auswahl eine Grauwertauffösung

Bei der Berechnung des Texturspektrums wird davon ausgegangen, daß drei mögliche Grauwertrelationen zwischen dem zentralen Pixel und den umgebenden Pixeln auftreten. Wird jedoch eine sehr hohe (es wird noch zu klären sein, was "hoch" ist) Grauwertauffösung gewählt, so ist die Gleichheit der Grauwerte sehr unwahrscheinlich. Wählt man eine sehr geringe Grauwertauffösung, so ist die Gleichheit aller Grauwerte der weitaus häufigste Fall, und die berechneten Mikrostruktur-Parameter werden stark verfälscht. Es muß also versucht werden, eine "vernünftige" Grauwertauffösung zu erlangen.

Zur Anpassung der Grauwertauffösung bieten sich zwei Methoden an. :

Zum ersten können im Bild mehrere Graustufen zusammengefaßt werden, so daß ein neues Bild mit einem reduzierten Grauwertumfang entsteht. Die zweite Methode paßt das Texturspektrum derart an, daß ein Bereich von mehreren Graustufen als gleich angesehen wird.

$$E_i = \begin{cases} 0 & : & G_i \leq G_0 - G_{\text{Bereich}} \\ 1 & : & G_0 - G_{\text{Bereich}} < G_i \leq G_0 + G_{\text{Bereich}} \\ 2 & : & G_0 + G_{\text{Bereich}} < G_i \end{cases}$$

Zunächst wird die Zusammenfassung von Graustufen im zu untersuchenden Bild betrachtet und die Effekte anhand eines Musterbildes (Abbildung 8.12) gezeigt. Von diesem Musterbild wurden die Texturspektren für verschiedene Graustufenauffösungen berechnet.

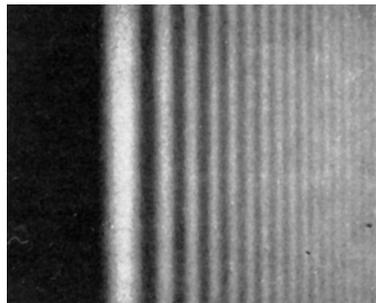


Abbildung 8.12: Testbild für Graustufenauffösung

Bei der Auflösung von 256 Graustufen sieht man, daß trotz der im wesentlichen vertikalen Struktur auch "Eckelemente" unter den häufigsten Texeln zu finden sind.

Vergleicht man nun mit dem Spektrum, das bei einer Reduzierung der Graustufen um den Faktor 8 entsteht, fällt sofort auf, daß hier unter den häufigsten Texeln auch tatsächlich nur vertikale Kanten zu finden sind. Die Ausnahme ist das absolut dominierenden Texel 3280 - Gleichheit aller Pixel - mit einer Auftrittshäufigkeit von 0.14.

Diesem sehr hohen Wert ist bei der Berechnung der Mikrotextur-Parameter besondere Aufmerksamkeit zu widmen, da er die gemittelten Werte maßgeblich beeinflusst (*Umklappeffekt*, Berckemeyer [5]) und damit irreführende Ergebnisse erzeugt.

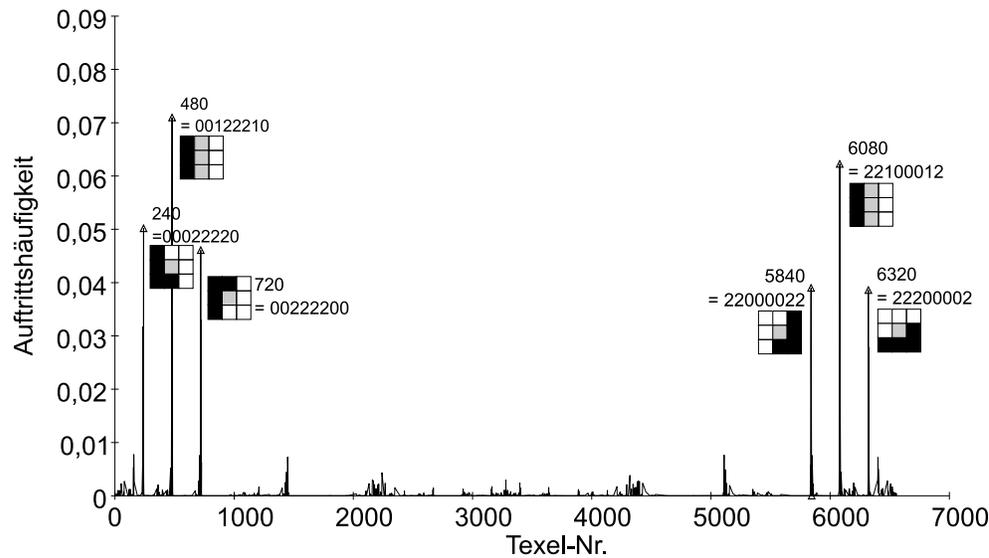


Abbildung 8.13: Texturspektrum des Testbildes bei einer Auflösung von 256 Graustufen

Bei dem Testbild (Abbildung 8.12) wurde die Graustufenauflösung von 256 Graustufen um den Faktor 8 auf 32 Stufen durch einfaches Zusammenfassen mehrerer Stufen reduziert, um eine vernünftige Erkennung der vertikalen Kanten zu ermöglichen. Eine derart starke Reduzierung ist bei den ROI - Bildern allerdings nicht sinnvoll, da die digitalisierten Bilder zwar mit 8 Bit - also 256 Graustufen - gespeichert werden, dieser Grauwertumfang allerdings nicht komplett ausgenutzt wird (der mittlere Grauwertumfang bewegt sich im Bereich von Grauwert 92 - 175, also im Mittel 82 Graustufen). Daher erscheint eine Graustufenreduzierung mit einem Faktor größer 4 als ungeeignet. Als Beispiel wird hier das Texturspektrum einer gesunden Referenzperson angeführt (ohne Reduzierung (Abb. 8.15) und mit Reduzierung um den Faktor 4 (Abb. 8.16).

Anhand der beiden Spektren wird deutlich, daß in dieser ROI eine große Anzahl horizontaler Kanten-Textel vorhanden ist. Bei der Reduzierung der Graustufen nimmt die Häufigkeit der Texel 80, 2133, 2160, 4347, 6480 und 6507, die nur in etwa (eben wegen der zu hohen Graustufenauflösung) eine dunkle horizontale Kante oberhalb des untersuchten Pixels repräsentieren, ab (ebenso die Texel mit dunkler Kante unterhalb des betrachteten Pixels). Dafür sind in dem graustufenreduzierten Bild die "perfekten" horizontalen Kanten 2240 und 4320 sehr häufig. Bei weiterer Reduzierung werden die berechneten Werte allerdings zunehmend fragwürdig. Dazu werden die Häufigkeiten einiger ausgewählter Texel betrachtet (siehe Tabelle 8.1).

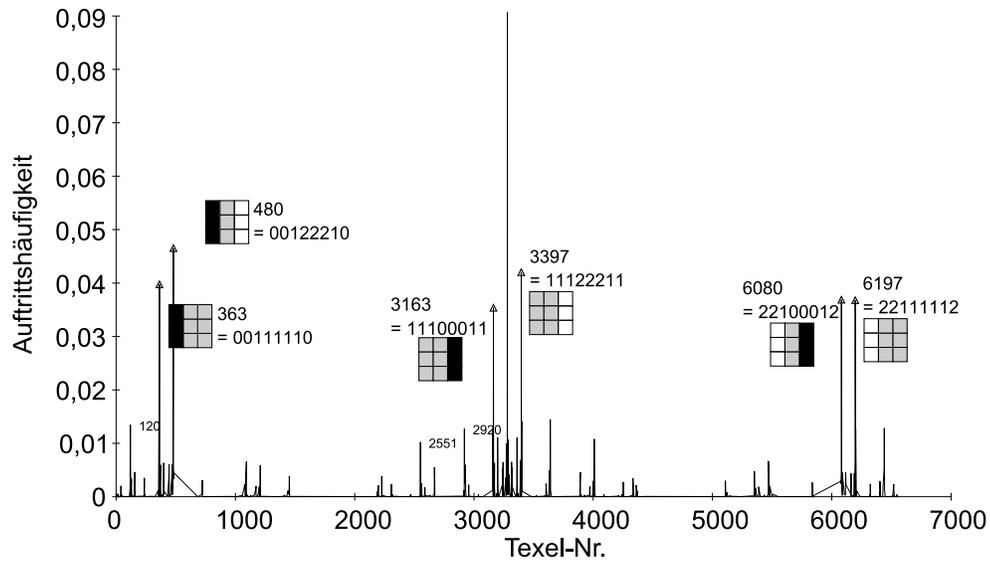


Abbildung 8.14: Texturspektrum des Testbildes bei einer Auflösung von 32 Graustufen

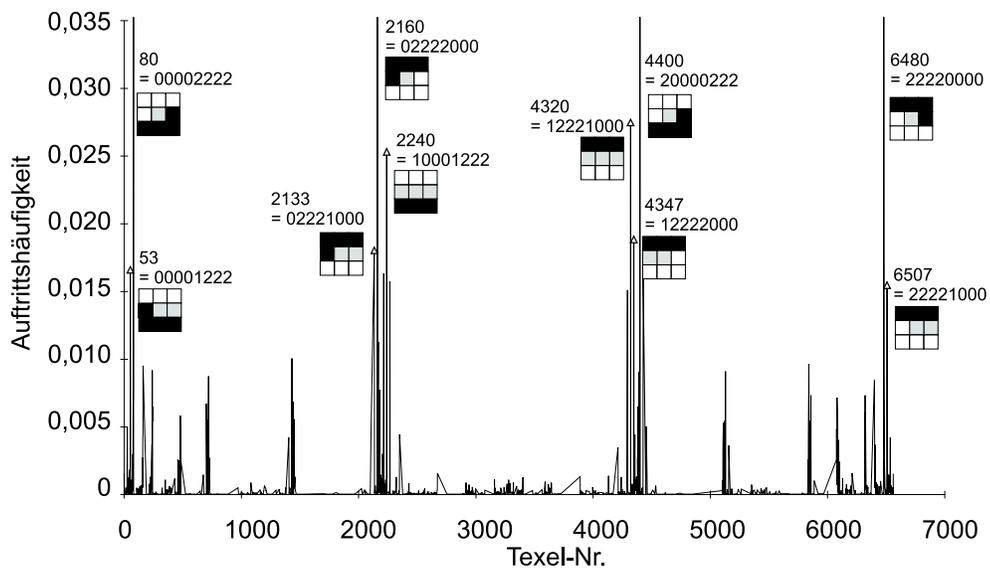


Abbildung 8.15: Texturspektrum einer Referenzperson bei einer Auflösung von 256 Graustufen

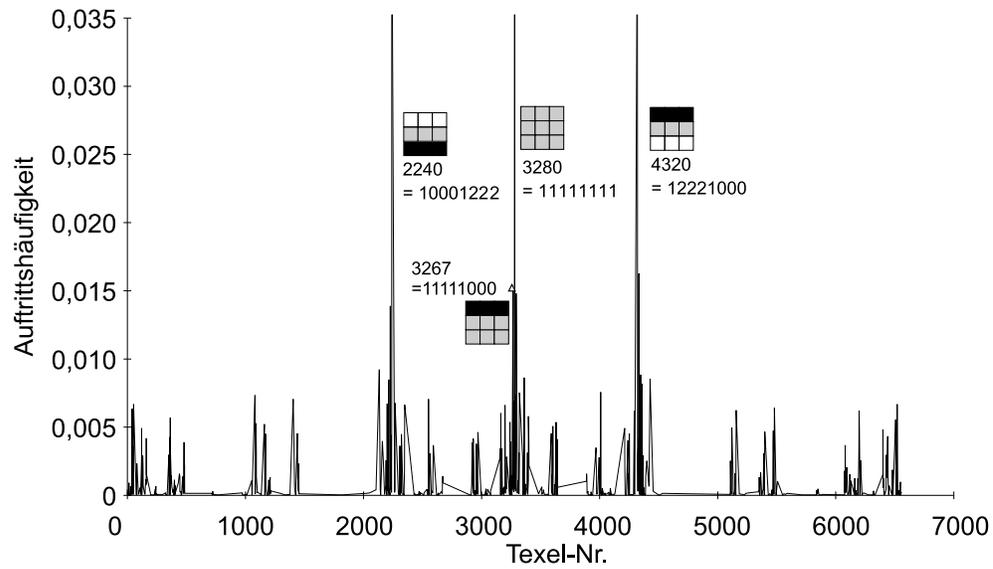


Abbildung 8.16: Texturspektrum einer Referenzperson bei einer Auflösung von 32 Graustufen

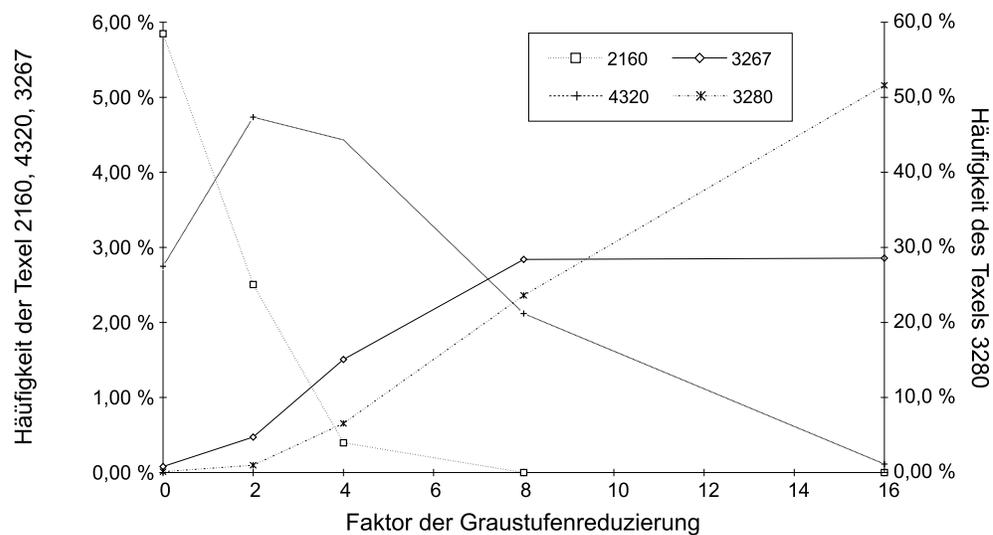


Abbildung 8.17: Auftretshäufigkeit einiger ausgesuchter Texel bei Reduzierung der Graustufenauflösung der ROI der Referenzperson

Texel (dezimal)	2160	3267	4320	3280
Texel (3er-System)	02222000	00011111	12221000	11111111
Graphische Darst.				

Tabelle 8.1: Häufigkeit einiger ausgesuchter Texel

Die stetige Zunahme der Häufigkeit des Texel 3280 - des homogene Texels - bei steigender Zusammenfassung von Graustufen ist einfach auf die abnehmende Zahl verschiedener Graustufen und damit der Nivellierung der Grauwertunterschiede zurückzuführen. Daß bei einem Auftreten des Texels bei über 50% der Pixel des Bildes nicht mehr viel Information über die Struktur des Bildes im Texturspektrum enthalten ist, bedarf keiner weiteren Begründung. Am Beispiel des Texels 2160 ist zu erkennen, daß kleinere Strukturen mit nur geringen Graustufenunterschieden, die nicht wie die überwiegenden Trabekelstrukturen horizontal ausgerichtet sind, mit zunehmender Graustufenzusammenfassung verschwinden. Hingegen verschwinden die Texel, die horizontale Kanten indizieren, langsamer mit zunehmender Zusammenfassung, da diese Kanten einen starken Graustufengradienten besitzen und somit auch bei Zusammenfassung mehrerer Graustufen erhalten bleiben.

Aus den vorangegangenen Betrachtungen läßt sich festhalten, daß eine Reduzierung der Graustufendynamik für die ROIs aus den zu untersuchenden Knochen sinnvoll ist. Wie in Abb.8.15 und 8.16 zu erkennen ist, hat aber eine Zusammenfassung um den Faktor 8 schon einen Einfluß auf relevante Information des Bildes zur Folge. Es erscheint aus diesen im vorangegangenen Abschnitt gewonnen Erkenntnissen sinnvoll, eine Zusammenfassung um den Faktor 4, also eine Reduzierung von 256 auf 64 Graustufen vorzunehmen. In den folgenden Kapiteln - also insbesondere auch in der Auswertung - werden daher die Parameter des Texturspektrums immer auf einem Spektrum beruhen, daß aus einem Bild mit von 256 auf 64 Graustufen reduziertem Grauwertumfang berechnet wurde.

Anpassungen an die Strukturgröße

Die Reduzierung der Ortsauflösung resultiert aus der Überlegung, daß für die Textur eines Bildes eine 3x3-Umgebung nicht die richtige Größe aufweist, sondern die lokalen Strukturelemente eine typische Größe von mehr als 3 Pixeln besitzen. Größere Matrizen als 3x3 machen in der praktischen Berechnung aber auch in ihrem Informationsgehalt Schwierigkeiten.

Schon bei einer 5x5 Matrix gibt es $3^{25-1} \gg 2.8 \cdot 10^{11}$ verschiedene Anordnungsmöglichkeiten der Pixel, woraus sich folgende Konsequenzen ergeben:

- In einer ROI wird jede Pixelanordnung (vermutlich) höchstens einmal vorkom-

men, da die Pixelzahl wesentlich kleiner ist (Faktor 106) als die Zahl der Anordnungsmöglichkeiten, und daher wird kaum relevante Information in solch einem Texturspektrum zu erwarten sein.

- Aus technischer Sicht entstehen mit derart großen Datenmengen schnell Probleme bei der Bearbeitung und Speicherung der Daten, und auch an die verwendeten Rechner müssen erhöhte Ansprüche gestellt werden, um die Bilder in angemessener Zeit zu bearbeiten.

Aus diesem Grund bietet sich zur Anpassung der Matrixgröße an die typische Texelgröße des Bildes die (künstliche) Reduzierung der Ortsauflösung an. Dies ist bei Berckemeyer durch Zusammenfassen der Pixel (mittels des Pyramidenalgorithmus) durchgeführt worden.

Hier wird ein etwas anderer Weg gewählt: Die Pixel einer größeren Umgebung (als 3x3) werden durch Zusammenfassen auf eine 3x3-Matrix zurückgeführt. Insofern stimmt die Methode auch mit der vorher beschriebenen überein, jedoch ist es möglich, die Punkte der größeren Umgebung verschieden gewichtet und damit mit einer größeren Flexibilität den Positionen der 3x3 Matrix zuzuordnen. Zusätzlich wird nicht eine starre Zusammenfassung gewählt, sondern durch dieses Verfahren im Prinzip ein gleitender Mittelwert im Ortsbereich realisiert.

1/8	2/8	4/8	2/8	1/8
2/8	3/8	6/8	3/8	2/8
4/8	6/8	X	6/8	4/8
2/8	3/8	6/8	3/8	2/8
1/8	2/8	1/8	2/8	1/8

Koeffizientenmatrix 5_K

1	1	2	3	3
1	1	2	3	3
8	8	X	4	4
7	7	6	5	5
7	7	6	5	5

Zuordnungsmatrix 5_Z

1	2	3
8	X	4
7	6	5

Zuordnungsmatrix Z

Tabelle 8.2: Reduzierung einer 5x5-Matrix auf eine 3x3-Matrix

Das in Tabelle 8.2 gezeigte Beispiel ist so zu verstehen, daß die Zahlen der Zuordnungsmatrix 5_Z die Zuordnung zu den Feldern in der 3x3-Matrix Z bestimmen. Die Pixel mit gleicher Zuordnung werden jeweils mit dem in der Gewichtungsmatrix 5_K angegebenen Gewichtungsfaktor aufsummiert und anschließend dem entsprechenden Feld der 3x3-Matrix zugeordnet.

Mit diesen Matrizen-Zuordnungen sind nicht nur quadratische Matrizen realisierbar, sondern auch z.B. rechteckige oder pseudo-kreisförmige Matrizen denkbar. Auf diese Art kann dann die Form der Matrix der Form der zu detektierenden Strukturelemente angepaßt werden, also könnten beispielsweise langgestreckte Formen (Trabekel) mit Hilfe einer langgestreckten Matrix untersucht werden. Die eigentliche Schwierigkeit

besteht nun darin, zu bestimmen, welche Matrix mit welcher Größe und welchen Gewichtungsfaktoren eine gute (oder gar optimale) Anpassung an die zu untersuchende Struktur darstellt.

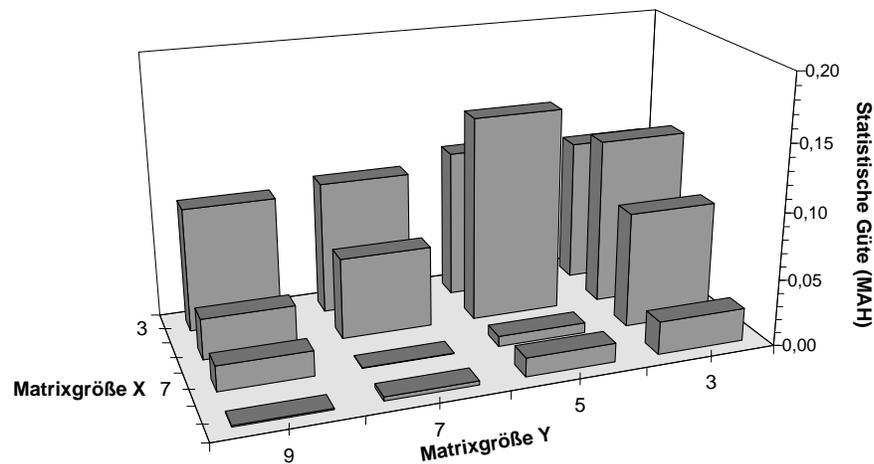


Abbildung 8.18: Statistische Güte zwischen den Gruppen "Gesund" und "Krank" für den Parameter MAH (bei 64 Graustufen) bei Matrixgrößen von 3x3 bis 9x9

Eine Möglichkeit stellt die Untersuchung der Trenngüte anhand bekannter Kollektive (wie in Kap.5.2 definiert) dar. Allerdings birgt diese Optimierung auch Probleme, da durch die Vorgabe von Gruppen und der Optimierung mit deren Hilfe die Parameter auch im wesentlichen die durch diese Gruppen vorgegebenen Merkmale wiedergeben werden. Um die Trenngüte zu testen, sind 16 verschiedenen Spektren mit verschiedenen (rechteckigen) Matrizen von 3x3 bis 9x9 für die Referenzgruppen (siehe Kap.5.2) und daraus der Parameter MAH berechnet worden. Anhand der Datensätze wurde anschließend für die einzelnen Matrixgrößen die statistische Trenngüte (siehe Kap.9.1) berechnet und in Abb.8.18 graphisch dargestellt.

Deutlich ist in Abb.8.18 zu erkennen, daß die Trenngüte zu größeren Matrizen hin abfällt, wodurch die Idee, ganze Trabekel als Textur zu erfassen, nicht hilfreich zu sein scheint, um den Knochenzustand zu dokumentieren. Bei der Spektrumsberechnung mittels einer 5x5 Matrix zeichnet sich bei MAH ein Maximum der Trenngüte ab - dies ist auch bei anderen Spektrumsparametern zu beobachten. Bei den folgenden Auswertungen wird daher für die Bestimmung des Texturspektrums eine 5x5-Matrix (wie in Tab.8.2 beschrieben) zu Grunde gelegt.

Rauschanfälligkeit des Texturspektrums

Da das Texturspektrum die Anordnung der Grauwerte auf Pixelebene zueinander beurteilt, kann die Änderung einiger Pixel durch Rauschen oder Pixelfehler zumindest einige Texel deutlich verändern, wenn nicht sogar Einfluß auf das komplette Spektrum nehmen. Zur Überprüfung der Rauschabhängigkeit der aus den ROIs berechneten Texturspektrums-Parameter wurde eine ROI mit Rauschen "versetzt", indem ein bestimmter Prozentsatz der Grauwerte der Pixel eines Bildes durch zufällige Grauwerte ersetzt wurde.

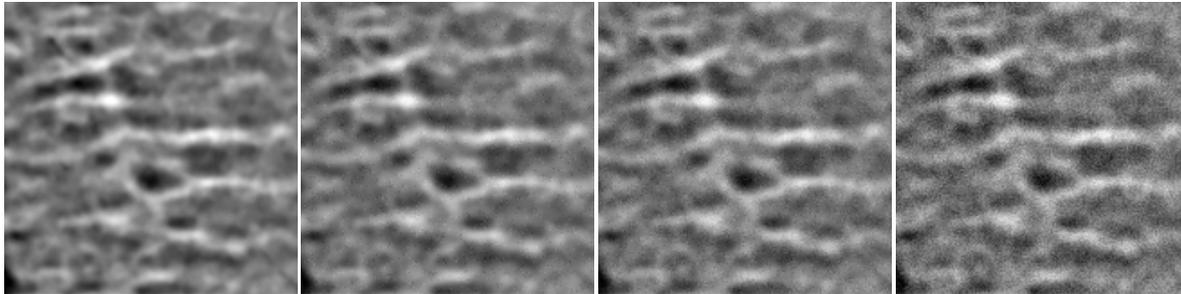


Abbildung 8.19: Beispiel für eine mit Rauschen überlagerte ROI :

Von links nach rechts: ohne Rauschen, 10%, 25%, 50% der Pixel durch Rauschen verändert

Das Rauschen wurde vor der Vorverarbeitung eingefügt und erst danach die in Kap.6.3 beschriebene Bandpaßfilterung vorgenommen. Dieses Vorgehen erschien aus der Überlegung heraus sinnvoll, daß rauschende Prozesse, die das Bild beeinflussen, (nahezu) ausschließlich bei der Röntgenaufnahme selbst, vor und bei der Abtastung und während der Digitalisierung auftreten. In den folgenden Verarbeitungsschritten liegt das Bild dann digital vor, und zusätzliches Rauschen kann ausgeschlossen werden.

Im folgenden wird die Rauschabhängigkeit der Mittleren Auftrittshäufigkeit (MAH) (Abb. 8.20) als Vertreter der Makroskopischen Parameter und beispielhaft für die Mikrostrukturparameter die Mikrodiagonalstruktur (MDS1) (8.21) untersucht. Für drei ROIs wurde der jeweiligen ROI Rauschen "hinzugefügt", das Texturspektrum bestimmt sowie die Parameter MAH und MDS1 berechnet.

Wie man in der Graphik 8.20 erkennen kann, verhält sich die Mittlere Auftrittshäufigkeit erwartungsgemäß und nimmt mit zunehmendem Rauschen ab, und das Verhältnis zwischen den Häufigkeiten nivelliert sich mit zunehmendem Rauschen. Da ein derart starkes Rauschen (hier bis zu 50% der Pixel) aber bei den für diese Arbeit angewandten Methoden sicher nicht vorkommt, ist festzuhalten, daß bei den vorliegenden Versuchsbedingungen die Störung der MAH durch Rauschen und/oder Pixelfehler als sehr gering einzuschätzen ist.

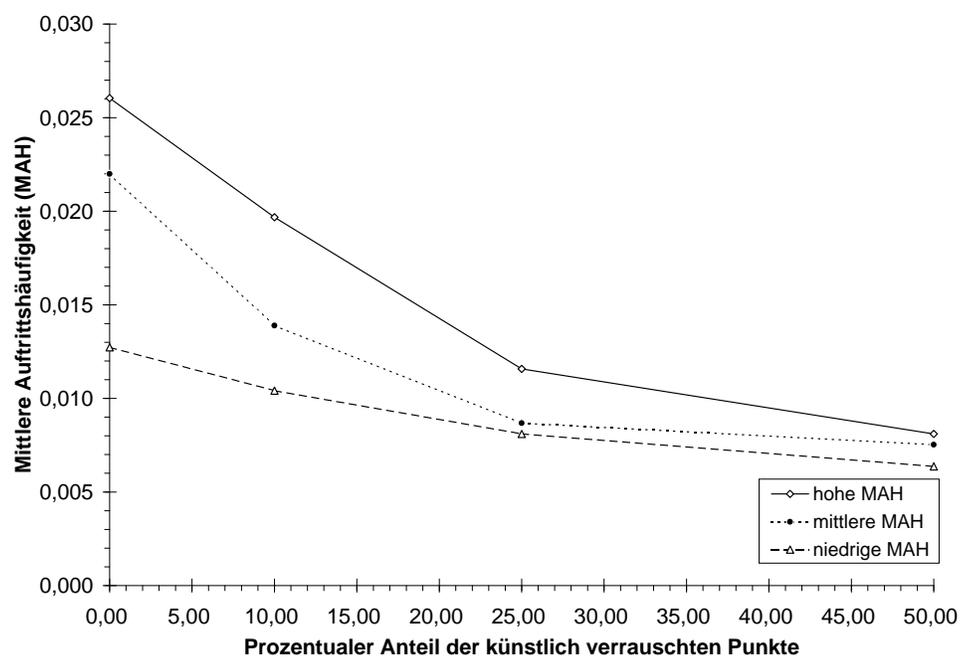


Abbildung 8.20: Mittlere Auftrittshäufigkeit für 3 verschiedene ROIs mit hoher, mittlerer und niedriger MAH in Abhängigkeit vom zugefügtem Rauschen

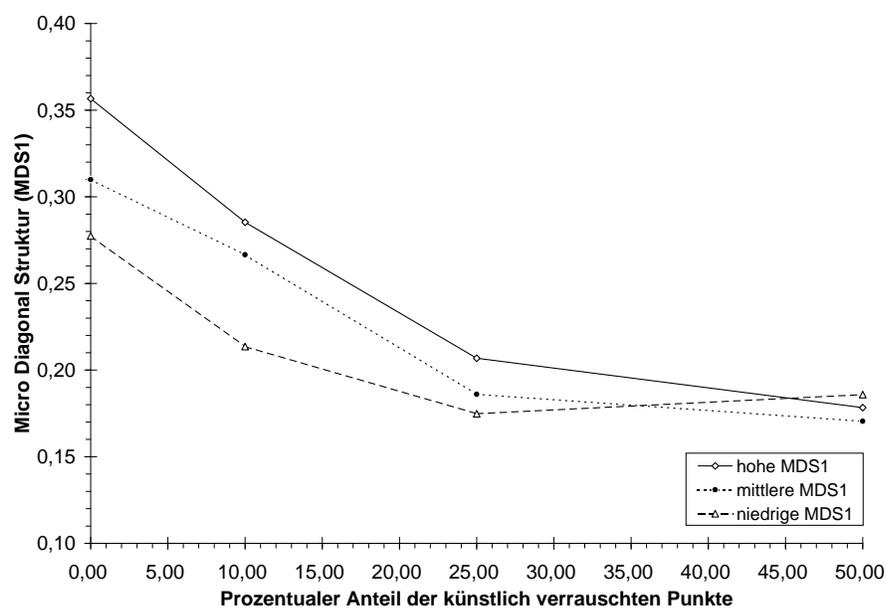


Abbildung 8.21: Microdiagonalstruktur 1 für 3 verschiedene ROIs mit hoher, mittlerer und niedriger MDS1 in Abhängigkeit vom zugefügtem Rauschen

Die MDS1 verhält sich ähnlich wie die MAH, nur ist bei starkem Rauschen ($>25\%$) die Störung offensichtlich so stark, daß die Parameter erheblich verfälscht werden (siehe Anstieg der MDS1 der ROI mit ursprünglich niedriger MDS1 bei 50% Rauschen). In dem Bereich bis 10% Rauschen ist aber auch hier zu sehen, daß sich zwar der Wert der MDS1 stark ändert (um mehr als 10% des ursprünglichen Wertes), die Tendenz aber erhalten bleibt. Somit ist auch für den Microtexturparameter MDS1 die Rauschabhängigkeit bei realistischen Rauschanteilen als eher gering anzusehen.

8.4 Texturtransformation

In Analogie zur Fourier- oder Houghtransformation bietet sich die Überlegung an, eine Transformation zu schaffen, deren Ergebnis Aufschluß über die Verteilung der Textur im Bild gibt. Die sogenannte Texturtransformation wurde schon vor längerer Zeit von Haralick [23] definiert, allerdings in einer recht abstrakten Form :

Es soll ein Bild G so konstruiert werden, daß die Grauwerte $G(x,y)$ die Häufigkeit der das Pixel (x,y) im Ausgangsbild umgebenden Textur repräsentiert.

Diese Definition ist nicht einfach umzusetzen, da zunächst noch festgelegt werden muß, wie die *das Pixel umgebende Textur* verstanden werden soll. Die exakte Bestimmung beinhaltet die Auswertung aller Pixel mit ihren Grauwerten. Im Falle einer 8er-Nachbarschaft müssen also die neun Grauwerte einschließlich des Grauwertes vom Bezugspixel verarbeitet werden. Die Texturtransformierte soll beschreiben, wie häufig diese Umgebung oder Mikrotextrur im Originalbild auftritt. Demnach müßte ein neundimensionales Histogramm berechnet werden. Für jede vorkommende Grauwertumgebung ließe sich aus dem Histogramm die Häufigkeit im gesamten Bild und damit der Wert im transformierten Bild bestimmen. Diese Variante der Transformation ist mit zwei wesentlichen Nachteilen verbunden. Zum einen erfordert die Abspeicherung eines neundimensionalen Histogrammes bei einem Grauwertumfang von 256 Werten die astronomisch hohe Zahl von ca. 10^{21} Speicherzellen. Zum anderen wird so gut wie nie der Fall eintreten, daß eine Grauwertumgebung mehrmals in einer ROI (mit nur ca. 16000 Pixeln) vorkommt, da gleichzeitig neun Grauwerte übereinstimmen müssen. Kommen aber alle Grauwertumgebungen nur einfach vor, ist das transformierte Bild konstant und verliert damit seine Bedeutung.

Transformation mittels Cooccurrence

Ein erster realisierbarer Ansatz ist mit der Verwendung der Cooccurrence-Matrix gemacht worden ([5], [23]). Bei diesem Ansatz werden nicht die Auftrittswahrscheinlichkeiten der kompletten Umgebung betrachtet, sondern die Auftrittswahrscheinlichkeiten der einzelnen Umgebungspixel aufsummiert.

Die Cooccurrence-Matrix $P(G_1, G_2, \vec{d})$ liefert die Information, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, in dem vorgegebenen Bild $G(x, y)$ zwei Pixel mit dem vorgegebenen Abstandsvektor $\vec{d} = \begin{pmatrix} \Delta x \\ \Delta y \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_1 \\ y_1 \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} x_2 \\ y_2 \end{pmatrix}$ zwischen den Pixeln (x_1, y_1) und (x_2, y_2) , die Grauwerte $G_1 = G(x_1, y_1)$ und $G_2 = G(x_2, y_2)$ besitzen.

$$P(G_1, G_2) = \frac{\text{Anzahl} \left\{ ((x_1, y_1), (x_2, y_2)) \in R_{\vec{d}} \mid G(x_1, y_1) = G_1 \text{ und } G(x_2, y_2) = G_2 \right\}}{R_{\vec{d}}}$$

Hierbei repräsentiert $G(i, j)$ das verarbeitete Bild, also die zweidimensionale ortsabhängige Grauwertfunktion. Die Relation $R_{\vec{d}}$ umfaßt alle Pixelpaare, die sich mit \vec{d} verbinden lassen, d.h. $\begin{pmatrix} x_1 \\ y_1 \end{pmatrix} + \vec{d} = \begin{pmatrix} x_2 \\ y_2 \end{pmatrix}$. Im Gegensatz zur üblichen Konvention der Cooccurrence-Matrix muß hier bei der Texturtransformation die Orientierung mitberücksichtigt werden. Es wird zum Beispiel zwischen den Relationen "linker Nachbar" und "rechter Nachbar" unterschieden. Summiert man über die Pixelumgebung, die als "Texel" definiert wurde, diese Auftretshäufigkeiten, erhält man eine Näherung für die Häufigkeit des Texels. Bei dieser Methode wird allerdings die Kombination der auftretenden Grauwerte zueinander nicht berücksichtigt.

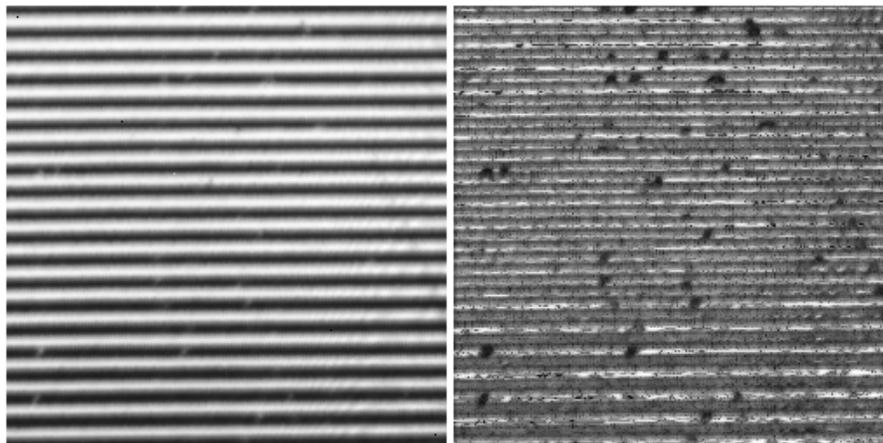


Abbildung 8.22: Texturtransformation anhand eines Beispielbildes. Links: Originalbild - Rechts: Texturtransformierte mittels Cooccurrence

Bei dem Beispiel sind zunächst die "dunklen Stellen" in den Texturtransformierten sehr auffällig. Diese sind bei genauerem Hinsehen auf hellere Störungen in den ansonsten gleichmäßig dunklen Bereichen zwischen den Linien zurückzuführen. Weiterhin deutlich zu erkennen ist, daß die (mehr oder weniger) gleichmäßigen Flächen der Linien bzw. Zwischenräume in den Texturtransformierten hell - also als häufige Texturen - auftauchen, die Übergänge zwischen Linie und Zwischenraum sind dunkel - also seltene Texturen.

Transformation mittels Texturspektrum

Eine weitere Möglichkeit drängt sich geradezu mit dem Texturspektrum auf, da hier ja schon die Auftrittswahrscheinlichkeiten der einzelnen Texel berechnet werden. Es muß also nur dem jeweiligen Pixel die Auftrittswahrscheinlichkeit des zugehörigen Texels zugewiesen werden.

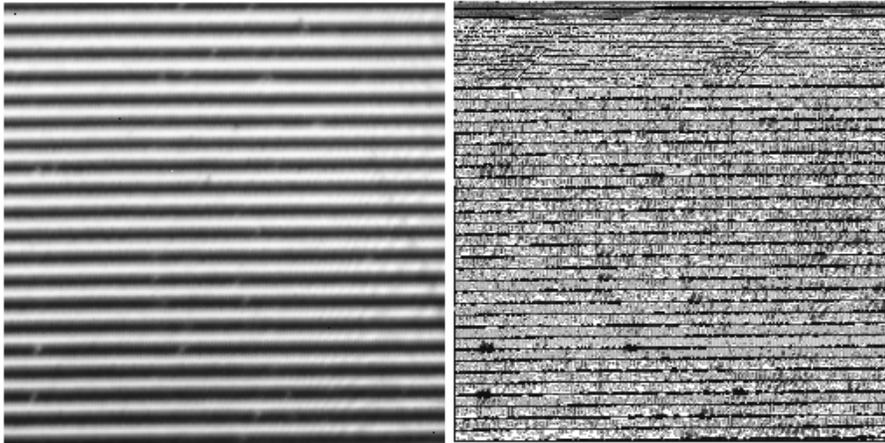


Abbildung 8.23: Texturtransformation anhand eines Beispielbildes. Links: Originalbild - Rechts: Texturtransformierte mittels Texturspektrum

Auch bei der Transformation mittels Texturspektrum stellt sich wieder die Frage nach der optimalen Auswahl der Parameter zur Bestimmung des Texturspektrums, da dies ja gerade die Basis zur Transformation bildet. Für die hier berechneten Werte wurden wiederum die in Kap.8.3 gefundenen Parameter benutzt.

Parameter aus der Texturtransformierten

In der folgenden Abbildung 8.24 sind die texturtransformierte mittels Cooccurrence und Texturspektrum einer gesunden Referenzperson abgebildet. Die Texturtransformierte eines Bildes ist ihrerseits wieder ein zweidimensionales Bild (Abb.8.24), und daher müssen noch weitere Schritte folgen, um quantitative numerische Parameter zu erhalten.

Deutlich sind in Abb. 8.24 Unterschiede zwischen den beiden Transformierten Bildern zu erkennen; deutlich sichtbar ist, daß das Texturspektrum besonders die seltenen Texturen wie die horizontalen Ränder der Trabekel im Bild hervorhebt (dunkle "Linien"), während bei der Berechnung mittels Cooccurrence eine deutlich andere Gewichtung zu erkennen ist. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß in der Berechnung mit Hilfe der Cooccurrence die Relationen zwischen den einzelnen Pixeln innerhalb des Texels nicht weiter ausgewertet werden, sondern nur die Einzelwahrscheinlichkeit in

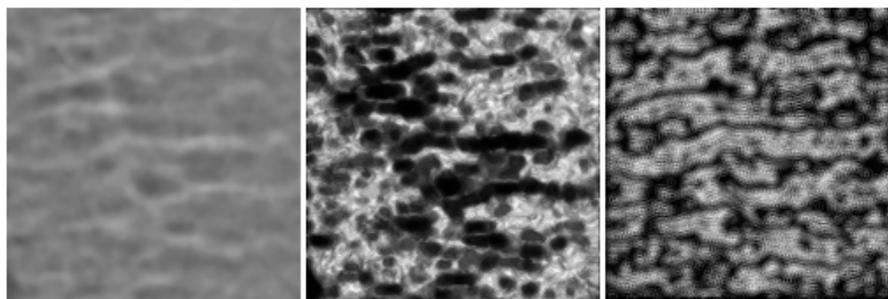


Abbildung 8.24: Texturtransformierte der ROI einer gesunden Referenzperson
links: original ROI, mitte: Transformierte mit Cooccurrence, rechts:
Transformierte mit Texturspektrum

Bezug auf das mittlere Pixel - daher werden Richtungsinformationen unterbewertet. Im folgenden soll hier nur noch auf die Texturtransformierte mittels des Texturspektrums eingegangen werden, da die Texturtransformation mittels Cooccurrence bereits bei Berckemeyer [5] behandelt wurde.

Die Statistik liefert zwei einfache Parameter aus dem Bild der Texturtransformierten :

Mittelwert :

$$mw_{ttx} = \frac{1}{x_{max} \cdot y_{max}} \cdot \sum_{x=1}^{x=x_{max}} \sum_{y=1}^{y=y_{max}} T(x, y)$$

Der Mittelwert des transformierten Bildes gibt an, wie häufig die auftretenden Texturen im Mittel vorkommen. Ist der Mittelwert hoch, so bedeutet dies, daß im ursprünglichen Bild viele gleiche Texturen vorkommen. Dieser Parameter ist ähnlich zu dem Wert MAH aus dem Texturspektrum.

Standardabweichung :

$$s_{ttx} = \frac{1}{x_{max} \cdot y_{max} - 1} \cdot \sum_{x=1}^{x=x_{max}} \sum_{y=1}^{y=y_{max}} (T(x, y) - M_a)^2$$

Die beiden Parameter geben allerdings keinen Aufschluß über die örtliche Anordnung der Texel. Um die örtliche Verteilung zu beurteilen, müssten wiederum Bildverarbeitungsschritte durchgeführt werden, wozu die in der Arbeitsgruppe gefundenen Verfahren geeignet sind. Allerdings stellt sich die Frage, inwieweit eine weitere Auswertung noch sinnvoll ist, da die Kette der Auswertungsmethoden ziemlich lang geworden ist und das Ziel, die reale Struktur des Knochens zu beurteilen, durch sich addierende, nur schwierig einzuschätzende Fehler allmählich aus den Augen verloren wird. Aus diesem Grunde wird darauf verzichtet, weitere abstrakte Parameter aus dem Texturspektrum zu extrahieren und zu bewerten.

Rauschanfälligkeit der Texturtransformierten

Die Rauschanfälligkeit der Texturtransformierten ist im wesentlichen auf die Rauschanfälligkeit des zu Grunde liegenden Verfahrens (Texturspektrum) zurückzuführen. Die Empfindlichkeit des Texturspektrums gegenüber Rauscheinflüssen wurde schon in Kap.8.3 diskutiert und als gering eingeschätzt. Die aus der Texturtransformierten berechneten Parameter stellen nun eine weitere Mittelung über viele Punkte dar und dürften daher eher im geringeren Maße gegenüber kleineren Störungen empfindlich sein.

9 Statistische Betrachtung der Strukturparameter

Bei Untersuchungsobjekten wie dem menschlichen Knochen können natürlicherweise die von Proband zu Proband gemessenen Parameter schon aufgrund der anatomischen Varianz erheblich schwanken. Um trotzdem fundierte und zuverlässige Aussagen über den Zustand des Meßobjektes Knochen treffen zu können, ist eine statistische Betrachtung der Meßwerte unerlässlich. Ein Problem stellt hierbei die Tatsache dar, daß an Patienten nicht beliebige Messungen vorgenommen werden können, da die Bestrahlung des menschlichen Körpers mit Röntgenstrahlen in jedem Falle auch mit geringsten Dosen ein Risiko in sich birgt, und daß somit die aus statistischen Gründen (häufig) wiederholte Messung nicht durchgeführt werden kann und daß es daher ebenfalls schwierig ist, genügend große Meßgruppen zu erhalten.

Zunächst wird geprüft, ob die Parameter meßtechnisch überhaupt verwertbar sind. Das bedeutet, es muß getestet werden, welche Rolle die Meßgenauigkeit spielt, wie groß die Wiederholgenauigkeit des Verfahrens (z.B. beschränkt durch die Wiederholgenauigkeit der Digitalisierung) ist und welchen Einfluß Randbedingungen (beispielsweise die Auswahl der ROI) auf die Messung haben. Nachfolgend soll dann untersucht werden, inwieweit die in der uns vorliegenden Stichprobe vorhandenen Meßwerte Rückschlüsse auf die Grundgesamtheit - damit also den Rückschluß von Meßwerten anderer Knochen auf deren Zustand - zulassen, da dies letztendlich Ziel der Forschung an Knochenstrukturen darstellt. Dann erst ist es sinnvoll, die Parameter auf ihre medizinische Bedeutung hin näher zu untersuchen.

9.1 Statistische Verfahren zur Beschreibung des Kollektivs

Zunächst werden die im folgenden zur Anwendung gebrachten statistischen Verfahren kurz beschrieben; für eine weitere tiefgehendere Beschreibung der Methoden soll hier lediglich auf die Standardwerke der Statistik verwiesen werden [35,38].

Ein Vorgang - beispielsweise die Messung des Mineralgehalts - der (beliebig oft) wiederholt werden kann, der nach einer fest gegebenen Vorschrift durchgeführt wird, und dessen Ergebnis nicht vorhersagbar ist, also vom Zufall abhängt, wird *Zufallsexperiment* genannt. Die Menge aller möglichen Ergebnisse dieses Zufallsexperiments ist der Ergebnisraum Ω . Die Funktion $X : t \in \mathfrak{R} \mapsto \Omega$, die derart bestimmt ist, daß für die mit dieser Funktion beschriebenen Ereignisse Wahrscheinlichkeiten angebar sind, wird *Zufallsvariable* genannt. Die Wahrscheinlichkeitsverteilung kann über die *Verteilungsfunktion* F_X bestimmt werden; sie ist definiert als:

$$F_X(t) = P(X \leq t)$$

wobei $P(X \leq t)$ für die Wahrscheinlichkeit steht, daß X einen Wert $\leq t$ annimmt. Eine stetige Wahrscheinlichkeitsverteilung kann ferner durch ihre *Dichtefunktion* f_X

dargestellt werden:

$$F_X(t) = \int_{-\infty}^t f_X(v) dv$$

Für die meisten statistischen Methoden spielt eine besondere Verteilung eine große Rolle: die *Gauß-* oder auch *Normalverteilung*. Sie ist definiert durch die Dichtefunktion f_{Gauss} :

$$f_{Gauss} = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2}$$

mit μ als Mittelwert und σ als Standardabweichung (siehe unten) der Verteilung. Die Gauß'sche Normalverteilung ist unter anderem auch deshalb so bedeutend, da sich jede Zufallsvariable, die sich additiv aus beliebig verteilten Zufallsvariablen zusammensetzt, annähernd normalverteilt ist (zentraler Grenzwertsatz von Bernoulli und Laplace).

Die nachfolgend beschriebenen Verfahren der Statistik lassen sich grob in drei Bereiche unterteilen:

Deskriptive Statistik, Multivariate Statistik und Verteilungsfreie Verfahren.

Deskriptive Statistik

Aufgabe der deskriptiven Statistik ist es, die in den Daten einer Stichprobe enthaltene Information übersichtlich und unverfälscht in Tabellen, Grafiken und statistischen Maßzahlen zusammenzufassen. Aus diesen (einfachen) Maßzahlen können dann schon erste Anhaltspunkte gewonnen werden, jedoch ist die Art, wie das zu geschehen hat, entscheidend vom Typ des betrachteten Merkmals abhängig. Im wesentlichen konzentriert sich die Auswertung qualitativer Merkmale auf die Darstellung der absoluten bzw. der relativen Häufigkeiten. Nachfolgend sind die gebräuchlichsten (empirischen) Lage- und Streumaße für eine Stichprobe von N Meßwerten x_i angeführt:

- Mittelwert : $\mu = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i$
- Median : $\tilde{x} = \begin{cases} x_{(N+1)/2} & : \text{ N ungerade} \\ x_{N/2} & : \text{ N gerade} \end{cases}$
- Varianz : $s^2 = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^2$
- Standardabweichung : $\sigma = \sqrt{\frac{1}{s^2}} = \frac{1}{N-1} \sqrt{\sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^2}$

Weitere Maßzahlen zur Beschreibung einer statistischen Zufallsvariablen sind die sogenannten Quantilen, von denen hier nur eine spezielle Form, die Quartile betrachtet

werden. Sei $F(x_i)$ die empirischen aufsummierte Verteilungsfunktion für die Stichprobe. Dann werden mit ihrer Hilfe als Lagemaße die sogenannten empirischen Quartile definiert: Sei ($0 < p < 1$)

- Quartile: x_p : das kleinste x_k mit : $F(x_k) \leq p$

Insbesondere werden $x_{0.25}$ und $x_{0.75}$ betrachtet. $x_{0.25}$ heißt 1. Quartil, $x_{0.75}$ 3. Quartil. In dieser Terminologie ist der empirische Median das 2. Quartil. Es wird der Interquartilenabstand definiert mit :

- Interquartilenabstand : $q = x_{0.75} - x_{0.25}$

Um einen schnellen Überblick über die statistischen Daten einer Stichprobe zu erlangen, eignet sich der Boxplot besonders gut. In einem Koordinatensystem, an dessen y-Achse eine Skala für das betrachtete Merkmal abgetragen ist, wird der Interquartilsabstand q als Kasten eingezeichnet. Vom oberen Ende des Kastens wird eine Strecke bis zum maximalen Wert gezeichnet, die aber nicht länger als das 1.5-fache des Interquartilsabstandes gezogen wird. Falls es Werte gibt, die mehr als $1.5 \cdot q$ vom oberen Ende entfernt sind, so werden diese einzeln als Punkte eingetragen. Entsprechend verfährt man am unteren Ende des Kastens. Zusätzlich wird die Position des empirischen Medians und manchmal auch die des Mittelwertes markiert. In dieser Definition umfaßt der Kasten gerade die mittleren 50% der Daten. Die Darstellung als Boxplot ist sehr nützlich, insbesondere dann, wenn man Untergruppen der Stichprobe vergleichen will.

Ein Ziel dieser Arbeit ist es, zu beurteilen, wie gut es mit Hilfe eines Parameters - oder einer Kombination aus mehreren Merkmalen - möglich ist, den Zustand eines Knochens aus einem vorliegenden Röntgenbild zu bestimmen. Vereinfacht kann dieses Problem darauf reduziert werden, daß der beste Parameter bestimmt werden soll, der zwei Klassen Ω_1 (z.B. "gesund") und Ω_2 (z.B. "krank") trennt. Falls für jede Klasse eine repräsentative Stichprobe gegeben ist, kann die Verteilungsdichte jeweils mit einer Normalverteilung approximiert werden, die durch Mittelwert und Varianz eindeutig charakterisiert ist. Derjenige Parameter trennt nun die beiden Klassen besonders gut - oder hat eine hohe *Güte*, wenn die Mittelwerte weit auseinanderliegen und sich die Verteilungen wenig überlappen; bezogen auf die Normalverteilungen ist dies der Fall, wenn sich die Mittelwerte μ stark unterscheiden und beide Standardabweichungen σ klein sind. Naheliegend ist deshalb folgende Definition einer *statistischen Güte* [54,55]:

- Statistische Güte : $Güte(\Omega_1, \Omega_2) = \frac{(\mu_{\Omega_1} - \mu_{\Omega_2})^2}{\sigma_{\Omega_1}^2 + \sigma_{\Omega_2}^2}$.

Die so definierte Güte ist von der Skalierung des Parameters unabhängig und dimensionslos. Von Glüer [18] und Nittikowski [57] wird die statistische Güte in einer etwas

anderen Form benutzt : $Güte_2(\Omega_1, \Omega_2) = (\mu_{\Omega_1} - \mu_{\Omega_2})^2 / \sigma_{\Omega_1}^2$. Im weiteren wird jedoch die (originale) Definition aus Niemann [54,55] benutzt werden, da die Ungleichgewichtung der beiden Gruppen nicht vorteilhaft erscheint, und darüberhinaus wird kein Vergleich verschiedener statistischer Güten über die Grenzen dieser Arbeit vorgenommen.

Multivariate Statistik

Während im vorangehenden Abschnitt bei der deskriptiven Statistik stets die statistische Abhängigkeit von einer Zufallsvariablen betrachtet wurden, ist es sinnvoll, die Abhängigkeit von mehreren, unter Umständen nicht per se bekannten Größen, in Betracht zu ziehen. Die multivariate Statistik versucht unter anderem aus einer gegebenen Verteilung zu bestimmen, wie viele (unabhängige) Größen diese Verteilung bedingen und deren Einflüsse auf die Zufallsvariable voneinander zu trennen.

- **Einfaktorielle Varianzanalyse**

Die Varianzanalyse wird in der Statistik dazu eingesetzt, um den Einfluß einer Variable auf verschiedene Stichproben zu testen und gegenüber zufälligen statistischen Varianzen sicher abzugrenzen. Untersucht wird für mehrere Stichproben, ob die Mittelwerte der Stichproben durch zufällige Streuung voneinander abweichen, oder ob die Abweichung signifikant (mit einer Signifikanzzahl α - z.B. 99%) für die Grundgesamtheit, aus der die Proben stammen, ist.

Seien r Stichproben gegeben mit jeweils n_i Stichprobenwerten $x_{1i} \dots x_{n_i i}$ mit $i \in 1 \dots r$ und einer Gesamtzahl von $n = \sum_{i=1}^r n_i$ Stichprobenwerten. Dann sind die Mittelwerte der Stichproben definiert durch

$$\bar{x}_i = \frac{1}{n_i} \sum_{k=1}^{n_i} x_{ik}$$

und der Mittelwert aller Stichproben ist

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^r \sum_{k=1}^{n_i} x_{ik} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^r \bar{x}_i$$

Es wird nun die Quadratsumme der Abweichungen innerhalb der r Stichproben und zwischen den Mittelwerten der Stichproben berechnet

$$q_1 = \sum_{i=1}^r n_i (\bar{x}_i - \bar{x})^2$$

$$q_2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^r \sum_{k=1}^{n_i} (x_{ik} - \bar{x}_i)^2$$

Hieraus wird der Wert v_0 bestimmt

$$v_0 = \frac{q_1/(r-1)}{q_2/(n-r)},$$

der mit einem aus der F-Verteilung (mit den Freiheitsgraden $r-1$ und $n-r$ sowie der Signifikanzzahl α (als Parameter) bestimmten kritischen Wert c verglichen wird. Es gilt:

$$v_0 \geq c \Rightarrow \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_r \text{ mit der Signifikanz } \alpha$$

Falls $v_0 < c$, dann kann mit $1 - \alpha$ angenommen werden, daß die Mittelwerte der Grundgesamtheit verschieden sind (für eine genaue Herleitung siehe z.B. [38]), also daß die beiden betrachteten Verteilung der Zufallsvariablen aus unterschiedlichen Grundgesamtheiten entstammen.

- **Multidimensionale Skalierung**

Zur Beurteilung, ob gefundene Merkmale des Knochens neue Informationen über dessen Zustand liefern, ist es wünschenswert, beurteilen zu können, ob zwei Merkmale die gleiche gemessene Eigenschaft des Knochens erfassen. In vorangegangenen Arbeiten der Arbeitsgruppe wurde dazu häufig die lineare Regression eingesetzt, jedoch wurde deutlich, daß die Abhängigkeit - beispielsweise bei den Orientierungsparametern [87] - zwischen verschiedenen Parametern jedoch meistens nichtlinear sein wird, weshalb es wünschenswert ist, eine andere Bewertungsgrundlage zu finden.

Die multidimensionale Skalierung (MDS) oder auch Ähnlichkeitsskalierung bietet genau diese Möglichkeit, nämlich einen höherdimensionalen Merkmalsraum mit Hilfe statistischer Methoden auf eine niederdimensionale Darstellung (in der Regel anschauliche 1- bzw. 2-Dimensionen) abzubilden. Dabei werden Parameter, die einander ähnlich sind, mit geringer Distanz zueinander abgebildet, während unähnliche Parameter weit voneinander liegend dargestellt werden.

Die MDS basiert auf einer Messung der Ähnlichkeit (bzw. Unähnlichkeit) zwischen (empirisch) bestimmten Objektpaaren. Bei dem hier benutzten "einfachen Paarvergleichsmodell" (Thurstones Case) wird angenommen, daß die Wahrscheinlichkeit p_{ij} des Urteils "i kleiner j" eine Funktion der Distanz d_{ij} zwischen den Skalenwerten (bzw. gemessenen Werten) x_i und x_j der beiden Objekte auf der zugrunde gelegten Meßdimension ist. Die Größe d_{ij} ist normalverteilt mit dem Mittelwert $\mu_i - \mu_j$ und besitzt konstante Varianz für alle Paare. Die Wahrscheinlichkeitsverteilung p_{ij} läßt sich mit Hilfe der Normalverteilung $g(\mu)$ um den Mittelwert μ darstellen als $p_{ij} = g(\mu_i - \mu_j)$. Mit Hilfe dieser Verteilungen läßt sich eine Funktion Q der Gewichtungsfaktoren der Parameter aufstellen, die optimiert (minimiert) werden muß (zur genauen Herleitung siehe Hartung[24], Humphreys [30] oder Sixtl[76]).

Verteilungsfreie Verfahren

Die in den vorhergehenden Abschnitten vorgestellten Verfahren liefern korrekte Ergebnisse, d.h. ermöglichen fundierte Rückschlüsse für die Messung unbekannter Verteilungen, nur unter der Voraussetzung, daß die Grundgesamtheit, der die Stichprobe entnommen wurde, normalverteilt ist. Werden aber beispielsweise Parameter im Zusammenhang mit dem Alter betrachtet, ist diese Voraussetzung schon nicht mehr gegeben, da die Grundgesamtheit der Personen über das Alter mit Sicherheit nicht normalverteilt ist, sondern eine andersartige Altersverteilung (*Alterspyramide*) existiert.

Daher wären streng genommen Verfahren zur Anwendung zu bringen, die die Voraussetzung der Normalverteilung nicht fordern. Diese Art der Statistik wird noch nicht sehr lange untersucht und birgt auch den Nachteil, daß Aussagen über die Grundgesamtheit nur unter größerem Aufwand zu erhalten sind, da keine Annahmen über die zugrunde liegende Verteilung gemacht werden, wodurch zusätzlich in der Regel größere Stichproben zu benutzen sind, um die gleichen Konfidenzgrade, wie bei den auf einer bekannten (Normal-) Verteilung basierenden Verfahren zu erhalten. Da jedoch die zu Verfügung stehenden Röntgenaufnahmen aufgrund ihrer relativ geringen Anzahl schon nur mit Einschränkung zu aussagekräftigen statistischen Aussagen führen, ist bei der Anwendung Verteilungsfreier Verfahren die Ungenauigkeit so groß, daß die gefundenen Aussagen nahezu unbrauchbar sind. Bei Ähnlichkeit der vorliegenden Verteilungen mit der Normalverteilung sind aber die für die dafür bekannten Verfahren bedingt anwendbar, wobei die Ergebnisse streng genommen nicht korrekt, jedoch der gefundene Trend durchaus aussagekräftig ist [24,38].

Überprüfung auf Normalverteilung

Da die im vorangehenden beschriebenen Methoden - bis auf die verteilungsfreien Verfahren - alle auf der Annahme einer Normalverteilung beruhen, ist es nötig, einen Test zu kennen, der eine vorliegende empirische Verteilung auf die Wahrscheinlichkeit hin überprüft, daß sie einer normalverteilten Grundgesamtheit entstammt. Dazu wird die gemessene Verteilung mit einer Normalverteilung, die den empirisch aus der Messung bestimmten Mittelwert $\mu = \bar{x}$ und die empirische Standardabweichung $\sigma = \sqrt{s}$ besitzt, verglichen. Für N aus dem Meßbereich zu wählende Intervalle $I_1 \dots I_N$ werden die theoretisch zu erwartenden Verteilungswerte e_i berechnet und mit den vorgefundenen m_i verglichen. Hieraus wird der Wert der Testverteilung

$$\chi_0^2 = \sum_{i=1}^N \frac{(e_i - m_i)^2}{e_i}$$

berechnet. Die Wahrscheinlichkeitsverteilung dieser Werte folgt der Chi-Quadrat-Verteilung mit $N-1$ Freiheitsgraden. Mit Hilfe der tabellierten Werte dieser Verteilung

kann bestimmt werden, ob die These, daß die gemessene Verteilung einer Grundgesamtheit mit Normalverteilung entstammt, abgelehnt oder bestätigt werden kann (siehe z.B.[8]).

9.2 Reproduzierbarkeit und Genauigkeit

Um einen aus der ROI einer Radiographie extrahierten Parameter - beispielsweise für Verlaufsuntersuchungen - nutzen zu können, muß dieser mit einiger Genauigkeit reproduzierbar sein. Die größten Ungenauigkeiten bei den in dieser Arbeit vorgestellten Parameter entstehen durch die Normierung der Lage des Bildes und die Normierung der Graustufen in Aluminiumäquivalenzen. Die Wiederholgenauigkeit der Positionierung und die Normierung der vergleichenden Densitometrie sind bei Nittikowski [57] beschrieben und bewertet worden.

Reproduzierbarkeit und Einfluß der ROI-Auswahl

Die Reproduzierbarkeit der Parameter ist im wesentlichen auf das Vermögen der Vorverarbeitung zurückzuführen, aus verschiedenen Röntgenbildern den Ausschnitt der ROI und die Normierung der ROI möglichst exakt zu gewährleisten.

Die Auswahl der ROI in der pa-Aufnahme des Fingers (Kap.4) geschieht durch einen (im Prinzip) frei gewählten Algorithmus, der bestimmte Randbedingungen - wie eine möglichst große und "corticalisfreie" ROI - berücksichtigt. Obwohl der Auswahlalgorithmus eine hohe Wiederholgenauigkeit (siehe Nittikowski [57]) besitzt, können Probleme dadurch entstehen, daß bei verschiedenen Aufnahmen desselben Knochens nicht immer (bis auf die erwähnte Wiederholgenauigkeit) dieselbe ROI gefunden wird. Fehlerquellen sind hier z.B. bei Serienaufnahmen die unterschiedliche Positionierung der Hand. Daher ist es für die gefundenen Parameter wünschenswert, daß sie gegenüber einer (leicht) veränderten ROI-Auswahl möglichst robust sind und somit unempfindlich gegenüber den Fehlern bei der Knochenpositionierung und -findung in der Vorverarbeitung des Bildes.

In [87] sind erste einfache Vorüberlegungen zu dieser Problematik angestellt worden, und die dortigen Ergebnisse scheinen die Benutzung der ROI zu rechtfertigen, jedoch wurden die Untersuchungen nur mit wenigen Patientenbildern und nicht allen Parametern durchgeführt. Daher ist es notwendig, diese Fragestellung auf einer umfassenden statistischen Grundlage zu klären.

Um den Einfluß der ROI-Verschiebung beurteilen zu können, wurde zunächst für jeden Patienten 9 unterschiedliche ROIs ausgewählt (Abb. 9.1), die jeweils gegenüber der "originalen" ROI verschoben waren. Für diese "modifizierten" ROIs wurden alle aus der ROI zu berechnenden Parameter erzeugt. Die Werte eines Parameters einer be-

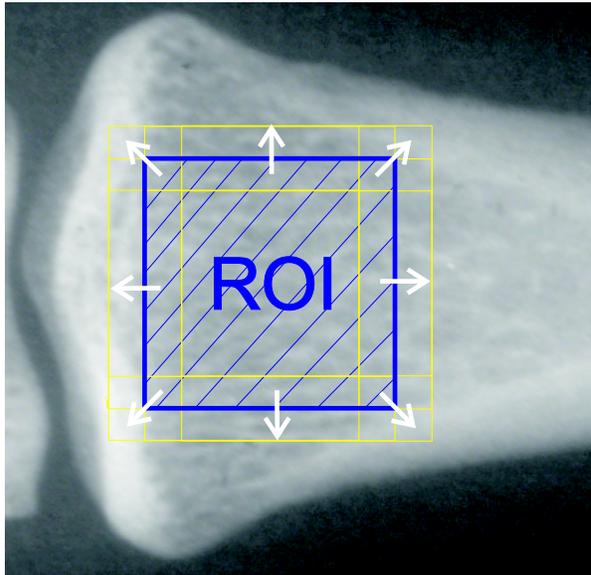


Abbildung 9.1: Schema der ROI-Verschiebung

stimmt ROI über alle Patienten wurden als ein Datensatz angesehen. Als Betrag der Verschiebung wurden 5% der Kantenlänge der ROI gewählt, wodurch die verschobenen ROIs mit der ursprünglichen auf einer Fläche von 90.25% (bei diagonaler Verschiebung) bzw. 95% (horizontale und vertikale Verschiebung) überlappen. Zunächst wurden alle Parametersätze mittels Varianzanalyse auf Gleichheit der Mittelwerte geprüft. Setzt man ein Vertrauensniveau von 99% an, so ergibt sich ein kritischer F-Wert von 2,528. Alle berechneten F-Werte liegen deutlich darüber, so daß es als statistisch sicher gelten kann, daß die Verteilungen über die Patienten bei den verschiedenen ROIs jeweils gleich sind.

Um abschätzen zu können, wie stark die von der ROI-Auswahl verursachten Schwankungen die Meßwerte beeinflussen, wurde die von den Patienten verursachte Varianz mit der durch die ROI-Verschiebung verursachten Varianz in Relation gesetzt. Wie in der Tabelle 9.1 abzulesen liegen die durch die Verschiebung bedingten Varianzen zwischen knapp 6% und 20% der patientenbedingten Streuung, wobei durch die Größe der Verschiebung (siehe oben) ein Verhältnis von bis zu 10% noch akzeptabel erscheint. Bei den Parametern TA_{OOP} , TB_{OOP} und TA_{kon} ist das Verhältnis der Varianzen aber schon sehr groß. Der Grund hierfür kann darin liegen, daß alle Parameter, die Trabekelabstand oder -breite bestimmen, naturgemäß durch das diskrete Orstraster nur beschränkt genau berechenbar sind. Die Genauigkeit der Auflösung des Trabekelabstandes bzw. der -breite von einem Pixel bedingt daher bei der geringst möglichen Änderung bei einem ungefähren mittleren Trabekelabstand von $1\text{mm} \pm 1\text{Pixel} \cdot 0.0375 \frac{\text{mm}}{\text{Pixel}}$ - also bereits 7.5%.

Parameter	Varianz durch		Prozentuales Verhältnis
	Patienten	Verschiebung	
TB _{OOB}	14,95	3.01	20.14
TA _{kon}	14.94	2.84	19.01
TA _{OOB}	7.40	1.16	15.86
c _s	3.36	0.44	13.11
KON _{v/h}	18.52	2.38	12.90
fdim _o	5.58	0.66	11.82
Fl _{SKL}	23.83	2.71	11.37
LD ₂₇	16.51	1.82	11.02
STW	9.64	1.01	10.48
MAH	33.06	3.16	9.56
SS _{OOB}	39.16	3.22	8.22
MDS ₁	8.26	0.66	7.99
s _{ttx}	10.55	0.77	7.30
Obj _{SKL}	28.82	2.19	7.60
gf33	12.98	0.96	7.57
mw _{ttx}	30.15	2.08	6.90
fdim _u	7.75	0.52	6.71
SS _{kon}	29.92	1.70	5.88

Tab. 9.1: Durch die ROI-Verschiebung bedingte Varianzen und Streuung über das Patientenkollektiv

Ein anderer systematischer Fehler basiert auf der ROI-Auswahl: ein möglichst großes Quadrat wird so in die proximale Epiphyse gelegt, daß weder ("oben" und "unten") Anteile der Corticalis, noch ("links") Anteile der Epiphysenplatte erfaßt werden. Durch die Verschiebung gelangen die Test-ROIs aber gerade in diese Bereiche und die Abb. 9.2 zeigt auch dieses entsprechende Verhalten der Skelettfläche.

Man sieht deutlich, daß bei der Verschiebung der ROI nach "oben" oder "unten" und "rechts" die Skelettfläche abnimmt, da Trabekel auf der einen Seite aus der ROI "wandern" und dafür kortikale Anteile mit untersucht werden, während bei der Verschiebung nach "links" in Richtung der Mitte des Knochens eine nur geringe Abnahme zu erkennen ist. Da die Wiederholgenauigkeit bei der ROI Definition im Bereich einiger Pixel, also bei einer typischen ROI-Größe von 180-200 Pixeln deutlich kleiner als 5% liegt [57], kann festgehalten werden, daß die durch zufällige Positionierung entstandene Ungenauigkeit die Meßergebnisse nicht übermäßig beeinflusst bzw. verfälscht.

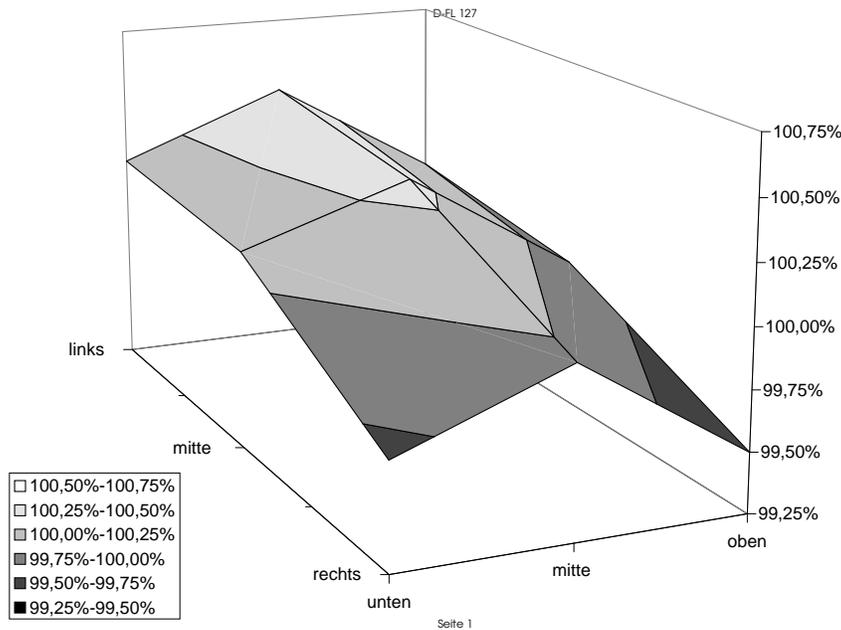


Abbildung 9.2: Abweichungen der Skelettfläche vom Mittelwert für die verschobenen ROIs

Einfluß der Normierung der Grauwerte

Ein zweiter, möglicherweise bedeutenderer Störeinfluß ist die Normierung der Schwärzungswerte, also die Umrechnung der Schwärzung des Filmes in Aluminiumäquivalenzen. Bei der Vorverarbeitung der ROIs wurde (siehe Nittikowski [57], Martens [48]) ein Bandpaß sowie eine Normierung auf den Wertebereich 0-256 entsprechend -2mmAl bis +2mmAl vorgenommen. Durch diese Maßnahme sollten Einflüsse der überlagernden Kortikalisschicht verhindert und die Vergleichbarkeit der ROIs verbessert werden.

Um die Genauigkeit der Umrechnung in Aluminiumäquivalenzen und anschließend in Grauwerte zu beurteilen, wurde ausgenutzt, daß bei Bildern, die in der Klinik für Nephrologie in Kiel erstellt wurden, außer der in Kapitel 5.1 erwähnten Aluminiumtreppe auch ein Aluminiumkeil mit abgebildet wurde.

Das Röntgenbild dieses Keils wurde mit Hilfe der für die ROI-Auswahl bestimmten Vorverarbeitung in Aluminiumäquivalenzen umgewandelt und dann - ebenfalls wie bei der ROI Vorverarbeitung - in ein Graustufenbild mit 256 Graustufen umgerechnet. In Abbildung 9.4 ist die Verteilung der Grauwerte bei $\frac{1}{3}$, $\frac{1}{2}$ und $\frac{2}{3}$ der Keillänge für 12 ausgewertete Keile dargestellt.

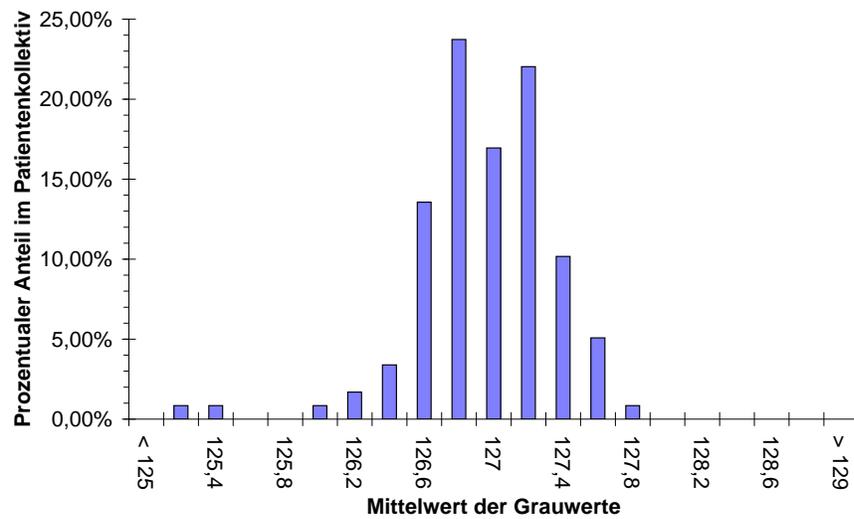


Abbildung 9.3: Histogramm der Verteilung der mittleren Grauwerte der ROIs aller untersuchten Probanden

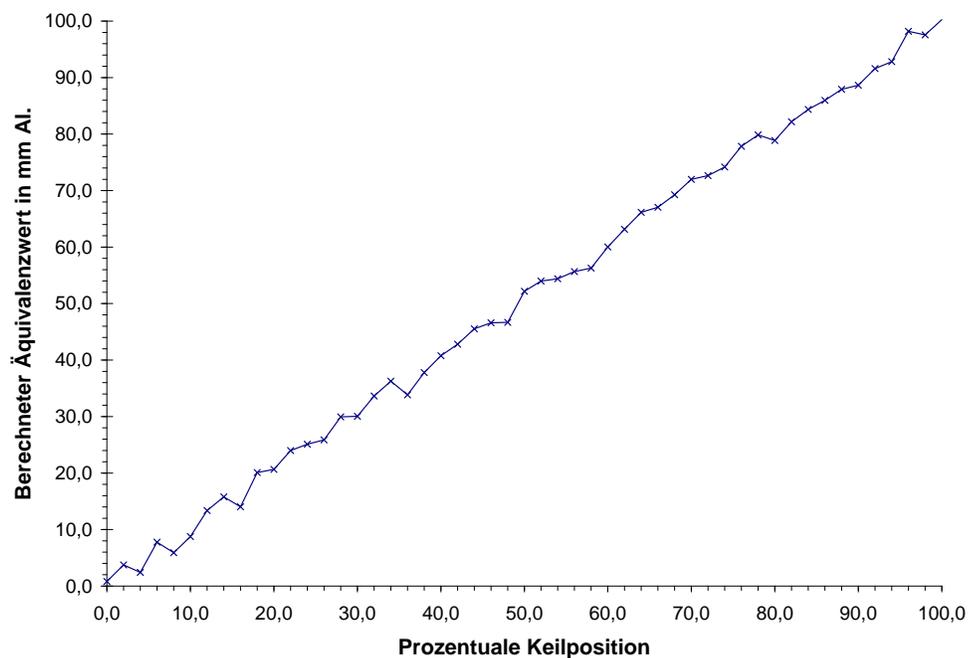


Abbildung 9.4: Aluminiumäquivalenzen (relativ zum Maximum) eines Graukeils über der relativen Länge des Keils aufgetragen

Position	$\frac{1}{3}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{2}{3}$
Minimum	69	124	191
Maximum	75	129	195
Mittelwert	71.77	126.77	193.23

Tab. 9.2: Minimal- und Maximalwert sowie Mittelwert der untersuchten Positionen der Aluminiumkeile

Die Schwankung mit ± 0.2 mm Al am "dicken" Ende des Keils ist relativ groß, allerdings muß berücksichtigt werden, daß diese Schwankung nicht nur durch die unterschiedliche Berechnung der Graustufen entsteht, sondern hier auch die Genauigkeit, den angegebenen Punkt auf dem Keil zu bestimmen, mit einfließt. Nimmt man aber diese Schwankung als Anhaltspunkt für die mögliche Variation der Grauwerte einer ROI, muß nun festgestellt werden, wie stark die Parameter darauf reagieren. Dazu wurden die Grauwerte für 20 ROIs um ± 3 Grauwerte "verschoben" und für diese ROIs jeweils wiederum die in 9.3 angegebenen Parameter berechnet.

Parameter	Varianz durch		Prozentuales Verhältnis
	Patienten	Grauwertänderung	
SS_{kon}	29.92	3.13	12.13
SS_{OOP}	39.16	4.68	11.94
Fl_{SKL}	23.86	1.97	8.26
gf33	12.98	0.94	7.22
Obj_{SKL}	28.82	1.84	6.37
LD_{27}	16.51	0.93	5.62
c_8	3.36	0.14	4.28
KON_v/h	18.52	0.70	3.79
STW	9.64	0.34	3.43
MAH	33.06	0.86	2.60
TA_{kon}	14.94	0.35	2.34
TB_{OOP}	14.95	0.31	2.05
TA_{OOP}	7.40	0.14	1.83
$fdim_u$	7.75	0.14	1.82
$fdim_o$	5.58	0.09	1.61
MDS_1	8.26	0.08	0.92

Tabelle 9.3: Durch Grauwertveränderung bedingte Varianzen

In der Tabelle ist zu erkennen, daß einige Parameter relativ stark von dem absoluten Grauwert der ROI abhängen; dies ist für die Parameter, die die "Strukturstärke" beschreiben, auch nicht weiter erstaunlich, da sie ja z.T. eben diesen Grauwert aufsummieren. Die restlichen Parameter weisen (fast) alle im Vergleich zur patientenbedingten

Streuung eine Änderung von $\leq 5\%$ auf, so daß die Fehleranfälligkeit der Parameter gegenüber durch Fehler verursachten Normierungsschwankungen als gering angesehen werden kann.

9.3 Statistische Aussagekraft der Parameter

Wie im Abschnitt 9.1 erläutert basieren die meisten der folgenden Methoden auf der Voraussetzung einer anähernden Normalverteilung. Für die statistische Aussagekraft wurden aus dem gesamte Kollektiv zwei der in Kapitel 5.2 beschrieben Gruppen untersucht: die Gruppe mit hoher und niedriger Knochenqualität. Für diese beiden Gruppen wird jeweils angenommen, daß die vorgefundene Verteilung der Werte eines Parameters annähernd normalverteilt ist - in Abbildung 9.5 ist für beide Gruppen ein Histogramm der Verteilung des Parameters MDS_1 angeführt.

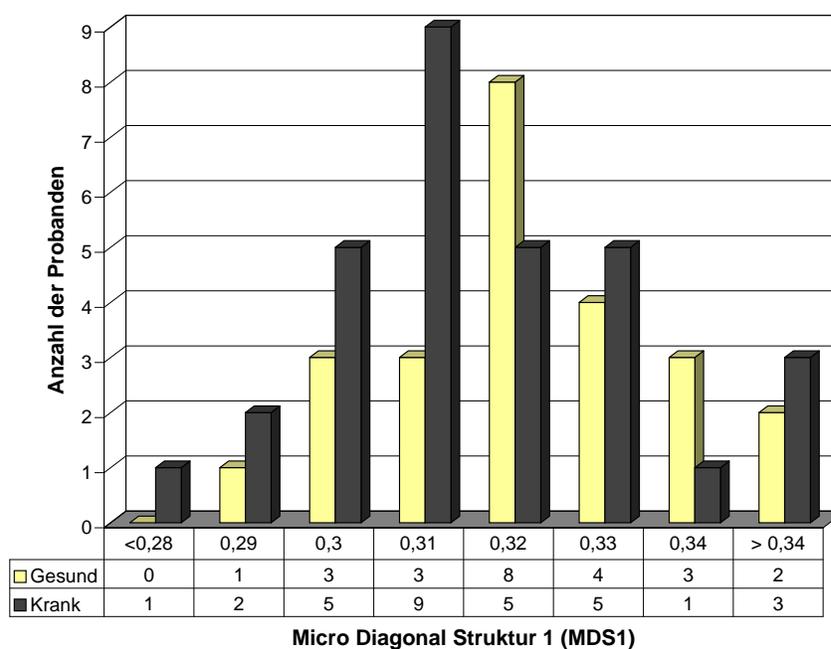


Abbildung 9.5: Histogramm des Parameters MDS_1 für die Gruppen hoher und geringerer Knochengüte

Da die Kollektivgrößen nicht besonders groß sind, ergibt eine Überprüfung mit dem im vorangehenden Abschnitt vorgestellten Chi-Quadrat-Test eine hohe Ungenauigkeit. Für die neu vorgestellten Parameter bewegen sich die Signifikanzniveaus für die vorliegenden Gruppen im Bereich zwischen 60% und 85%. Damit können mit hinreichender Genauigkeit die Ergebnisse der folgenden Untersuchungen als korrekte Trends angesehen werden.

Variation des Wertebereichs

Zunächst einmal soll geklärt werden, ob die gefundenen Parameter überhaupt eine statistische Relevanz besitzen, d.h. ob die Ergebnisse, die ein Parameter liefert, rein zufällig schwanken, oder ob die Diskriminanz zwischen den vorgegebenen Patientengruppen statistisch absicherbar ist.

Für den aus einer Stichprobe bestimmten Mittelwert \bar{x} kann mit Hilfe der zugehörigen Varianz s^2 ein Konfidenzintervall gefunden werden, in dem der tatsächliche Mittelwert μ der Grundgesamtheit mit einer gegebenen Wahrscheinlichkeit liegt:

$$\text{Konf}_p(\bar{x}) : \bar{x} - s \frac{c}{\sqrt{n}} \leq \mu \leq \bar{x} + s \frac{c}{\sqrt{n}}$$

Hierzu muß unter Benutzung der t-Verteilung und der Stichprobengröße der Faktor $\frac{c}{\sqrt{n}}$ bestimmt sowie die Varianz berechnet werden.

Für die neu definierten Parameter wurde diese Berechnung durchgeführt, und die Konfidenzintervalle für die Patientengruppen "gesund" und "krank" mit der Vorgabe einer 95%-igen Wahrscheinlichkeit berechnet. Die Ergebnisse wurden für die einzelnen Parameter in Abb.9.6 dargestellt und sollen einen Anhaltspunkt dafür liefern, ob die folgende Bestimmung von Mittelwerten und der Vergleich auf Gleichheit bzw. Unterschiedlichkeit dieser Mittelwerte grundsätzlich sinnvoll erscheint.

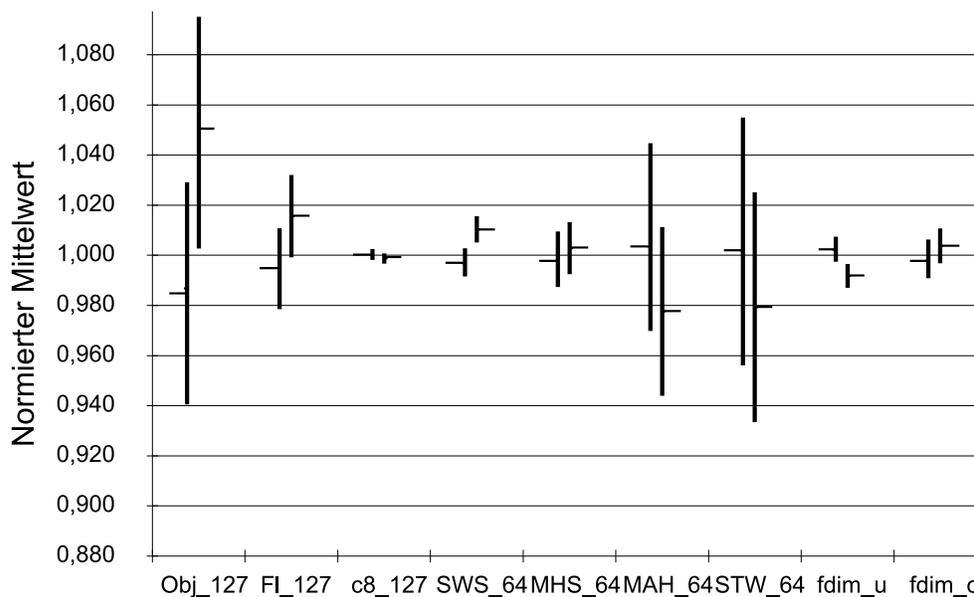


Abbildung 9.6: Konfidenzintervall (95%) des Mittelwertes der Gruppen "gesund" (linker Balken) und "krank" (rechter Balken) normiert auf den Mittelwert aller Probanden mit jeweiligem Gruppen-Mittelwert (horizontaler Stich)

Man sieht, daß bei einigen Parametern die Konfidenzintervalle für die Mittelwerte so-

gar disjunkt sind, bei anderen jedoch eine große Überlappung besteht. Insgesamt kann aber wohl festgehalten werden, daß die Ergebnisse eine weitere Untersuchung mit aufwendigeren Methoden der Statistik rechtfertigen.

Unterschiede der Parameter zwischen männlichen und weiblichen Probanden

Das vorliegende Patientenkollektiv besteht, wie in Kapitel 5.2 beschrieben, aus Daten von männlichen und weiblichen Probanden mit verschiedenen Gesundheitszuständen. In der Literatur gibt es verschiedene Untersuchungen über die geschlechtsspezifischen Zusammenhänge zwischen Alter, Geschlecht und Mineralgehalt des Knochens. Es stellt sich nun die Frage, ob andere Parameter ebenfalls eine geschlechtsspezifische Abhängigkeit aufweisen.

Um diese Geschlechtssensitivität zu überprüfen, wird mittels der einfaktoriellen Varianzanalyse die These getestet, ob die Verteilungen der männlichen und weiblichen Probanden übereinstimmen. In der Abbildung 9.7 sind die berechneten Prüfwerte und die kritischen F-Werte für 80, 90, 95 und 99 % eingezeichnet.

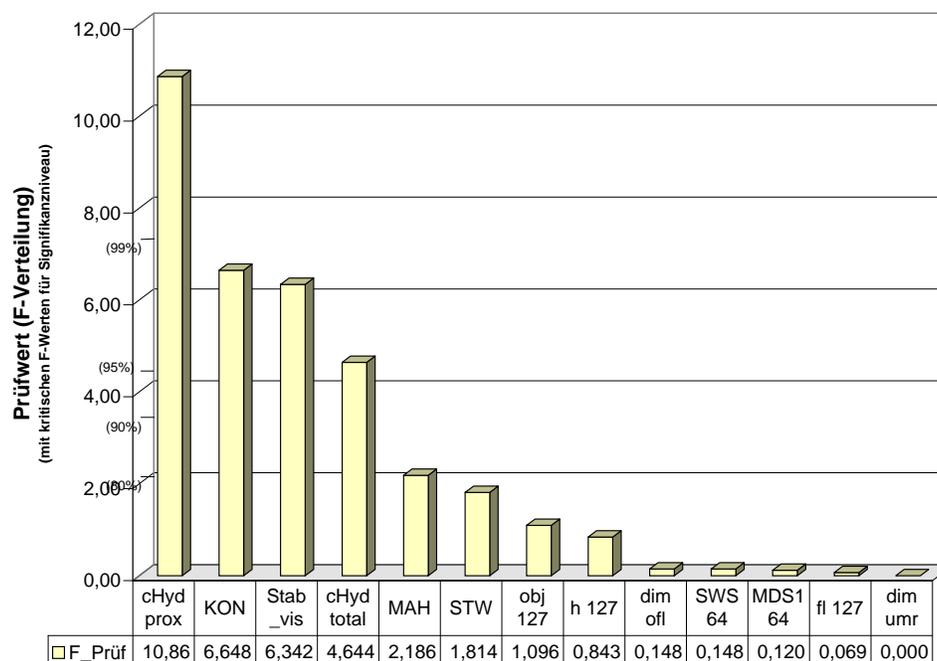


Abbildung 9.7: Berechnete Prüfwerte für die Parameter aus der einfaktoriellen Varianzanalyse zwischen allen männlichen und weiblichen Probanden und kritische F-Werte

Es ist deutlich zu erkennen, daß die Parameter, die die Stärke der Struktur beschreiben (SS_{kon} , $c_{HA\ prox}$, $c_{HA\ total}$) wesentlich sensitiver gegenüber dem Geschlecht

sind, als die Parameter, die die reine Struktur beschreiben ($F1_{SKL}$, MDS_1 , $fdim_u$, $fdim_o$). Statistisch absicherbar ist die Verschiedenheit der Verteilungen mit einem hinreichend hohem Signifikanzniveau nur für die Strukturstärkeparameter, während für einige texturbeschreibende Parameter sogar die Gleichheit ausreichend abgesichert werden kann. Diese Tatsache unterstreicht, daß diejenigen Parameter, die versuchen, unabhängig vom Mineralgehalt die Ausprägung der Knochenstruktur zu beschreiben, Informationen über den Knochenzustand liefern können, die nicht durch die Messung des Knochenmineralgehalts erfasst werden.

Ähnlichkeit der Parameter

In Kapitel 7 wurden wichtige bereits in vorangegangenen Arbeiten entwickelte Parameter beschrieben und in Kapitel 8 dann neue Parameter definiert. Einige dieser Parameter sollten sich schon aufgrund der Definition bzw. des Ansatzes ähneln, während bei den nicht direkt anschaulich interpretierbaren Parametern eventuell implizite Ähnlichkeiten vorhanden sind.

Mit Hilfe der multidimensionalen Skalierung soll versucht werden zu klären, ob mit den neu definierten Parametern überhaupt neue Aspekte der Knochenstruktur bewertet werden, oder ob lediglich (eventuell sogar kompliziertere) Verfahren gefunden wurden, um die gleichen Merkmale quantitativ zu erfassen. Die MDS hat gegenüber der kreuzweisen Berechnung der Korrelationen der Parameter den Vorteil, daß keine lineare Abhängigkeit der Werte vorliegen muß, um eine Ähnlichkeit zu detektieren.

Unterwirft man die in Kapitel 7 vorgestellten Parameter einer MDS, so ergibt sich durch die multidimensionale Skalierung die in Abb.9.8 gezeigte Verteilung:

Es ist zu erkennen, daß die Parameter der einzelnen verschiedenen Ansätze sich nach den unterschiedlichen anschaulichen Merkmalen in der zweidimensionalen Projektion anordnen. Interessant ist hierbei, daß die BMME-Werte, die den Mineralgehalt des Knochens an den Stellen 25% ($BMME_{1_{25}}$) und 50% der ($BMME_{1_{50}}$) Knochenlänge widerspiegeln, sich von den aus der ROI gewonnenen Werten wie s_{143} ("Mächtigkeit") und KON ("Kontrast") abheben. Ein Grund hierfür ist sicherlich der abweichend in der Kortikalis und Spongiosa ablaufende Krankheitsprozess, der z.T. dazu führt, daß sich die Mineralisierung von Spongiosa und Kortikalis nicht gleich entwickelt und unterschiedliche Ergebnisse wie in Kapitel 7.4 dargestellt bedingt.

Um zu untersuchen, ob die in Kapitel 8 neu definierten Parameter andere Merkmale erfassen, das heißt sich von den bisherigen (anschaulichen)Parametergruppen unterscheiden, wurde jeweils ein Parameter der in Abb.9.8 dargestellten Gruppen zusammen mit neu gewonnenen Parametern einer MDS unterzogen.

Die Unterscheidung in mehrere strikt getrennte Gruppen ist hier nicht mehr so offensichtlich wie bei der MDS der anschaulichen Parameter, jedoch fällt auf, daß die

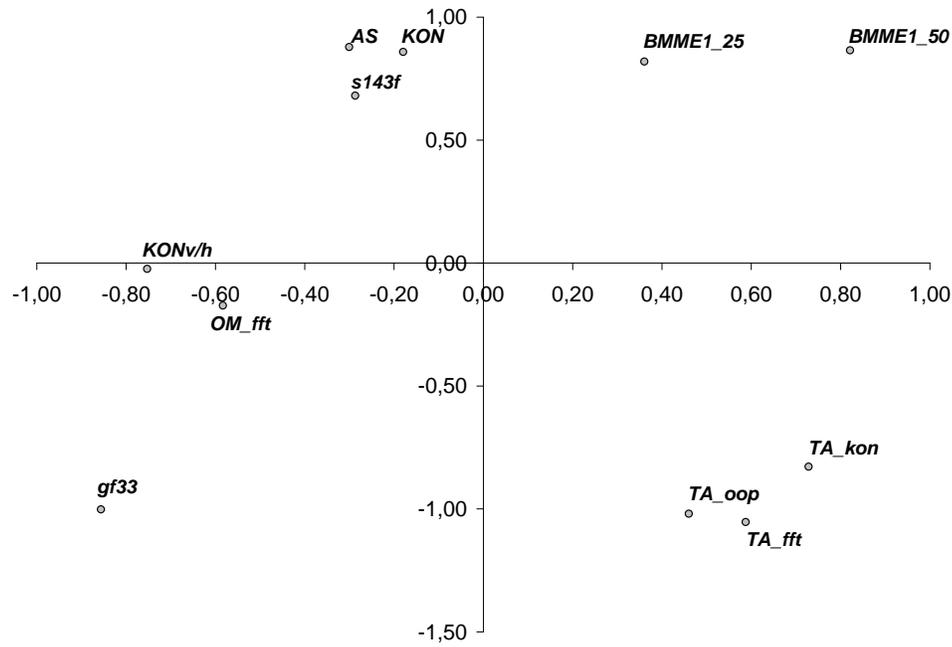


Abbildung 9.8: Multidimensionale Skalierung der in vorhergehenden Arbeiten bestimmten Parameter

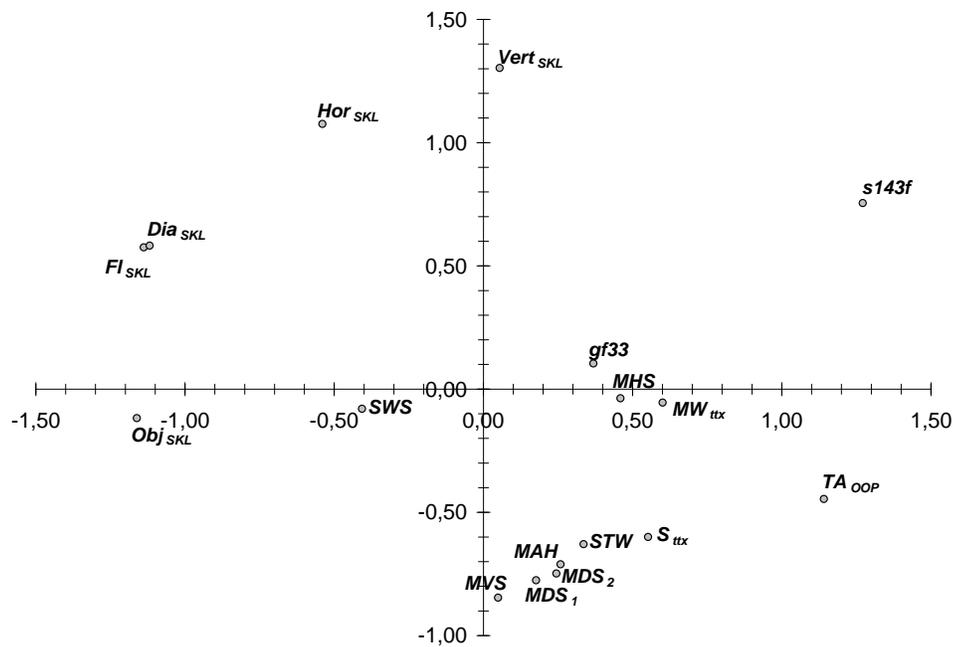


Abbildung 9.9: Multidimensionale Skalierung vorangegangener Parameter mit neu definierten Paramtern.

Parameter hier nach der Methode ihrer Extraktion angeordnet sind (links oben: Skelettparameter, mitte unten: Parameter aus dem Texturspektrum). Dies ist auf den ersten Blick erstaunlich, da erwartet wurde, daß - wie auch in Abb.9.8 - die Parameter eines Ansatzes durchaus verschiedene Merkmale der Knochenstruktur beschreiben und deshalb eher einander unähnlich sind.

Bei genauerer Betrachtung zeigen sich jedoch Gemeinsamkeiten der benachbart angeordnet liegenden Parameter: die eng beieinander liegenden Parameter des Texturspektrums (MDS, STW, MVS, usw.) beschreiben alle die Mikrotextur des Bildes, während das "etwas abseits liegende" SWS (Schwarz-Weiß-Symmetrie) eine globale Bildeigenschaft beschreibt. Zu erklären ist auch die Ähnlichkeit der Mikrotexturparameter mit dem Parameter gf33 aus dem Ortsbereich, da gf33 aus einem (lokalen) Gradientenbild berechnet wird, und die Stärke eines lokalen Gradienten mit der Mikrotextur eng zusammenhängt. Die Skelettparameter befinden sich einem eigenen Bereich, und auch dies ist erklärbar, da die Skelettierung eine Transformation vornimmt, die wenig Ähnlichkeit mit den anderen Merkmalen besitzt.

Daß die Ähnlichkeit von Parametern aus verschiedenen Ansätzen in dieser MDS nicht zur Geltung gelangt, liegt vermutlich daran, daß eine Reduzierung auf nur zwei Dimensionen einfach zu viel "verlangt", da mehr ähnliche und eventuell auch kreuzweise ähnliche Parameter vorliegen und dies mehr Information beinhaltet, als in einer derartige zweidimensionalen Projektion dargestellt werden kann.

Aus diesem Grunde wurden in den folgenden drei Abbildungen die anschaulichen Strukturparameter mit nur einer neuen Parametergruppe per MDS verglichen - dafür wurden die entsprechenden Parameter aus dem Ortsraumansatz s143f (Strukturstärke), gf33 (Orientierung der Struktur) und TA_{OPP} (Trabekelabstand) gewählt und jeweils mit den Parametern eines neuen Ansatzes verglichen.

Deutlich zu erkennen ist in Abb.9.10 die Ähnlichkeit von MDS1 und MDS2, sowie MAH und STW. Es wird aber ebenso deutlich, daß bei dieser Parameterauswahl kaum eine Ähnlichkeit zwischen den Texturparametern und dem Mineralgehalt zu bestehen scheint. Lediglich die Mikrohorizontal- und Mikrovertikalstruktur sind eventuell als ein der Trabekelorientierung verwandtes Maß anzusehen.

Die Parameter, die die Skelettierung der ROI liefert, scheinen einige Ähnlichkeiten mit vorhandenen Parametern aufzuweisen, so sind beispielsweise die vertikalen, horizontalen und diagonalen Maßzahlen des Skeletts der Orientierung gf33 benachbart. Die Skelettfläche und -objektanzahl scheinen mit keinem der anschaulichen Parameter verwandt zu sein.

Bei der multidimensionalen Skalierung mit den Parametern der fraktalen Dimension (Abb.9.12) ist zu erkennen, daß die fraktale Dimension des Trabekelumrisses und die der Grauwertoberfläche sich ähnlich sind, sich aber von den Größen Strukturstärke, Orientierung und Trabekelabstand deutlich absetzen.

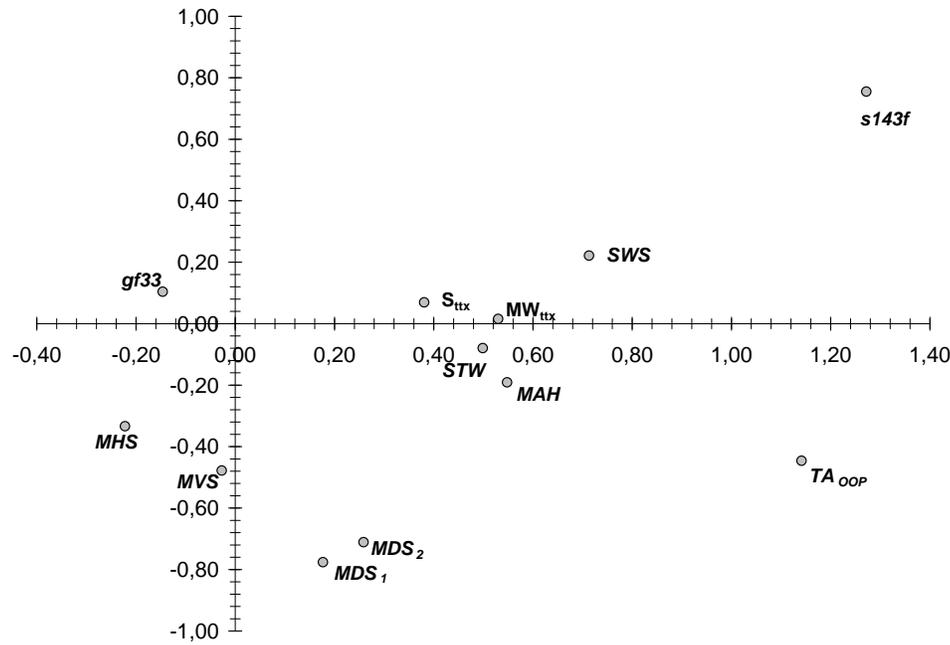


Abbildung 9.10: Multidimensionale Skalierung vorangegangener, anschaulicher Parameter mit neuen Parametern des Texturspektrums

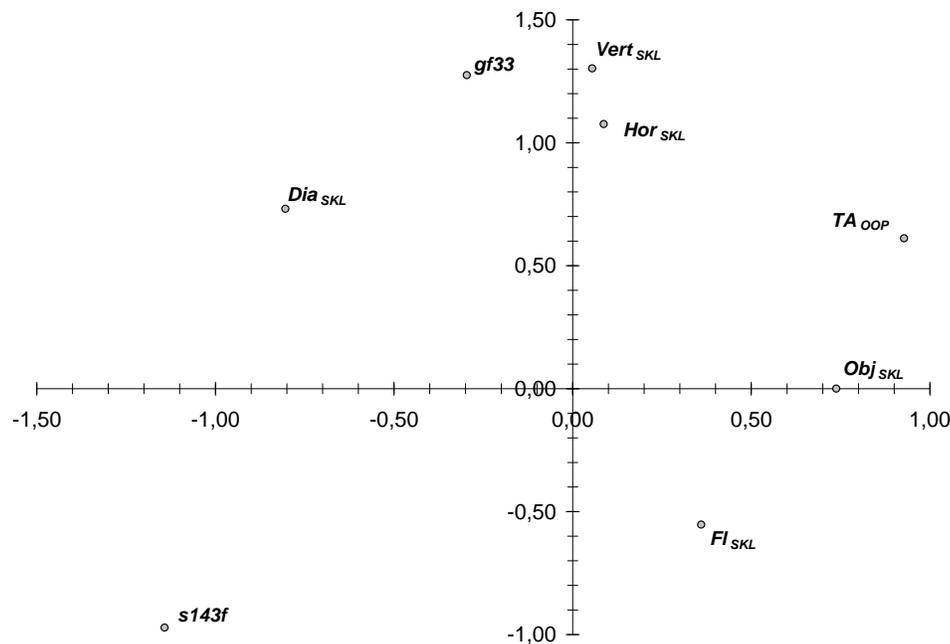


Abbildung 9.11: Multidimensionale Skalierung vorangegangener, anschaulicher Parameter mit neuen Parametern der Skelettierung

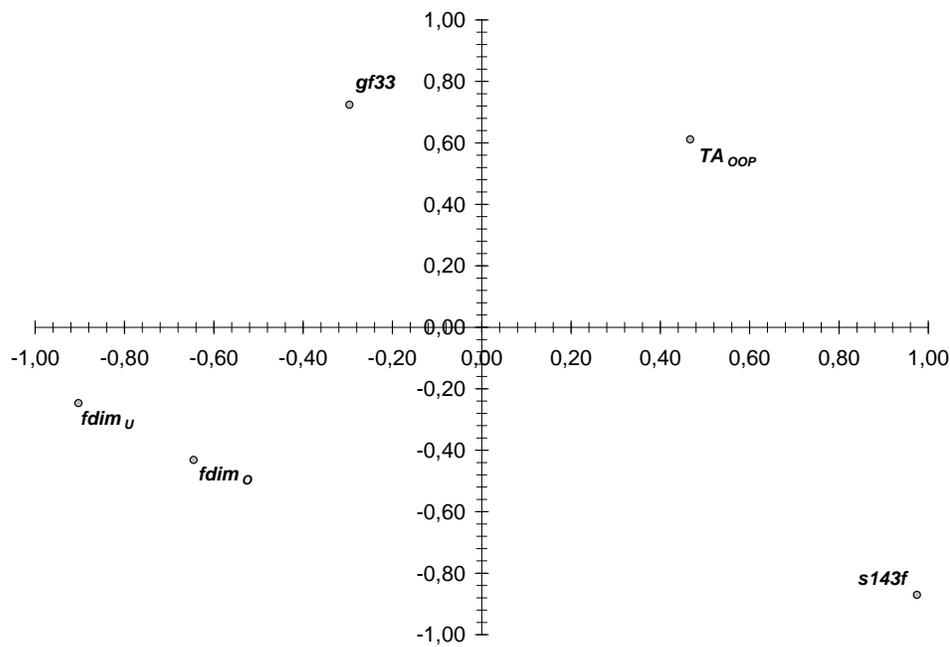


Abbildung 9.12: Multidimensionale Skalierung vorangegangener, anschaulicher Parameter mit neuen Parametern der Skelettierung

Die Untersuchungen mit Hilfe der multidimensionalen Skalierung lassen erkennen, daß die in dieser Arbeit neu definierten und berechneten Parameter als neue Maßzahlen für die Knochenstruktur ihre Berechtigung haben. Abschließend muß aber festgehalten werden, daß die "Andersartigkeit" eines Parameters natürlich nicht mit dessen Eignung zur Beurteilung des Krankheitsgrades eines Knochens einhergehen muß - dies wird Gegenstand des Kapitels 10 sein.

Darüberhinaus hat auch die multidimensionale Skalierung ihre Grenzen, die bei der Skalierung alter und neuer Parameter auftraten. So ist bei einer MDS beispielsweise nur schwierig (bzw. gar nicht) zu erkennen, ob ein Parameter aus zwei völlig unabhängigen anderen (ebenfalls in der MDS enthaltenen) Parametern gebildet wird. Ebenfalls nicht unproblematisch ist die Tatsache, daß die Detektierung von Ähnlichkeiten auch stark von den zum Vergleich ausgewählten Parametern abhängt und bei ungünstiger Wahl Ähnlichkeiten z.T. nicht erkannt werden können.

10 Medizinisch-physikalische Gesamtinterpretation

In den vorangegangenen Kapiteln der Arbeit wurden verschiedene Verfahren und Parameter vorgestellt, die den Mineralgehalt und die Struktur eines Knochens beurteilen sollen, und es wurde ebenfalls überprüft, inwieweit die gefundenen Parameter absicherbar waren. In diesem Kapitel soll nun untersucht werden, in welchem Maße das Ziel der Untersuchungen erreicht werden kann, nämlich dem behandelnden Mediziner ein Hilfsmittel zur Diagnoseverbesserung zur Seite stellen zu können. Wie schon im allgemeinen Teil dieser Arbeit erwähnt, ist und bleibt der Knochenmineralgehalt der wichtigste Parameter zur Diagnosestellung für den Arzt. Dies schließt aber nicht aus, daß durch geschickte Kombination des Mineralgehaltes mit anderen (Struktur-)Merkmalen des Knochens eine differenziertere Diagnose möglich werden kann.

10.1 Diagnoseverbesserung durch Strukturparameter

In diesem Abschnitt soll nun speziell untersucht werden, welchen Beitrag Strukturparameter zusätzlich zum Knochenmineralgehalt bei der Diagnosefindung leisten können. Dabei ist zum einen an eine Verbesserung im Sinne von sicherer Unterscheidung zwischen gesundem und pathologisch verändertem Knochen zu denken, aber auch an eine differenziertere Diagnose der Art der pathologischen Veränderung (Kapitel 2.4) des Knochens. Als prinzipieller Ansatz für die Verbesserung der Diskriminanz wird zunächst (wie in Kapitel 5.2 dargelegt) eine Klassifikation der Patientenbilder in "Gesund" und "Krank" sowie einen dazwischenliegenden "Übergangsbereich" eingeteilt. Anhand von Grenzfällen wird nun exemplarisch überprüft, ob und wie mit Hilfe der Strukturparametern eine bessere Klassifikation durch Kombination mit dem Mineralgehalt erzielt werden kann.

Verbesserung des Trennvermögens

Zunächst stellt sich die Frage, ob die gefundenen Parameter tatsächlich krankheitssensitiv sind, d.h., ob statistisch nachgewiesen werden kann, daß sich die beiden Gruppen "Gesund" und "Krank" signifikant unterscheiden. Hierfür wurde mit beiden Probandengruppen eine einfaktorielles Varianzanalyse (siehe Kap.9.1) für die Strukturparameter durchgeführt und aus den erhaltenen F-Werten mit Hilfe der kritischen F-Werte aus der zugehörigen Verteilung die Wahrscheinlichkeit bestimmt, mit der sich die Mittelwerte für die Gruppen "Gesund" und "Krank" unterscheiden; die Wahrscheinlichkeiten wurden jeweils 5% genau aus der tabellierten F-Verteilung entnommen.

Die Wahrscheinlichkeiten (und die F-Werte) sind, wie in Tabelle 10.1 sehr unterschiedlich für die einzelnen Strukturparameter und variieren von 35% bis 99%. Auch in diesen Werten spiegelt sich wieder, daß der Mineralgehalt und die "mineralgehaltähnlichen"

Parameter wie SS_{kon} und SS_{OOP} die auffällig besten Größen sind, um mit einem einzigen Parameter zwischen gesundem und pathologisch verändertem Knochen zu differenzieren. Die anderen Merkmale sind demnach alleine nicht gut oder gar nicht in der Lage die "gesunde" Gruppe sicher von den "kranken" Patienten zu trennen, jedoch soll im folgenden untersucht werden, ob diese Parameter eine Zusatzinformation, die nicht in den Mineralgehaltsparemtern enthalten ist, bieten und so einen Beitrag leisten können, eine bessere Diskriminanz zu erzielen. Daher wird zunächst versucht, durch lineare Kombination mit dem Mineralgehalt die statistische Güte zu verbessern.

	$c_{\text{HA total}}$	SWS	fdim_u	SS_{kon}	MDS_1	SS_{OOP}	Obj_{SKL}	s_{ttx}
$F_{\text{Prüf}}$	6.634	3.443	3.405	2.960	2.260	1.663	1.274	1.158
[%]	99	90	90	85	80	80	75	70

	Fl_{SKL}	STW	c_8	fdim_o	TA_{kon}	mw_{ttx}	MAH	TA_{OOP}
$F_{\text{Prüf}}$	1.123	0.917	0.551	0.507	0.377	0.341	0.260	0.210
[%]	70	65	50	50	40	40	35	35

Tab. 10.1: Einfaktorielle Varianzanalyse einiger Strukturparameter mit auf 5% genauer Wahrscheinlichkeit für die Verschiedenheit der Mittelwerte der Gruppen "Gesund" und "Krank".

Statistische Güte der Parameter

Zu der Beurteilung der statistischen Güte wurden wieder die in Kapitel 5.2 beschriebenen Gruppen "gesund" und "krank" herangezogen. Mit diesen Gruppen wurde für die verschiedenen Parameter die oben definierte statistische Güte berechnet. Für eine Auswahl an neu bestimmten Parametern ist diese Trenngüte in der Abbildung 10.1 dargestellt. Im Vergleich zu der Trenneigenschaft des Mineralgehaltes erscheinen die Werte der Strukturparameter sehr gering und das Ergebnis sehr ernüchternd.

Auch die Graphik 10.1 dokumentiert deutlich, daß bei Knochenerkrankungen der Mineralgehalt der absolut dominierende Parameter ist. Wie jedoch schon in den einführenden Kapiteln erwähnt, ist die natürliche Schwankung des Mineralgehalts und der damit verbundenen Struktur sehr groß, so können stark mineralisierte Knochen eine vergleichsweise schwache Struktur besitzen und damit ebenso gut ihre Funktion erfüllen wie schwächer mineralisierte Knochen mit einer sehr gut ausgeprägten Struktur. Daher muß es Ziel der Strukturuntersuchung sein, zusätzliche nicht im Mineralgehalt enthaltene Informationen hinzuzugewinnen, und nicht die Mineralgehaltsparemtern in ihrer Klassifikationseigenschaft in Frage zu stellen.

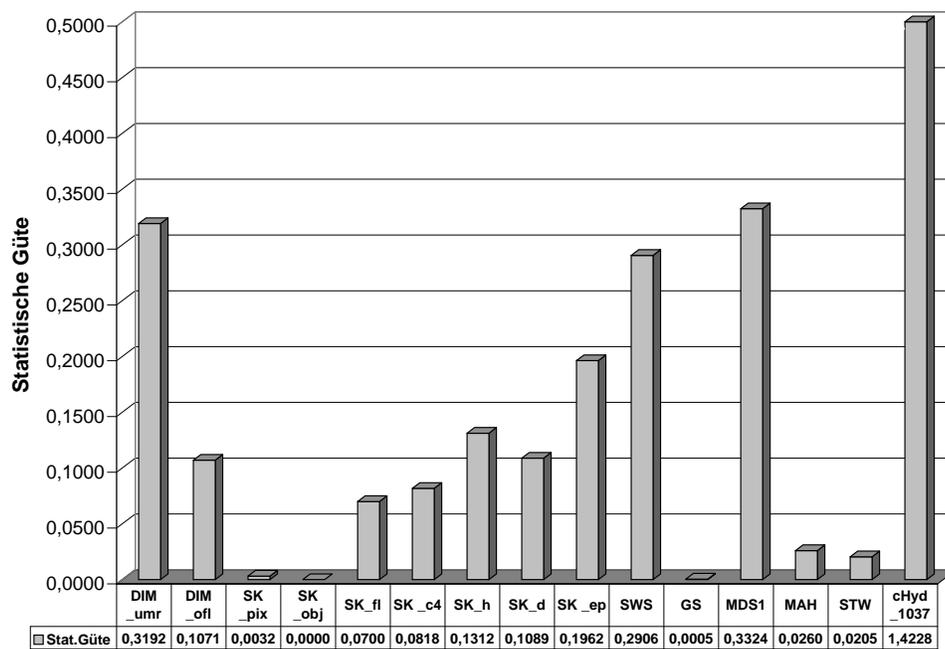


Abbildung 10.1: Statistische Güten einiger ausgewählter neu definierter Parameter mit der Trenngüte für den Mineralgehalt als Vergleich

Beispielhaft und nur anhand dreier Parameter wird die Verbesserung der Trenngüte durch Kombination von Parametern dargestellt. Der einfachste Ansatz, eine Verbesserung vorzunehmen ist, eine Linearkombination der am besten trennenden Parameter vorzunehmen - P_1 , P_2 , P_3 . Um die Linearkombination zu vereinfachen, werden die Parameter zunächst per z-Transformation normiert. Um die "ideale" Linearkombination dieser Parameter zu bestimmen, muß von einem linear kombinierten Parameter $P_{123} = P_1 + aP_2 + bP_3$ die Trenngüte bezüglich der definierten Gruppen über die Parameter a und b maximiert werden.

Die Kombination von drei Parametern bringt – wie in Abb.10.2 zu sehen – schon eine Verbesserung, aber eigentlich müßte eine Linearkombination aller Parameter optimiert werden. Dies ist jedoch mit den vorliegenden Personengruppen schwierig, da relativ viele Parameter (mehr als 15) berücksichtigt und anhand des vorgegebenen relativ kleinen Kollektivs (bei der Einteilung wie in Kap. 5.2 ungefähr 30) optimiert werden müßten. Daher scheint diese Möglichkeit erst dann praktikabel zu werden, wenn größere Feldstudien vorliegen, wobei dann auch moderne Verfahren wie beispielsweise neuronale Netze, die z.T. bereits in der Arbeitsgruppe - allerdings mit anderen Meßobjekten - bei Jacobsen [31] untersucht worden sind, anwendbar sein werden.

Die drei Parameter, für die in der Abbildung 10.2 die statistische Güte der Linearkombination optimiert wurde, sind hier ausgewählt worden, weil in Kapitel 10.2 anhand

einiger Beispiele der Ansatz aufgezeigt wird, daß sie zusätzliche Beiträge zur Klassifizierung "Gesund" / "Krank" bieten. Es ist zu erkennen, daß bei der Linearkombination der z-transformierten Parameter die Kombination $P = c_{\text{HA total}} - 0.22 \text{ fdim}_u + 0.38 \text{ gf33}$ die Trenngüte maximiert (von 1.42 bei $a=b=0$ auf 1.63) wird.

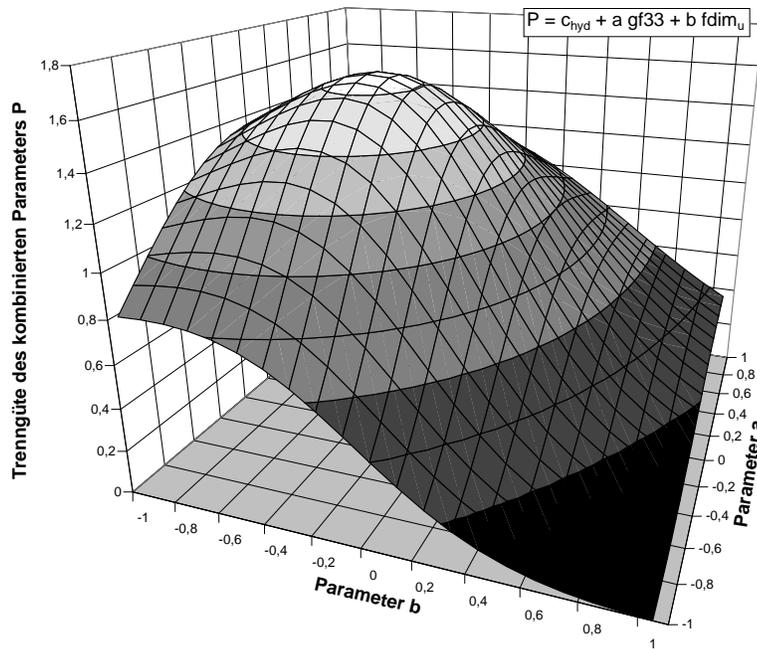


Abbildung 10.2: Statistische Güte der Kombination zweier Strukturparameter (gf33 und fdim_u) mit dem Mineralgehalt (die Parameter wurden jeweils z-Transformiert). Das Maximum liegt bei $a = +0.38$ / $b = -0.22$.

10.2 Zusatzinformation durch Strukturparameter

Struktur und Mineralgehalt als Ergänzung

In der Abbildung 10.3 ist der Mineralgehalt des proximalen Knochenendes gegen die visuelle Befundung der Stabilität desselben Knochens aufgetragen. Im großen und ganzen ist eine gute Korrelation zwischen dem optisch beurteilten Stabilitätszustand des Knochens und dem Knochenmineralgehalt zu beobachten, und dies ist auch in Übereinstimmung mit der zentralen Rolle des Mineralgehalts für die Stabilität des Knochens zu sehen. Da jedoch auch die Struktur einen Beitrag zur Stabilität leistet, sollen nun einige Fälle untersucht werden, in denen sich der Zustand der Struktur und der gemessene Mineralgehalt (stark) unterscheiden. In der Abbildung sind vier Meßwerte hervorgehoben, die aus der guten Korrelation "herausfallen" und deren zugehörige ROIs daher genauer betrachtet werden.

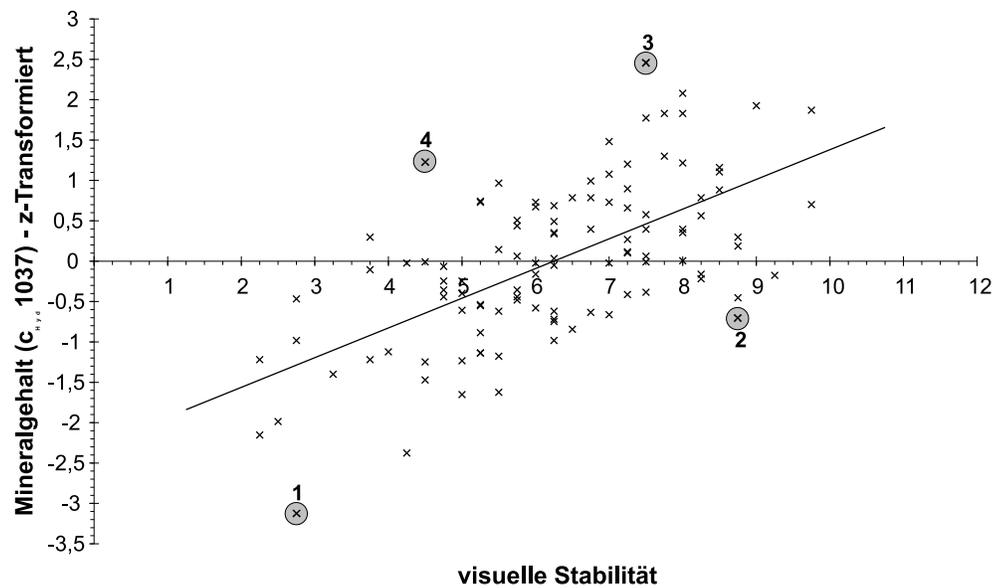
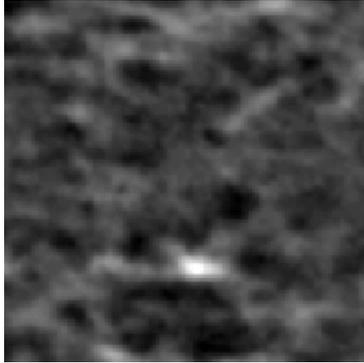


Abbildung 10.3: Mineralgehalt über der aus der visuellen Begutachtung bestimmten Stabilität aufgetragen mit besonders hervorgehobenen auffallenden abweichenden Beurteilungen

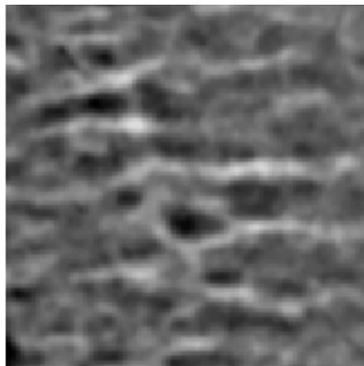
Anhand der Bilder der vier betrachteten ROIs sind die folgenden Besonderheiten zu erkennen :

ROI (1) :



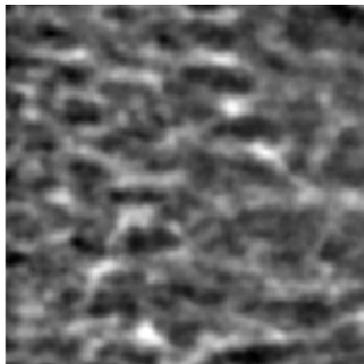
Es ist eine relativ verwaschene Struktur (mit Ausnahme einer besonders stark mineralisierten Stelle) zu erkennen. Insgesamt ist die ROI schlecht mineralisiert, die Unterschiede zwischen Trabekel und intertrabekulärem Zwischenraum sind nur schwach erkennbar. Die Struktur selbst ist aber von der Form her noch gut ausgebildet in Richtung und Stärke. Trotz niedriger Mineralisierung gewährleistet diese relativ gute Struktur offenbar noch ein gewisses Maß an Stabilität.

ROI (2) :



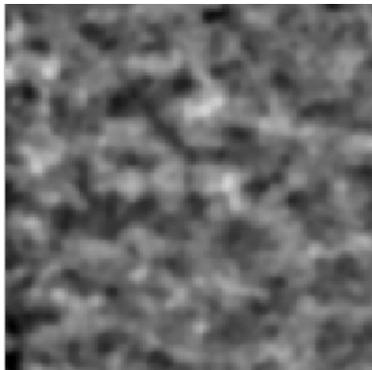
In dieser ROI ist eine relativ gleichmäßige, gut ausgerichtete Struktur zu erkennen. Der Mineralisierungsgrad ist höher als bei ROI (1), aber noch nicht besonders hoch. Die gut zu erkennenden gleichmäßig angeordneten Trabekel lassen auf einen starken Beitrag der Struktur zur Gesamtstabilität des Knochens schließen.

ROI (3) :



Dieses Beispiel eines Knochens besitzt einen sehr hohen Mineralisierungsgrad. Die Trabekel heben sich kräftig gegenüber dem intertrabekulären Zwischenraum ab. Die Trabekel sind jedoch dünn und wenig ausgerichtet, so daß trotz eines hohen Mineralgehalts nicht von optimaler Knochenstabilität gesprochen werden kann. Hinzu kommt – was in der Abbildung der ROI nicht zu erkennen ist – ein beachtlich hoher Mineralgehalt der Corticalis, so daß die Einteilung nach dem Mineralgehalt deutlich besser ausfällt, als die Beurteilung nach dem optischen Eindruck.

ROI (4) :



In dieser ROI ist nahezu keine Ausrichtung der Trabekel erkennbar. Vielmehr scheint die Struktur fast gleichmäßig zu sein; dadurch wird zwar integral ein relativ guter Mineralgehalt erzielt, aber die Stabilität des Knochens bei der optischen Beurteilung als stark vermindert eingeschätzt.

Es stellt sich nun die Frage, inwieweit diese im Gegensatz zum Mineralgehalt stehenden Effekte sich auch in den Strukturparametern niederschlagen, also ob sich die Tendenzen auch quantitativ aus der ROI bestimmen lassen. In der folgenden Tabelle 10.2 ist für einige Parameter die Tendenz angegeben, um die Eigenschaften der bewerteten ROIs zu verdeutlichen:

ROI	$c_{HA\ prox}$	$BMME_1\ 25$	suf	gf33	MAH	MDS_1	$fdim_u$	Fl_{SKL}	Dia_{SKL}
(1)	--	--	0	0	0	+	-	0	0
(2)	+	0	+	+	0	0	--	--	-
(3)	++	++	0	0	+	+	+	-	--
(4)	0	0	-	--	--	-	++	0	0

Tab. 10.2: Tendenzen der bestimmten Parameter für die ROIs (1),(2),(3),(4) mit :
 ++ oberster Wertebereich, + deutlich oberhalb des Mittelwerts,
 0 in der Nähe des Mittelwertes,
 - deutlich unterhalb des Mittelwerts, -- unterster Wertebereich)

Der Mineralgehalt bzw. die Strukturstärke verhalten sich wie aus der Abb.10.3 zu erwarten gewesen ist. Die Strukturparameter jedoch sind schwieriger einzuschätzen - Orientierung (gf33) und fraktale Dimension ($fdim_u$) zeigen die bessere Struktur (größere Orientierung, kleinere fraktale Dimension) bei den ROIs (1) und (2). Bei den anderen Strukturparameter sind solche offensichtlichen Zusammenhänge nicht zu beobachten. Wie schon im Kapitel 10.1 angeführt, ist eine Optimierung der Linearkombination aller Strukturparameter mit den Mineralgehaltsparametern nur schwierig und mit großen Ungenauigkeiten im vorliegenden Kollektiv durchzuführen. Jedoch konnte (Abb. 10.1) gezeigt werden, daß schon aus einer einfachen Überprüfung der Mineralgehaltsparameter eine quantitative Verbesserung der Trenneigenschaft herbeigeführt werden konnte.

Berechnung einer Gesamtstabilität

In Kapitel 5.2 wurde eine visuelle Befundung des Röntgenbildes des Knochens vorgenommen und aus der Kombination der Einschätzung einzelner Partien des Knochens eine Gesamtstabilität berechnet. Die Einzeleindrücke, die in dem von Preißner [63] beschriebenen Erfassungsbogen festgehalten wurden, lassen sich durch die quantitativen Knochenstrukturparameter nachbilden. Die Kombination von Mineralgehaltsparemeter, Strukturstärke der ROI und Ausrichtung der ROI spiegelt dann die Eindrücke wieder, die der Betrachter bei der optischen Einstufung erhält:

$$\text{stab} = \text{Mineralgehalt} + \frac{\text{Strukturstärke} + \text{Strukturausrichtung}}{2} .$$

Für die einzelnen Strukturmaße können Parameter aus den unterschiedlichen Ansätzen (Kap. 7 und 8) benutzt werden. Es bieten sich hierbei die Ortsraumparameter (SS_{OOP} , gf33 mit BMME_1 25zusammen) an oder die Parameter der Statistik (SS_{kon} , KON_v/h mit $c_{\text{HA}_{\text{prox}}}$). Darüberhinaus sind natürlich noch weitere Kombinationsmöglichkeiten (z.B. FFT-Parameter) denkbar. Um die Addition der Strukturstärke und des Mineralgehalts so einfach wie dargestellt vornehmen zu können, müssen die Parameter in einen vergleichbaren Wertebereich überführt werden, was hier mit Hilfe der Z-Transformation geschieht.

Zur Überprüfung der Qualität der Nachbildung der optischen Begutachtung durch die quantitativen Knochenstrukturparameter sind in Abbildung 10.4 und 10.5 die berechneten Stabilitäten gegenüber der visuellen aufgetragen.

Die optisch und rechnerisch bestimmten Stabilitäten zeigen eine gute Übereinstimmung miteinander, womit also festgehalten werden kann, daß die so definierte Gesamtstabilität tauglich ist, den ersten visuell erhobenen Röntgenbefund des Knochens durch den behandelnden Arzt zu modellieren. Die mit Hilfe der Ortsraumparameter bestimmte Stabilität zeigt eine leicht höhere Korrelation, die aber so gering ist, daß sie auch durch die spezielle Ausprägung des zu Grunde liegenden Kollektivs begründet sein kann.

Erkennung von Krankheitsbildern

In dem vorangehenden Kapitel wurde die Verbesserung der Unterscheidungsfähigkeit der Gruppen "gesund" / "krank" des Mineralgehalts mit Hilfe der strukturbeschreibenden Parameter diskutiert. Dies war möglich, da sich letztendlich fast alle länger andauernden Osteopathien in einem Knochenmassendefekt manifestieren, der im fortgeschrittenen Stadium sowohl Struktur als auch den Mineralgehalt in Mitleidenschaft zieht. Für die medizinische Diagnose wäre es aber auch durchaus wünschenswert, feststellen zu können, welche der möglichen in Kapitel 6.1 angeführten renalen Osteopathien sich ausgebildet hat. So reicht sicherlich nicht mehr die Angabe eines Gesamtstabilitätsindizes aus, um in diesem Sinne differenzieren zu können, sondern dabei muß

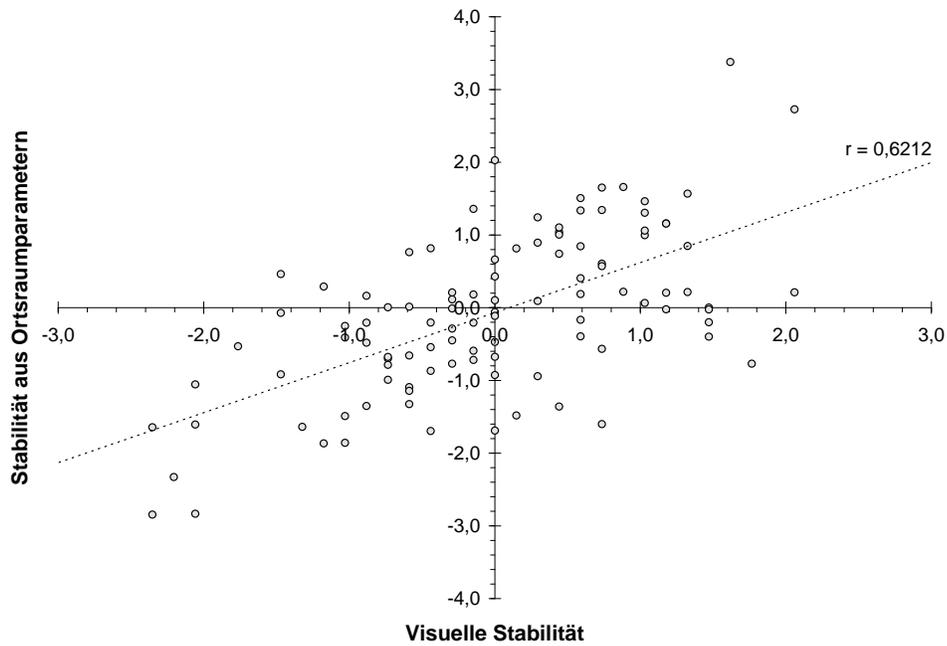


Abbildung 10.4: Aus Ortsraumparametern SS_{OOP} , $gf33$ mit $BMME_1$ 25 errechnete Stabilität über der visuellen bestimmten Stabilität

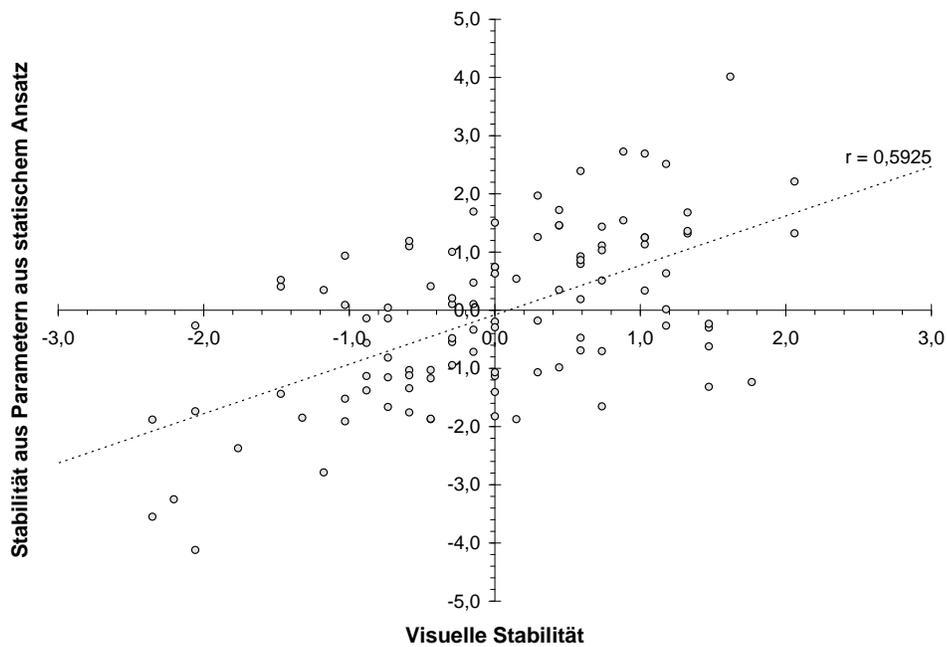


Abbildung 10.5: Aus Statistischen Parametern SS_{kon} , $KONv/h$ mit $c_{HA\ prox}$ errechnete Stabilität über der visuellen bestimmten Stabilität

die verschiedenartigen Veränderungen der einzelnen Strukturmerkmale berücksichtigt werden.

Alle Erscheinungsformen der renalen Osteopathie zeigen, abgesehen von einigen wenigen, ebenfalls in der Literatur erwähnten, lokal auftretenden Sklerosierungen von Trabekeln, eine Abnahme der gesamten Knochenstabilität, also des Mineralgehalts und der Struktureigenschaften; die Erscheinungsformen der renalen Osteopathie scheinen sich aber gerade in einer Veränderung der Komponente Mineral bzw. Struktur wiederzuspiegeln. Dazu soll im folgenden einerseits die Stabilität des Knochens - also die Gesamtkombination aus Struktur und Mineralgehalt - und eine nur die Struktur beschreibende Komponente in Relation zueinander betrachtet werden. Als Stabilitätsparameter wird im folgenden (siehe Kap.10.2) die Kombination der entsprechenden Ortsraumparameter (SS_{OOP} , $gf33$ mit $BMME_1$ 25) gewählt. Nun wird in Abb.10.6 ein die reine Strukturausprägung beschreibender Parameter, die fraktale Dimension des Trabekelumrisses gegenüber der Gesamtknochenstabilität dargestellt.

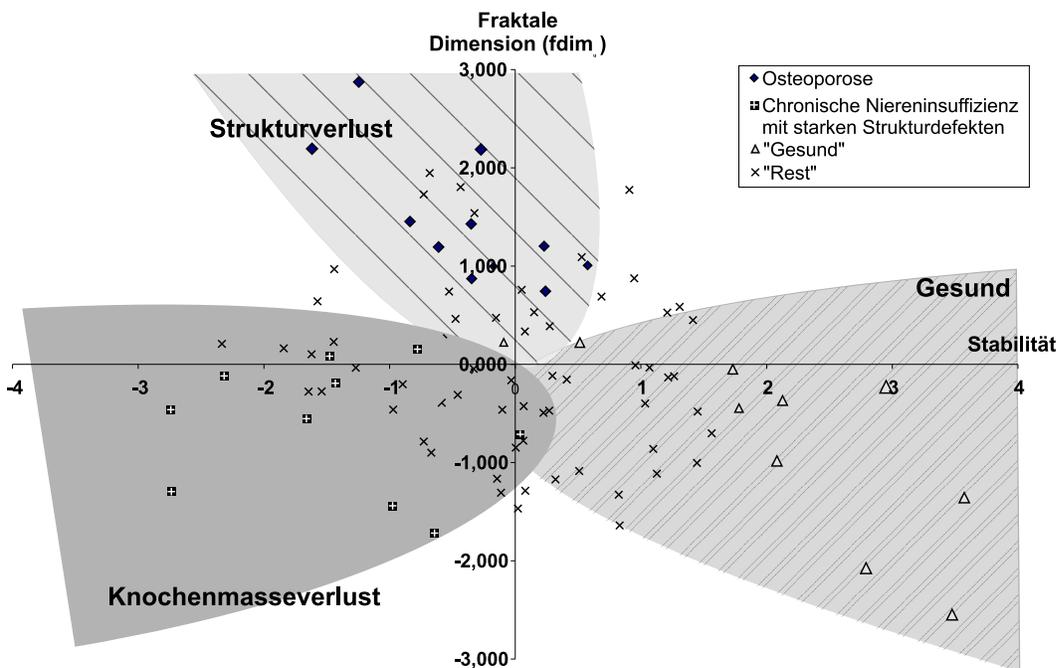


Abbildung 10.6: Fraktale Dimension gegenüber der Stabilität aufgetragen. Gekennzeichnet sind die Werte von Personen mit bekanntem Krankheitsbild

Dargestellt durch Hinterlegung mit verschiedenen Schattierungen sind in der Abbildung 10.6 drei Bereiche:

- Bereich der "Gesunden" Probanden
Die gesunden Probanden bilden einen Bereich, der einen höheren Mineralgehalt als der Durchschnitt aufweist und eine fraktale Dimension der Trabekelumrisse,

die im Bereich des Durchschnitts und höher liegt. Dies ist in Übereinstimmung damit, daß gesunde Personen gut ausgeprägte nicht sehr "rauhe" Trabekel mit einem hohen Mineralisierungsgrad besitzen.

- Bereich mit **Knochenmasseverlust**

Eine Gruppe von Patienten, deren Bilder von der Erasmus Universität aus Rotterdam zur Verfügung gestellt wurde, bestand aus Alters-Osteoprosepatienten, die unter signifikant feststellbarem Knochenmineralgehaltsverlust litten, jedoch keine zusätzlich Krankheit (Niereninsuffizienz, usw.) aufwiesen. Es ist zu erkennen, daß bei diesen Patienten der Mineralgehalt gegenüber der Norm vermindert ist, zusätzlich jedoch nimmt die fraktale Dimension gegenüber dem "gesunden" Bereich ab. Diese Beobachtung ist damit zu erklären, daß vermutlich beim Verlust von immer mehr Knochenmineralgehalt die kleinen, eher unwichtigen Trabekel reduziert werden, um die großen, der Hauptbelastungsrichtung folgenden Trabekel aufrecht zu erhalten. Dadurch werden die Trabekelumrisse weniger ungleichmäßig und damit sinkt die fraktale Dimension.

- Bereich **Strukturverlust**

In diesem Bereich sind Langzeit-Dialysepatienten mit signifikanten Strukturschäden zu finden, von denen bekannt ist, daß sie seit längerer Zeit unter einer Niereninsuffizienz leiden und unter Hämodialyse stehen. Zusätzlich wurden die Patienten aufgrund der visuellen Begutachtung ausgewählt, da sie alle eine stark unregelmäßige Struktur aufweisen. Es ist zu erkennen, daß die Gesamtstabilität nicht übermäßig stark sinkt, jedoch liegt die fraktale Dimension der Trabekel deutlich oberhalb der Norm. Hierin spiegelt sich wieder, daß die Patienten einen nicht allzu schlechten Mineralgehalt, demgegenüber aber starke Defizite in der Struktur besitzen.

Die Anordnung der verschiedenen Patientengruppen in den einzelnen Regionen in Abbildung 10.6 läßt sich auch den in Kapitel 6.1 genannten Krankheitsbildern verschiedener Knochenerkrankungen zuordnen :

- Osteoporose

Die Knochenmineralmasse sinkt, während die Mechanismen des eigentlichen An- und Abbaus nicht wesentlich beeinflusst sind und daher die eigentliche trabekuläre Struktur der Spongiosa erhalten bleibt. Die Osteoporosepatienten befinden sich maßgeblich im Gebiet *Knochenmasseverlust*.

- Osteomalazie

Die Osteomalazie ist schon im Röntgenbild durch den erfahrenen Mediziner kaum zu erkennen und manifestiert sich lediglich in einem gestörten Anbau des Minerals in der anorganischen Matrix, wodurch ein kontinuierlicher Abbau der Trabekel stattfindet. Die Fälle von Osteomalazie werden sich daher in Abbildung 10.6

ähnlich verhalten wie die Osteoporose-Probanden, eventuell mit einer etwas niedrigeren Fraktalen Dimension, da kompakter Knochen hierbei nicht aufgelockert wird.

- Ostitis fibrosa

Der Knochenumbau ist gegenüber gesunden Personen leicht erhöht, jedoch unregelmäßig; die Strukturstärke bleibt zwar weitgehend erhalten, jedoch der trajektorielle Aufbau der Trabekel kann fortschreitend nicht mehr aufrecht erhalten werden. Dieses Krankheitsbild kann dem Gebiet *Strukturverlust* zugeordnet werden.

- Mischform-Gebiet

Die oben geschilderten Krankheitsformen sind eigentlich Grenzfälle und treten in der reinen Form selten auf. In der klinischen Praxis werden meistens sog. Mischformen beobachtet, also eine gleichzeitiger Verlust an Strukturstärke und Strukturordnung.

- Osteosklerosen

Osteosklerosen – d.h. lokal auftretende Erhöhungen des Mineralgehaltes – treten bei den von der Arbeitsgruppe untersuchten Probanden sehr selten auf, da diese Krankheitssymptome bei einer renalen Osteopathie sehr selten vorkommen. Da die Osteosklerosen lokal auftreten, wird die Strukturstabilität sich nicht oder kaum nennenswert verändern, während sich aufgrund einzelner hervorstechender Trabekel bzw. Trabekelteile die fraktale Dimension erhöht.

Anhand der vorhergehenden Überlegungen können in der Darstellung der fraktalen Dimension gegenüber der Strukturstabilität die wahrscheinlichen Trends bei Knochenkrankungen festgestellt werden – Abbildung 10.7 zeigt diese Trends schematisch.

Die vorhergehenden Schlußfolgerungen sind jedoch – und darauf muß mit Nachdruck hingewiesen werden – nur aufgrund einiger Fallbeispiele und spezieller Gruppen plausible und wahrscheinliche Ergebnisse. Der quantitative Nachweis der Sensitivität der Parameter gegenüber den verschiedenen Krankheitsbildern hingegen ist mit dem vorliegenden Patientenkollektiv nur äußerst schwierig zu führen, da einerseits bei einer weiteren Aufteilung des Kollektivs die statistische Relevanz der erhobenen Daten nicht mehr zu rechtfertigen ist, und andererseits auch die medizinische Beurteilung durch einen erfahrenen Arzt nicht in allen Fällen gegeben ist und daher die Einteilung selbst schon Probleme bereitet.

Wie in Abbildung 10.6 und 10.7 zu sehen liegen natürlich nicht alle untersuchten Probanden in den hervorgehobenen Gebieten. Dies ist einmal darauf zurückzuführen, daß der Untersuchungsgegenstand Knochen bereits eine relativ große natürliche Streubreite aufweist, andererseits aber auch darauf, daß es sich bei den betrachteten Knochenkrankheiten um fortschreitende Erkrankungen handelt, d.h., der Knochen macht eine

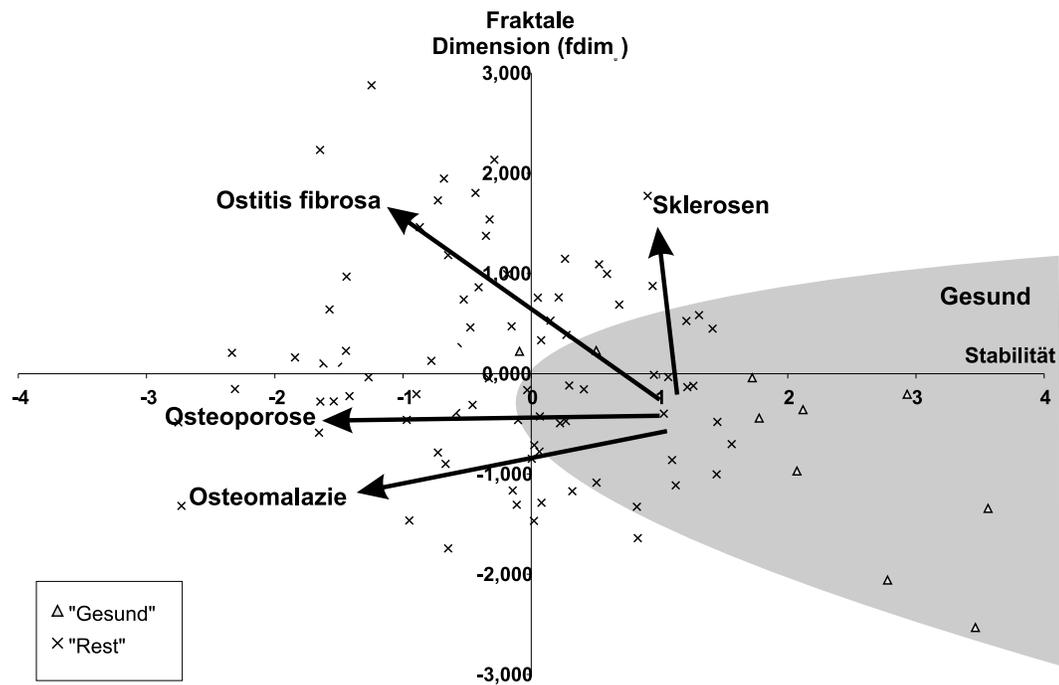


Abbildung 10.7: Fraktale Dimension gegenüber der Stabilität aufgetragen. Gekennzeichnet sind die Werte von gesunden Personen

fortwährende kontinuierliche Entwicklung vom gesunden zum pathologisch veränderten Organ durch.

10.3 Schlußfolgerungen für die medizinische Diagnostik

Der in den vorangegangenen Kapiteln betrachtete Phalangenknochen ermöglicht es dem Menschen Greifbewegungen und -tätigkeiten auszuführen, wodurch maßgeblich auch sein innerer Aufbau beeinflusst wird, jedoch gibt es, wie nahezu überall in der Natur, diverse Freiheitsgrade, mittels derer sich der Knochen an die umgebenden Umstände anpassen kann. Die wichtigste Anforderung an diesen Knochen ist hierbei die mechanische Stabilität, die der Körper durch Verteilung des zu Verfügung stehenden Minerals zu maximieren versucht. Um dieses Ziel umzusetzen, wird entweder das Knochenmaterial in der röhrenförmigen Kortikalis angeordnet oder in dem netzwerkartigen Gerüst der Spongiosa eingesetzt. Schon bei gesunden Personen kann das Verhältnis zwischen in der Kortikalis und Spongiosa befindlichen Mineral stark schwanken, je nach Ausprägung des Knochens.

Mit Hilfe der in Kapitel 5 angeführten Maße für die im Knochen enthaltene Mineralmasse und den in Kapiteln 7 und 8 vorgestellten Parametern zur Beurteilung der Anordnung der Knochenmasse in der Struktur des Knochens steht nun ein umfangrei-

cher Datensatz über die Eigenschaften des abgebildeten Knochens zur Verfügung.

Es ist zu beobachten, daß sich Parameter, die hauptsächlich oder ausschließlich die Veränderung der Anordnung der Knochstruktur beschreiben, sich im Vergleich mit dem Mineralgehalt mit fortschreitender Knochenkrankheit nur moderat verändern. Daher schneiden diese Parameter auch bei der Beurteilung als krankheitssensitive Parameter zur Diskriminierung zwischen "gesunden" und "kranken" Personen gegenüber der reinen Mineralgehaltmessung relativ schlecht ab. Der Mineralgehalt ist und bleibt der wichtigste Anhaltspunkt, um die pathologische Veränderung eines Knochens zu erkennen und auch um den Verlauf einer Erkrankung oder die Verbesserung durch eine Therapie zu detektieren.

Als ein Wert aus einer einzelnen Messung ist die absolute Größe des Knochenmineragehalts jedoch nicht ausreichend, um den Knochenzustand zu beschreiben, da schon die anatomische Schwankungsbreite der Natur bereits bei gesunden Personen einen weiten Spielraum der Kombination Mineralgehalt - Strukturordnung bietet. Gerade die die Ordnung der Struktur beschreibenden Parameter enthalten wichtige zusätzliche Informationen über den Mineralgehalt hinaus, die die Gesamtstabilität des Knochens betreffen und so die Diagnose des Knochenzustandes insbesondere im Hinblick auf die unterschiedlichen anatomisch gesunden Anordnungen eines Knochens verbessern.

Durch Kombination von Strukturstärke-Parametern (wie BMME oder $c_{\text{HA total}}$) mit Parametern, die die Ordnung der Struktur beschreiben (SS_{OOP} , $gf33$, SS_{kon} , $KONv/h$), gelingt es, die Anhaltspunkte, die den visuellen Eindruck eines Betrachters des Röntgenbildes beeinflussen, numerisch zu modellieren und so ein berechenbares, von einem subjektiven Beobachter unabhängiges quantitatives Maß zu definieren. Bei weiterer statistischer Absicherung dieser Maße sollte es möglich sein, in Zukunft eine Zuordnung eines unbekanntes Knochenbildes mit einem akzeptablen Fehler zu den Gruppen "gesund" und "krank" vornehmen zu können.

Über die Kombinationsmöglichkeit mit dem Knochenmineralgehalt zu einer Gesamtstabilität scheint in den Knochenordnungsparametern auch die Information darüber enthalten zu sein, von welcher Ausprägung die Osteopathie ist. So gibt es Anhaltspunkte dafür, daß Parameter wie die fraktale Dimension (f_{dim_U}) der Trabekelumrisse oder die mittlere Aufttrittshäufigkeit des Texturspektrums MAH im Zusammenhang mit dem Verhalten der Knochenstabilität gegenüber der Art der Osteopathie Veränderungen zeigen. Da gegenwärtig die Patientenkollektive noch zu klein sind, ist es hier noch nicht möglich, diese Beobachtungen auf ein statistisch abgesichertes Fundament zu stellen, aber die bisher gefundenen Zusammenhänge bestätigen diese Theorie.

Grenzen der Knochenstrukturanalyse

Es stellt sich die Frage, wo für die gefundenen Knochenparameter - Mineralgehalt und Strukturparameter - die Grenzen der Anwendbarkeit liegen. Die Sicherheit der Klassifikation durch die gefundenen Parameter läßt sich durch eine Erhöhung der Fallzahlen zur Eichung der Verfahren noch weiter erhöhen, jedoch existieren prinzipiell Grenzen der angeführten Verfahren, die deren praktischen Nutzen einschränken. So läßt sich der verfahrensimmanente Nachteil, ein dreidimensionales Strukturgeflecht mit Hilfe einer zweidimensionalen Projektion beurteilen zu müssen, nur durch einige Nebenannahmen rechtfertigen und bei Beibehaltung des Verfahrens natürlich auch nicht beseitigen.

Bei der Knochenstrukturauswertung in dieser Arbeit mußte man sich auf einen Bereich, der hauptsächlich die Struktur in der pa-Aufnahme des Knochens enthält, beschränken und konnte die laterale Knochenaufnahme nur zur Umrechnung und Normierung der Schwärzungsgrade in Aluminiumäquivalenzen und Mineralgehalt verwenden. So ist ein Ansatz, der eine Verbesserung einbringen kann, die Heranziehung der lateralen Aufnahme und Mitberücksichtigung der aus dieser Aufnahme gewonnenen Erkenntnisse bei der Beurteilung des Gesamtstatus des untersuchten Knochens. Da sich in dieser Perspektive die Trabekel nicht nahezu knochenachsenparallel darstellen, sind einige Anpassungen an die Auswertung einer la-ROI notwendig, jedoch ist die quantitative Erfassung der Qualität der hier sichtbaren Struktur ebenso denkbar und könnte helfen aus der Perspektive und der räumlichen Anordnung entstehende Fehler zu minimieren.

Eine weitere grundsätzliche Verbesserungsmöglichkeit ergibt sich aus der zunehmenden Verfügbarkeit hochauflösender dreidimensionaler Verfahren wie qCT und NMR (siehe Kap.4), die von anderen Arbeitsgruppen auch bereits aufgenommen wurden, die jedoch auch - beispielsweise bei der örtlichen Auflösung und unter dem Aspekt der Wirtschaftlichkeit - noch Nachteile aufweisen. Hier ist trotzdem vermutlich auch die Zukunft der Forschung auf dem Gebiet der rechnergestützten Skelettuntersuchungen zu sehen, da immer leistungsfähigere, bessere Geräte entwickelt werden und auch die Genauigkeit und Auflösung mit dem Aufkommen spezieller dreidimensionaler Verfahren – wie beispielsweise dem peripheren qCT – fortschreitend verbessert wird. Die vorgestellten Verfahren müßten für die dreidimensionalen Untersuchungen an die geänderte Aufgabenstellung angepaßt und zusätzliche größere Studien durchgeführt werden, jedoch stellen die für die zweidimensionale Röntgenbildauswertung gefundenen Bildverarbeitungs-methoden sicherlich eine gute Basis für die Ausdehnung auf dreidimensionale Studien dar.

11 Zusammenfassung

Eines der Schwerpunktthemen in der Arbeitsgruppe "Medizinische Physik" des Instituts für experimentelle und Angewandte Physik der Universität Kiel ist die computergestützte Diagnose des Skelettsystems. Osteoporose und andere Skeletterkrankungen gehören zu den Krankheitsbildern, die mit steigender Lebenserwartung der Menschen in den westlichen Industrienationen verstärkt auftreten und wegen der damit verbundenen Kosten gesundheitspolitisch immer mehr an Bedeutung gewinnen. Während sich die reine Altersosteoporose überwiegend im Stammskelett, d.h. in den Wirbelkörpern, manifestiert, lassen sich andere Skeletterkrankungen auch in peripheren Regionen wie z.B. im Handskelett nachweisen. Dabei hängt die biomechanische Stabilität des Knochens zwar überwiegend von der Mineralmasse des Knochens ab, darüber hinaus jedoch auch noch von deren räumlicher Verteilung. Daher ist für eine vollständige Diagnose nicht nur die Information über den Knochenmineralgehalt notwendig, sondern auch über die Ausbildung der Knochenstruktur. Um für diese Erfassung der Knochenstruktur neue Verfahren zu entwickeln und zu erproben, wurde in der Arbeitsgruppe "Medizinische Physik" die vorliegende Dissertation angefertigt.

Zu Beginn dieser Arbeit werden zunächst einige Ausführungen zur Bedeutung und Funktion des Skelettsystems, das das Meßobjekt der physikalischen Untersuchungen darstellt, gemacht. Hierbei werden zum einen der innere Aufbau und die Zusammensetzung des Knochens und darüber hinaus auch der von ständigem Auf- und Abbau begleitete Mechanismus des Knochenwachstums beschrieben. Da diese Prozesse stark von den Stoffwechselfvorgängen beeinflusst werden, wird erläutert, inwieweit Erkrankungen und Medikamentengaben über die Stoffwechselfvorgänge den Kalziumeinbau des Knochens beeinflussen und so zu erheblichen Knochenerkrankungen, den sogenannten Osteopathien, führen können.

Es folgt ein kurzer Abriss über die strahlenphysikalischen Grundlagen des Verfahrens, in dem Erzeugung und Eigenschaften – insbesondere das Schwächungsverhalten – der Röntgenstrahlung sowie deren Nachweis mit Hilfe des Röntgenfilms näher beschrieben werden. Dabei wird auch das Prinzip der röntgendensitometrischen Messung des Knochenmineralgehaltes erläutert, und darüber hinaus werden dann die etablierten Meßverfahren zur radiologischen Bestimmung des Mineralgehaltes – wie z.B. SPA, SXA, DPA und DEXA, aber auch die moderne quantitative Computertomographie – beschrieben und diskutiert. Zum Vergleich wurden zusätzlich auch einige nichtradiologische Verfahren wie die Ultraschallmessung und Magnetresonanztomographie erläutert.

Anschließend wird das in der Arbeitsgruppe benutzte Verfahren der Mineralgehaltsbestimmung aus einer biphanen Röntgenaufnahme – eine Weiterentwicklung der sog. "Rotterdam Methode" – vorgestellt und eine Beschreibung des Patientenkollektivs gegeben. Mit diesen Verfahren werden dann Messungen des Knochenmineralgehaltes

an Dialysepatienten durchgeführt, die erhaltenen Ergebnisse diskutiert, ihre Einteilung in Untergruppen vorgenommen und die Abhängigkeit von Alter und Dialyседauer untersucht.

Im weiteren Verlauf der Arbeit erfolgt dann der Übergang zur Bestimmung der Knochenstruktur. Dabei werden zunächst Beispiele für die verschiedenen Ausprägungsformen der Trabekelstruktur gezeigt und die bei ihrer quantitativen Erfassung auftretenden Schwierigkeiten erläutert. Da alle Verfahren der Strukturerkennung auf der Anwendung der digitalen Bildverarbeitung basieren, werden in diesem Abschnitt auch die Grundlagen der digitalen Bildverarbeitung sowie die gebräuchlichsten Bildverarbeitungsoperatoren vorgestellt.

Nachfolgend werden Ansätze und Verfahren zur Erfassung der Trabekelstruktur präsentiert, die bisher von der eigenen Arbeitsgruppe und auch von anderen Forschergruppen verwendet wurden. Dabei handelt es sich im wesentlichen um die Strukturstärke, die Orientierung und die Feinheit der Struktur. Einige Ergebnisse der mit diesen Verfahren bestimmten Parameter werden vorgestellt, ihr Zusammenhang mit den Mineralgehaltsparemtern überprüft und die Grenzen ihrer Anwendung diskutiert.

Daraufhin werden dann neue Ansätze vorgestellt, die weniger als abstrakte Operatoren definiert sind, sondern sich aus der anschaulichen Beschreibung des Trabekelgeflechts ergeben und so verbesserte Möglichkeiten der Quantifizierung der Knochenstruktur liefern. Dazu gehört zum einen die Methode der Skelettierung, aus der verschiedene Knochenstrukturparameter definiert werden und deren Bezug zu den anschaulichen Knochenstruktureigenschaften diskutiert wird. Weiterhin wird mit Hilfe der fraktalen Dimension der Trabekelumrisse ein Parameter präsentiert, der es ermöglicht, die "Rauigkeit" der Trabekel quantitativ zu erfassen. Darüber hinaus wird die schon in vorangegangenen Arbeiten ansatzweise verwendete Methode des Texturspektrums weiterentwickelt. Durch eine verbesserte Anpassung der Ortsauflösung und des Graustufenumfanges gelingt es, eine stringenter Beschreibung der Trabekelstruktur mit Hilfe des Texturspektrums vorzunehmen und damit eine zusätzliche Definition der Textutransformation zu liefern.

In den nachfolgenden Abschnitten wird dann mit Hilfe von statistischen Methoden eine Bewertung der neu entwickelten Parameter vorgenommen, um ihre Aussagekraft für die Verwendung als Meßgrößen abzusichern. Untersucht werden dabei Beeinflussungen dieser Parameter durch Variation der ROI und der Bildnormierung sowie auch durch patienten- und zufallsbedingte Streuungen. Dazu wird auch getestet, wie groß bei den einzelnen Parametern die Trennschärfe für die Unterscheidung von Patientengruppen und gesunden Referenzgruppen ist. Hierbei wurde erwartungsgemäß für den Mineralgehalt und die mineralgehaltsähnlichen Parameter die höchste Trennschärfe gefunden. Aber auch für die meisten strukturbeschreibenden Parameter wird ein hinreichend hohes Trennschärfeniveau gefunden, so daß ihre Verwendung in der praktischen Knochen-

strukturanalyse möglich wird. Darüber hinaus werden die Parameter auch mittels der multidimensionalen Skalierung auf ihre Ähnlichkeit hin untersucht, um Redundanzen zu vermeiden.

In der abschließenden medizinisch-physikalischen Gesamtinterpretation werden die neu erstellten Parameter in Hinblick auf ihren Beitrag zur Diagnoseverbesserung untersucht. Dabei kann festgestellt werden, daß die Strukturparameter in der Tat eine gegenüber der nur durch Mineralgehaltsansätze definierten Beschreibung verbesserte Klassifikation liefern. Es wird allerdings erkannt, daß diese Verbesserung gemessen an dem Aufwand für die Knochenstrukturmessung nicht allzu groß ist. In einem weiteren Schritt der medizinischen Auswertung ergibt sich dann, daß sich durch Kombination mehrerer Knochenstrukturparameter eine Modellierung erreichen läßt, die mit den Ergebnissen der visuellen Befundung gut übereinstimmt. Und durch Kombination dieser sog. Gesamtstabilität mit einem reinen Knochenstrukturparameter wird gezeigt, daß sich bereits in der zweidimensionalen Darstellung Bereiche definieren lassen, die sich einzelnen speziellen Krankheitsbildern zuordnen lassen. Damit wird die These gestützt, daß die Knochenstrukturparameter nicht nur zur Trennung der Patientengruppen "gesund" und "krank" beitragen, sondern auch weiterführende Informationen über die Art der Knochenerkrankung enthalten.

Literatur

- [1] H. Achenbach: *Aluminiuminduzierte Osteopathie – Pathogenetische Mechanismen*. Z. gesamte inn. Med., 44(5):133–137, März 1989.
- [2] M. Anliker (Herausgeber): *Physik, Technik, Medizin*. Ehrl Druck AG, Sarnen, 1993.
- [3] D. Ballard und C. Brown: *Computer Vision*. Prentice-Hall, 1982.
- [4] E. Barnett und B. Nordin: *The radiological diagnosis of osteoporosis: a new approach*. Clin. Radiol., 11:166–174, 1960.
- [5] F. Berckemeyer: *Die Anwendung von texturbeschreibenden Verfahren auf die Knochenstruktur*. Diplomarbeit, Universität Kiel, Institut für Angewandte Physik, 1993.
- [6] J. Cameron und J. Sorenson: *Measurement of bone mineral in vivo: an improved method*. 142:230–232, 1963.
- [7] C. Colbert und C. Garret: *Photodensitometry of bone roentgenograms with an on-line computer*. Clinical Orthopedics, 65, 1969.
- [8] H. Cramer (Herausgeber): *Mathematical Methods of Statistics*. Princeton University Press, Princeton, 1958.
- [9] G. Delling, B. Hinrichs, K. Röser und E. Wolf: *Morphologie, Klassifikation und Häufigkeit der renalen Osteopathie*. In: T. Ittel, H.-G. Sieberth und H. Matthiaß (Herausgeber): *Aktuelle Aspekte der Osteologie*, Seiten 117–123. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1992.
- [10] G. Delling und M. Vogel: *Morphologische Mechanismen für die Regulation der Knochenstruktur*. Nieren- und Hochdruckkrankheiten, (6):225–261, 1991.
- [11] A. Exton-Smith, P. Millard, P. Payne und E. Wheeler: *Method for measuring quantity of bone*. Lancet II, Seiten 1153–1157, 1969.
- [12] R. Felix und B. Ramm: *Das Röntgenbild*. Georg Thime Verlag, Stuttgart New York, 1982.
- [13] J. Flick: *Röntgendensitometrische Untersuchung des Knochenmineralgehaltes bei Dialysepatienten*. Diplomarbeit, Universität Kiel, Institut für Angewandte Physik, 1989.
- [14] H. Gajewski, D. Müller und T. Schmidt: *Physikalische und technische Grundlagen*. In: W. Frommhold, H. Gajewski und H. Schoen (Herausgeber): *Medizinische Röntgentechnik für Unterricht und Praxis*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1979.

- [15] H. Genant, J. Block, P. Steiger und C.-C. Glüer: *Quantitative Computed Tomography in the Assessment of Osteoporosis*. In: *Osteoporosis Update 1987*, Seiten 49–71. University of California Printing, San Francisco, 1987.
- [16] H. Genant, J. Block, P. Steiger et al.: *Quantitative Computed Tomography in Assessment of Osteoporosis*. *Semin. Nucl. Med.* 17, Seiten 316–333, 1987.
- [17] H. Genant, G. Guglielmi und M. Jergas (Herausgeber): *Bone Densitometry and Osteoporosis*. Springer Berlin Heidelberg New York, 1998.
- [18] C.-C. Glüer, K. Engelke, K. Faulkner und H. Genant: *Aktueller Stand der Knochendensitometrie: III. Vergleich der Standardverfahren*. *Z. Med. Phys.*, 3:116–123, 1993.
- [19] C.-C. Glüer, K. Engelke, K. Faulkner und H. Genant: *Aktueller Stand der Knochendensitometrie: II. Methodik der Quantitativen Computertomographie*. *Z. Med. Phys.*, 3:64–70, 1993.
- [20] C.-C. Glüer, K. Engelke, K. Faulkner und H. Genant: *Aktueller Stand der Knochendensitometrie: I. Methodik der absorptionsdensitometrischen Standardverfahren*. *Z. Med. Phys.*, 3:6–11, 1993.
- [21] P. Haberäcker: *Digitale Bildverarbeitung*. Carl Hansen Verlag, 1987.
- [22] M. Hansen: *Neue Ansätze zur Erfassung von Knochenstrukturen im Ortsraum*. Diplomarbeit, Universität Kiel, Institut für Angewandte Physik, 1992.
- [23] R. Haralick und L. Sharipo: *Computer and Robot Vision*. Addison Wesley, 1992.
- [24] J. Hartung und B. Elpelt: *Multivariate Statistik*. Oldenbourg Verlag, München Wien, 1986.
- [25] W. Hübner: *Photonenstrahlen*. In: R. Jäger und W. Hübner (Herausgeber): *Dosimetrie und Strahlenschutz*, Seiten 141–182. Georg Thime Verlag, Stuttgart, 1974.
- [26] D.-C. He und L. Wang: *Texture classification using texture spectrum*. *Pattern Recognition*, 23(8):905–910, 1990.
- [27] D.-C. He und L. Wang: *Texture features based on texture spectrum*. *Pattern Recognition*, 24(5):391–399, 1991.
- [28] F. Heuck: *Qualitative und quantitative radiologische Analyse des Knochens*. In: Schinz (Herausgeber): *Radiologische Diagnostik in Klinik und Praxis*. Georg Thime Verlag Stuttgart New York, Band 4, Teil 1 Auflage, 1989.

- [29] F. Heuck: *Röntgen-morphologische Beobachtungen zur Dynamik der renalen Osteopathie*. In: T. Ittel, H.-G. Sieberth und H. Matthiaß (Herausgeber): *Aktuelle Aspekte der Osteologie*, Seiten 124–132. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1992.
- [30] M. Humphreys: *Data Collection Effects in Multidimensional Scaling*. Educational and Psychological Measurement, Seiten 1005–1022, 1982.
- [31] C. Jacobsen. Doktorarbeit, Universität Kiel, Institut für Angewandte Physik, 1999.
- [32] W. Kalender: *Stand der Entwicklunbg und klinische Anwendungen der Zwei-Spektren-CT*. Röntgenpraxis, 42:50–57, 1989.
- [33] W. Kalender, D. Felsenberg, H. Genant, M. F. nad J. Dequeker und J. Reeve: *The European Spine Phantom – a tool for standardization and quality control in spinal bone mineral measurements by DXA and QCT*. European Journal Of Radiology, 2:83–92, 1995.
- [34] J. Keunecke: *Erstellung eines Photometer-Meßkopfes für ein computergesteuertes Abtastdensitometer*. Diplomarbeit, Universität Kiel, Institut für Angewandte Physik, 1992.
- [35] W.-M. Kähler: *Einführung in die statistische Datenanalyse*. Vierweg Verlag, Braunschweig Wiesbaden, 1995.
- [36] U. Kiesbye: *Verbesserung der Störunterdrückung bei einem Präzisions-Abtastphotometer*. Diplomarbeit, Universität Kiel, Institut für Angewandte Physik, 1995.
- [37] J. Koch: *The laws of bone architecture*. Am. J. Anat., 21:177–298, 1917.
- [38] E. Kreyszig: *Statistische Methoden und ihre Anwendungen*. Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen, 1985.
- [39] H. Kruse und F. Kuhlencordt: *Grundzüge der Osteologie*. Kliniktaschenbücher. Springer Verlag, 1984.
- [40] F. Kuhlencordt und J.-D. Ringe: *Knochenmineralgehalt bei chronischer Hämodialyse*. Klin. Wschr., (56):75–79, 1978.
- [41] P. Lang, P. Steiger, K. Faulkner, C.-C. Glüer und H. Genant: *Osteoporosis - Current Techniques and Recent Developments in Quantitative Bone Densitometrie*. Radiologic Clinics of North America, 29(1):49–76, Januar 1991.
- [42] G. Levi und U. Montanari: *A Gray-Weighted Skeleton*. InfoControl, 17:62–69, August 1972.

- [43] C.-E. Liedte und M. Ender: *Wissensbasierte Bildverarbeitung*. In: *Nachrichtentechnik 19*, Seite 29ff.
- [44] B. Lundt: *Strukturanalytische Untersuchungen mit einem digitalen Bildverarbeitungssystem*. Diplomarbeit, Universität Kiel, Institut für Angewandte Physik, 1990.
- [45] S. Majumdar, R. Weinstein und R. Prasad: *Application of fractal geometry to the study of trabecular bone*. *Med. Phys.*, 20(6):1611–1619, 1993.
- [46] H. Malluche: *Histologie der renalen Osteopathie*. In: H. Maluche und H. Franz (Herausgeber): *Renale Osteopathie*, Seiten 79–84. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1990.
- [47] H. Martens: *Computergestützte quantitative Analyse der radialen Mineralgehaltsverteilung des Knochens*. Diplomarbeit, Universität Kiel, Institut für Angewandte Physik, 1988.
- [48] H. Martens: *Entwicklung einer Meßmethode zur quantitativen Analyse von Knochenstrukturveränderungen mit Hilfe der digitalen Bildverarbeitung*. Doktorarbeit, Universität Kiel, Institut für Angewandte Physik, 1993.
- [49] H. Meema, M. Dimitrios, G. Oreopoulous und S. Meema: *A roentgenologic study of cortical bone resorption in chronic renal failure*. *Diagnostic Radiology*, (126):67–74, 1978.
- [50] H. Meyer: *Die Architectur der Spongiosa*. In: D. C. B. Reichert und D. E. du Bois-Reymond (Herausgeber): *Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medicin*, Seiten 615–628. Leipzig, Verlag von Veit et Comp., 1867.
- [51] U. Montanari: *A Method for Obtaining Skeletons Using a Quasi-Euclidean Distance*. *JACM*, 15(4):600–624, October 1968.
- [52] U. Montanari: *Continuous Skeletons from Digitized Images*. *JACM*, 16(4):534–549, October 1969.
- [53] J. Motts-Smith: *Medial Axis Transformations*. In: *PPP70*, Seiten 267–278, 1970.
- [54] H. Niemann: *Methoden der Mustererkennung*. Akademische Verlagsgesellschaft Frankfurt am Main, 1974.
- [55] H. Niemann: *Klassifikation von Mustern*. Springer Verlag, 1983.
- [56] J. Nittikowski: *Übertragung der röntgendensitrometrischen Mineralgehaltsmessung auf ein Bildverarbeitungssystem*. Diplomarbeit, Universität Kiel, Institut für Angewandte Physik, 1995.

- [57] J. Nittikowski: *Computergestützte Mineralgehalts- und Strukturbestimmung von radiographischen Fingerknochenaufnahmen zur quantitativen Analyse des Knochenzustandes*. Doktorarbeit, Universität Kiel, Institut für Angewandte Physik, 1997.
- [58] F. Pauwels: *Bedeutung und kausale Erklärung der Spongiosaarchitektur in neuer Auffassung*. Ärztl. Wochenschr., Jg. 3, Heft 23/24:379, Juni 1948.
- [59] F. Pauwels: *Über die Verteilung der Spongiosadichte im coxalen Femurende und ihre Bedeutung für die Lehre vom funktionellen Bau des Knochens*. Mrph. Jb. 95, Seiten 35–54, 1955.
- [60] F. Pauwels: *Kurzer Überblick über die mechanische Beanspruchung des Knochens und ihre Bedeutung für die funktionelle Anpassung*. 681-705, 111:Z. Orthoped., 1973.
- [61] J. Pearson, J. Dequeker, J. Reeve, D. Felsenberg, M. Henley, J. Bright, M. Lunt, J. Adams, M. Diaz Curiel, F. Galan et al.: *Dual X-ray absorptiometry of the proximal femur: normal European values standardized with the European Spine Phantom*. J Bone Miner Res, 2(10):315–324, Februar 1995.
- [62] M. Prange: *Statistische Verfahren zur Klassifizierung von Mustern des spongiösen Knochens*. Diplomarbeit, Universität Kiel, Institut für Angewandte Physik, 1992.
- [63] M. Preißner: *Statistische Analyse von Knochenmineralgehalts- und Knochenstrukturdaten an Patientenkollektiven*. Diplomarbeit, Universität Kiel, Institut für Angewandte Physik, 1996.
- [64] G. Rügsegger: *An extension of classical bone mineral measurements*. Annals of biomedical engineering, 2:194–205, 1974.
- [65] C. Reiners: *Osteoporose*, Kapitel Nicht-invasive Knochendichtebestimmung, Seiten 157–216. de Gruyter & Co., Berlin New York, 1991.
- [66] B. Rietbergen et al.: *The mechanism of bone remodeling and resorption around press-fitted tha stems*. J. Biomechanics, 26(4/5):369–382, 1993.
- [67] J. Ringe (Herausgeber): *Osteoporose - Pathogenese, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten*. de Gruyter, 1991.
- [68] J. Ringe, W. Rehpennig und F. Kuhlencordt: *Physiologische Änderung des Mineralgehalts von Radius und Ulna in Abhängigkeit von Lebensalter und Geschlecht*. Fortschr.Röntgenstr., 126:376–380, 1977.
- [69] A. Rosenfeld und A. Kak: *Digital picture processing*, Band 2. Academic Press Inc., Orlando, 1981.

- [70] W. Roux: *Gesammelte Abhandlungen über die Entwicklungsmechanik der Organismen*. W. Engelmann, Leipzig, 1885.
- [71] S. Runde: *Bildverarbeitungsmäßige Auswertung von Knochenradiographien mit einem kommerziellen Abtastsystem*. Diplomarbeit, Universität Kiel, Institut für Angewandte Physik, 1997.
- [72] R. Schmidt und G. Thews: *Physiologie des Menschen*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1990.
- [73] A. Schulz: *Osteoporose*, Kapitel Umbauvorgänge des Knochengewebes. Walter de Gruyter & Co., Berlin New York, 1991.
- [74] J. Serra (Herausgeber): *Image analysis and mathematical morphology*, Band Volume 1, Volume 2. Academic Press, Orlando, San Diego, San Francisco, New York, London, 1982.
- [75] M. Simon: *Bildverarbeitungsgestützte Knochenstrukturanalyse und biomechanische Stabilität des Phalangenknochens*. Diplomarbeit, Universität Kiel, Institut für Angewandte Physik, 1995.
- [76] F. Sixtl: *Memethoden der Psychologie*. Weinheim, Basel, 1982.
- [77] G. Spiegler und B. Keane: *Hart- und Weichsubstanz in Knochen und die Absorption in beiden*. Röntgenfortschritte 94, 5, Seiten 662–666, 1960.
- [78] B. Tillmann und G. Tödury: *Anatomie des Menschen: Bewegungsapparat*. Georg Thieme, Stuttgart New York, 1987.
- [79] W. Trouerbach: *Radiographic Aluminium Equivalent Value of Bone*. Doktorarbeit, Erasmus Universität Rotterdam, 1982.
- [80] W. Trouerbach, K. Hoornstra, J. Birkenhager und J. Zwamborn: *Roentgendensitometric study of the phalanx*. Diagn Imag Clin Med, 54:64ff, 1981.
- [81] W. Trouerbach: *A study on the phalanx bone mineral content in 273 normal pre- and post-menopausal females*. Bone and Mineral, 1:1–10, 187.
- [82] W. Trouerbach: *Radiographic Aluminium Equivalent Value of Bone*. Doktorarbeit, Erasmus Universität Rotterdam, 1982.
- [83] C. Turner: *On wolff's law of trabecular architecture*. J. Biomechanics, 25(1):1–9, 1992.
- [84] M. Uhl (Herausgeber): *Internistische Radiologie des Handskeletts*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1994.

- [85] H. Wahner: *Assessment of Bone Loss with repeated bone mineral measurements: Application to measurements on the individual patient*. Nuc-Compact, 18:7–10, 1987.
- [86] R. Weiske: *Radiologie der renalen Osteopathie*. In: H. Malluche und H. Franz (Herausgeber): *Renale Osteopathie*, Seiten 49–74, Stuttgart, 1990. Symposium Ulm, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- [87] C. Wirth: *Die Extraktion von Orientierungsparametern aus Radiographien des menschlichen Skeletts*. Diplomarbeit, Universität Kiel, Institut für Angewandte Physik, 1993.
- [88] J. Wolff: *Über die innere Architektur der Knochen und ihre Bedeutung für die Frage vom Knochenwachstum*. Arch. pathol. Anat. Physiol. klin. Med. Virchows Arch., 50:389–453, 1870.
- [89] K. Wolschendorf, H. Martens und W. Niedermayer: *One-Dimensional Fourier-Transform Reveals Changes in Trabecular Bone Structure*. Calcif. Tissue Int. 52, Seite 172, 1993.
- [90] K. Wolschendorf, H. Martens, W. Niedermayer, J. Grashuis und W. Trouerbach: *Knochenstrukturanalyse mit eindimensionaler Fouriertransformation*, Band 8 der Reihe *Osteologie aktuell*, hrsg. von M. Reiser, A. Heuck, K.J. Münzenberg und B. Kummer. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1994.
- [91] K. Wolschendorf, W. Niedermayer et al.: *Quantitative Bestimmung der Knochen-demineralisation mit der Röntgendensitometrie*. In: T. Ittel, H.-G. Sieberth und H. Matthiaß (Herausgeber): *Aktuelle Aspekte der Osteologie*. Springer Verlag Berlin Heidelberg, 1982.
- [92] P. Zamperoni: *Methoden der digitalen Bildverarbeitung*. Vierweg Verlag, 1991.

A Bewertungsbogen

Visuelle Untersuchungen

Name: _____ Alter _____ Dialysedauer: _____

Kortikalisstärke pa	1	2	3	4	5
Kortikalisstärke la	1	2	3	4	5
Kortikalisstärke gesamt					
Epiphysenplatte pa	1	2	3	4	5
Epiphysenplatte la	1	2	3	4	5
Epiphysenplatte gesamt					
Spongiosastärke pa	1	2	3	4	5
Spongiosastärke la	1	2	3	4	5
Spongiosastärke gesamt					
Spongiosarichtung pa	1	2	3	4	5
Spongiosarichtung la	1	2	3	4	5
Spongiosarichtung gesamt					
morphologische Detailinformationen					
Kortikalis:					
ausgefrante Kortikaliswände	1	2	3	4	5
Ringlameillen sichtbar	1	2	3	4	5
Einschätzung des Schwärzungsgrades	1	2	3	4	5
Spongiosa:					
Trabekelbeschaffenheit (dünn, ausgeblühen - kräftig)	1	2	3	4	5
Verhältnis Spongiosa-Kortikalis (1=Kortikalis besser ausgeprägt; 5=Spongiosa besser ausgeprägt)	1		3		5

Abbildung A.1: Bewertungsbogen zur Knochenstabilität [63]

B Entwickelte Software und verwendete Daten

B.1 Programme zur Röntgenbildverarbeitung

Die Röntgenbildverarbeitung erfolgt mit einem selbst entwickelten GNUC-Programm `opa.exe` (entstanden aus einem Programm zur Berechnung von **O**rtraum**P**arametern) unter dem Betriebssystem MS-DOS. Das Bildverarbeitungsprogramm `opa.exe` ist ausschließlich für die Verarbeitung quadratischer 8-Bit Graustufenbilder vorgesehen (*.s00). Es ist es möglich, grundlegende Bildverarbeitungsoperationen wie z.B. Bildrotation, Profildarstellung, Histogrammberechnung, Bildverkleinerung und diverse Filterungen durch lokale Operatoren durchzuführen. Ebenso ist es möglich sämtliche vorgestellten Parameter interaktiv und automatisch für geladene ROIs zu berechnen und anzuzeigen. Es hat eine graphische Oberfläche, die durch ihre Menüsteuerung weitgehend selbsterklärend ist.

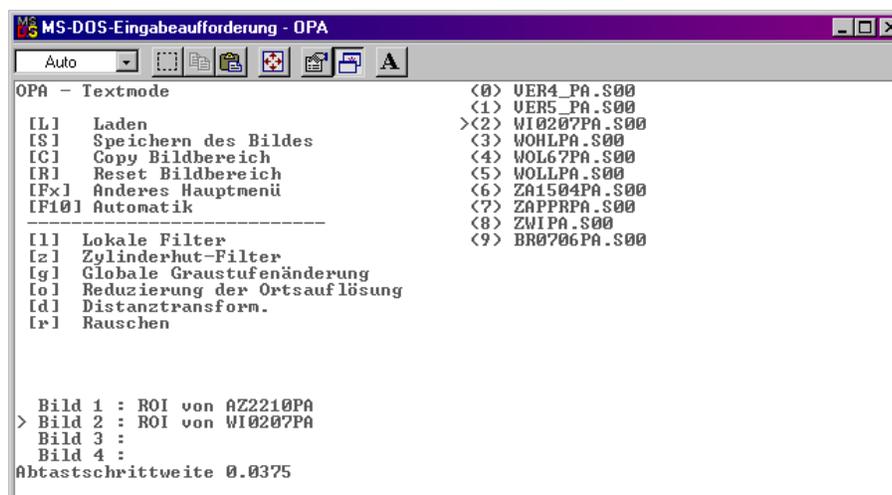


Abbildung B.1: Screenshot des Programmes `opa.exe` im Textmodus mit zwei geladenen Bildern

Digitalisiert und eingelesen werden die Radiographien mit dem Abtastprogramm `m.exe`, das die auf diese Weise digitalisierten Röntgenbilder verlustfrei binär in einer Datei (mit der Datei-Endung `dat`), welche zusätzlich die Daten einer mit abgetasteten Referenzterappe enthält, gespeichert. Die anschließende Vorverarbeitung wird mit dem von J.Nittikowski erstellten Programm `edc.exe` vorgenommen, mittels dessen die quadratischen, normierten ROI-Bilddateien (Endung `s00`) erzeugt werden (für die Formate `dat` und `s00` siehe [57]).

Das Programm `opa.exe` enthält die Möglichkeit die Menüsteuerung zu umgehen und stattdessen direkt einige Programmfunktionen auszuführen, um Batch-Jobs zu starten und auf diese Weise sequentiell größere Mengen von Patientenbildern auswerten zu

können. Daher können optionale Parameter beim Aufruf von `opa.exe` angefügt werden.

`opa.exe <t|a|n:n>`

- `/t` Start von opa ohne Grafik
- `/a` Automatische Abarbeitung
- `/n:n` Ausführen der Funktion n

B.2 Patienten- und Meßdaten

Die im Rahmen dieser Arbeit ausgewerteten Meßdaten sind zu umfangreich, um sie als tabellarischen Anhang dieser Arbeit anzufügen. Die gesammelten Daten (sowohl die klinischen Daten, als auch die berechneten Parameter) sind in einer Access97-Datenbank zusammengefaßt worden (`patdat.mdb`). Eine zentrale Tabelle enthält die eigentlichen Patientendaten, wie Alter, Kennzeichnung des Kollektivs (Referenzgruppe, Dialysegruppe, Osteoporosegruppe usw.), ggf. Dauer der Dialyse, mögliche Nierentransplantation, medizinische (serologische) Daten, Gewicht, Größe, usw. Die Struktur- und Mineralgehaltsparameter sind nach ihren Ansätzen getrennt jeweils in einer (bei den Texturparametern eine pro zugrundeliegender Matrix) Tabelle zusammengefaßt und können über einen eindeutigen Schlüssel mit den Patientendaten und anderen Strukturparametern verknüpft werden. Zur Weiterverarbeitung der zusammengestellten Datensätze können die Tabellen in andere Anwendungen exportiert werden.

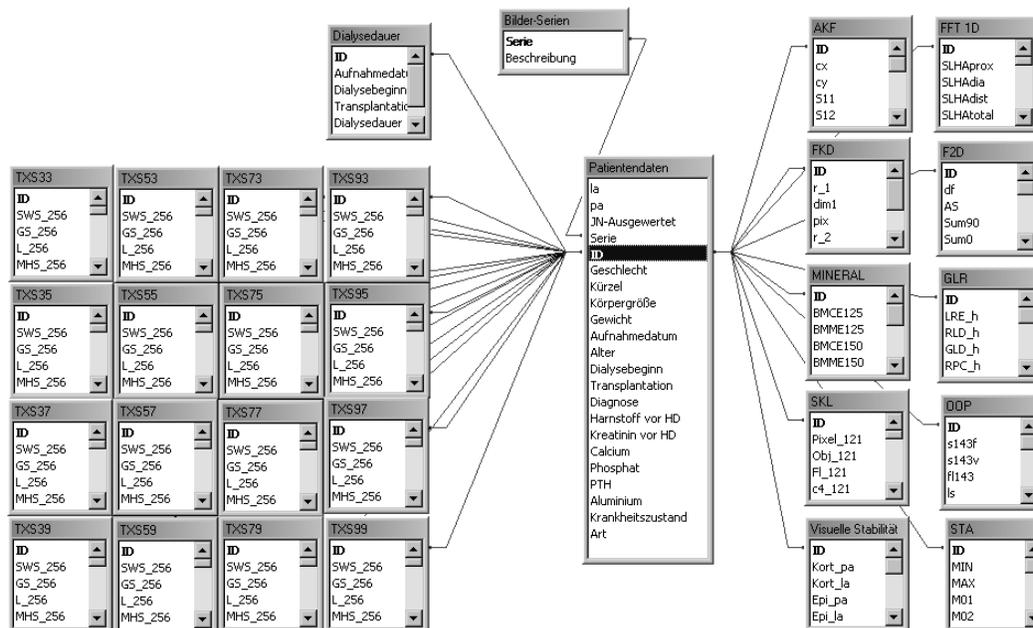


Abbildung B.2: Verknüpfung der Tabellen mit Patientendaten und berechneten Parametern

Danksagung

Herrn Prof. Dr. K. Wolschendorf danke ich sehr herzlich für die interessante Themenstellung und seine Betreuung über das normale Maß hinaus, mit der er mich immer wieder ermutigt und unterstützt hat, diese Arbeit zu Ende zu führen. Ebenfalls danke ich für die beratenden Diskussionen und die unterstützende Hinweise, die die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht haben.

Bei den Mitgliedern der Arbeitsgruppe und den Mitarbeitern des Instituts für Experimentelle und Angewandte Physik möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit und freundschaftliche Atmosphäre bedanken.

Bei Herrn Dr. Winzer und Herrn C. Speckheuer bedanke ich mich für das Korrekturlesen meiner Dissertation.

Besonder möchte ich meinen Eltern danken, die durch ihre zu jedem Zeitpunkt andauernde Unterstützung in sehr vielen Dingen mit zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

Lebenslauf

Name : Wirth
Vorname : Claudio
Geburtsdatum : 13.07.1967
Geburtsort : Kiel
Staatsangehörigkeit : deutsch

Eltern : Dr. med. dent. Bernhard Wirth
Renate Wirth geb. Kelch

Schulbesuch : Grundschule:
1971–1977 Grundschule, Mönkeberg
Gymnasium:
1977–1987 Heinrich Heine Gymnasium, Heikendorf
1987 Abitur

Studium : **WS 1988/89** Studienbeginn an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel im Studiengang Diplom-Physik
Nov. 1990 Vordiplom
Dez. 1992 – Jan. 1994 Anfertigung der Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe „Medizinische Physik“
Jan. 1994 Diplom
Seit 1994 Doktorand in der Arbeitsgruppe „Medizinische Physik“ von Prof. Dr. K. Wolschendorf des Instituts für Experimentelle und Angewandte Physik der Universität Kiel

Anstellung : seit **01.01.1998** angestellt als Software Ingenieur bei der Firma Hollandse Signaalapparaten GmbH