

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg

Fachbereich Naturwissenschaftliche Technik

**Die dreidimensionale Architektur der Spongiosa bei stoffwechselbedingten  
Skeletterkrankungen**

Diplomarbeit  
im Studiengang Medizintechnik  
vorgelegt von  
Sebastian Wittenzellner  
Paulinenallee 37  
20259 Hamburg  
am 26.08.2003

Gutachter: Prof. Dr.-Ing. Hans-Helmut Eger (HAW Hamburg)  
Prof. Dr. med. Günter Delling (UKE Hamburg)

Die Diplomarbeit wurde betreut und erstellt im Institut für Osteopathologie der  
Universitäts-Klinik Eppendorf in Hamburg

## Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. G. Delling für die Themenstellung und Bereitstellung der im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Knochenbiopsien sowie seine freundliche Betreuung. Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. H.-H. Eger von der Hochschule für Angewandte Wissenschaft für die Betreuung der Arbeit.

Für die gute Zusammenarbeit danke ich den Mitarbeitern des Zentrums für Biomechanik am UKE in Hamburg. Mein Dank gilt ferner PD Dr. med. M. Werner.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern und Mirja.

1	Einleitung .....	5
1.1	Einführung in Aufbau und Funktionsweise des Knochens .....	6
1.2	Regulationsmechanismen .....	7
1.2.1	Die Osteoklasten.....	8
1.2.2	Die Osteoblasten.....	9
1.2.3	Struktur der Spongiosa .....	10
1.2.4	Perforationen .....	12
1.2.5	Mikrokallus.....	15
1.3	Einführung in die Computertomographie (CT).....	16
1.3.1	Konventionelle Röntgenstrahlung versus Schichtbildung.....	16
1.3.2	Messprinzip und Bildrekonstruktion .....	17
1.3.3	Marching Cubes Algorithmus .....	19
1.4	Erläuterung der Struktur-Indizes .....	21
1.4.1	Knochenvolumen - Bone Volume (BV/TV) .....	21
1.4.2	Fehleranalyse .....	21
1.4.3	Trabecular Bone Pattern Factor (TBPF).....	22
1.4.4	Structure Model Index (SMI) .....	23
1.4.5	Connectivity Density (Conn. D.).....	24
2	Material und Methoden .....	25
2.1	Knochenbiopsien .....	25
2.1.1	Skeletterkrankungen .....	27
2.1.2	Fehleranalyse .....	30
2.2	Messparameter.....	31
2.2.1	Mikrocomputertomograph µCT 20 .....	31
2.2.2	Auswahl des Messbereichs/Parameter.....	32
2.2.3	Evaluierung: .....	33
2.2.4	Fehleranalyse .....	34
2.3	Reduzierung der dreidimensionalen Darstellung .....	35
2.4	Histomorphometrie .....	36

3	Ergebnisse.....	38
3.1	Osteoporose .....	39
3.1.1	Trabecular Bone Pattern Factor.....	41
3.1.2	Trabekel.....	42
3.1.3	Knochenvolumen.....	44
3.1.4	Structure Model Index .....	45
3.1.5	Connectivity Density .....	46
3.2	Morbus Paget.....	47
3.2.1	Trabekeldicke .....	48
3.2.2	Structure Model Index.....	49
3.2.3	Knochenoberfläche.....	50
3.2.4	Knochenvolumen.....	51
3.2.5	Schwächungskoeffizient.....	52
3.2.6	Trabecular Bone Pattern Factor.....	53
3.3	Osteomalazie .....	54
3.3.1	Connectivity Density .....	54
3.3.2	Grad der Anisotropie .....	55
3.4	Renale Osteopathie .....	56
4	Diskussion .....	58
5	Glossar.....	62
6	Literaturverzeichnis.....	64

## 1 Einleitung

Eines der Hauptanliegen der Knochenforschung ist die Bereitstellung effektiver Medikationen, um Knochenmasseverlusten vorzubeugen oder bei bereits eingetretenen Masseverlusten neuen Knochen aufzubauen. Die Knochenfestigkeit wird maßgeblich durch drei Faktoren bestimmt: Knochenmasse, kortikaler und vor allem trabekulärer Struktur und Zusammensetzung des Knochenmaterials. Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass die Struktur der Spongiosa, neben der Kortikalis, einen entscheidenden Beitrag zur Knochenfestigkeit liefert. Deshalb sind Messungen der dreidimensionalen Struktur der Trabekel unerlässlich, um Veränderungen der spongiösen Architektur, Frakturrisiken und therapeutische Effekte zu bestimmen.

In dieser Studie soll geklärt werden, wie sich die dreidimensionale Architektur der Spongiosa bei stoffwechselbedingten Skeletterkrankungen darstellt und inwieweit sich die Computertomographie zur differentialdiagnostischen Beurteilung einsetzen lässt.

## 1.1 Einführung in Aufbau und Funktionsweise des Knochens

Das Skelettsystem gibt dem Körper Halt und Stabilität. Der Knochen muss elastisch sein, um Zug-, Druck-, Biegungs- und Torsionskräften standhalten zu können. Daher besteht der Knochen aus einer festen, dichten Außenschicht, der Kompakta (Kortikalis), einer inneren, komplexen 3-dimensionalen Struktur aus Knochenbälkchen, den Trabekeln (Spongiosa) und Faserknochen.

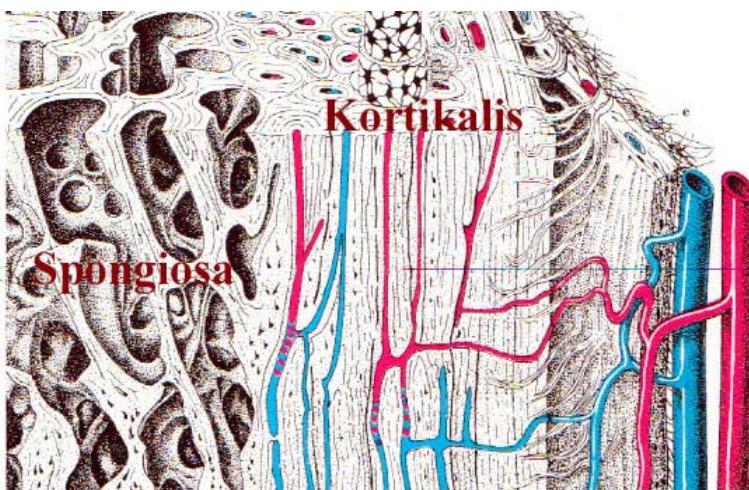


Abbildung 1 (nach Benninghoff, verändert. In: Mörike, Betz, Mergenthaler: *Biologie des Menschen*, 15. Auflage, Wiebelsheim S. 131)

---

Kortikalis: 70 - 80 %

---

Spongiosa: 20 - 30 %

---

Faserknochen: nur bei überstürzten Knochenneubildungen, wie bei der Frakturheilung in Knochentumoren, tumorähnlichen Läsionen sowie im Ausnahmefall unter dem Einfluss exzessiver Parathormonmengen.

---

Delling, G. et al: „Morphologie metabolischer Osteopathien“, in: *Sandorama* 3/1992, S.4-11.

Das Baumaterial ist ein elastisches Bindegewebe, in das ein Salz aus Calcium und Phosphat eingelagert wird. Dieses Kalksalz verleiht dem Knochen die notwendige Druckstabilität und macht ihn zum wichtigsten Calciumspeicher. Beide Funktionen, als Stützorgan und als Calciumspeicher, werden durch Knochenzellen aufrechterhalten. Hierzu

zählen die knochenresorbierenden Osteoklasten, die knochenbildenden Osteoblasten und die Osteozyten, denen eine sensorische oder/und Steuerfunktion zukommen.

Wolff<sup>1</sup> postulierte, dass die Trabekel nicht nur entlang der Richtung der Hauptbelastung ausgerichtet sind, sondern dass sich auch die Orientierung der Trabekel ändern kann, wenn sich die Richtung der mechanischen Belastung ändert. Außerdem stellt er fest, dass sich der Knochen optimal an die Änderungen der Belastung adaptiert, so dass ein Minimum an Knochenmasse ausreicht, um der Belastung stand zu halten.

## 1.2 Regulationsmechanismen

Knochen sind keine starren, leblosen Gebilde, sondern passen sich durch einen aktiven Umbau der Knochensubstanz den jeweiligen körperlichen Belastungen an. Die Knochenformation und –resorption tritt nicht zufällig auf, sondern ist Teil eines Wechsel-Mechanismus, bei dem altes durch neues Knochenmaterial ersetzt wird. Normalerweise tritt die Formation von Knochen nur dort auf, wo zuvor eine Resorption stattgefunden hat. Folgender Prozess findet statt: Aktivierung, Resorption, Formation.<sup>2</sup>

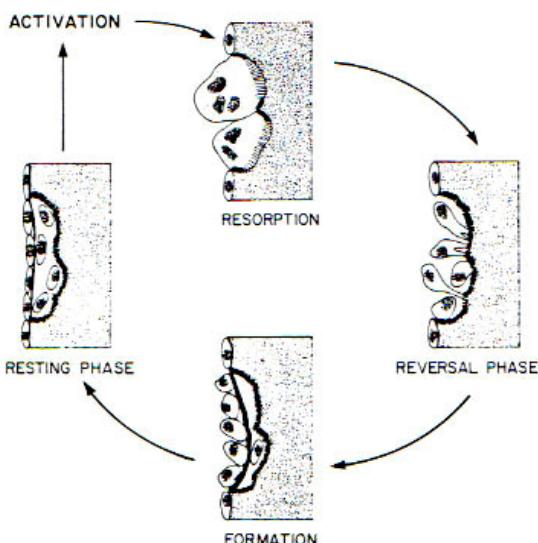


Abbildung 2 (Baron, R. (1993), a.a.O. S. 7.)

<sup>1</sup> Wolff, J.: *The Law of Bone Remodeling*. Berlin, 1986.

<sup>2</sup> Baron, R.: „Anatomy and Ultrastructure of Bone“, in: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, Second Edition, (ed.) The American Society for Bone and Mineral Research, 1993, S.7.

---

1. Resorption: Phase der osteoklastären Resorption	30 Tage
2. Reversal: Phase der Ansiedlung mononukleärer Zellen am Grunde der Resorptionslakunen	10 Tage
3. Formation: Phase des osteoklastären Knochenanbaus	90 Tage

---

Umbaudynamik und zeitlicher Ablauf des Knochenumbaus

Für die Funktion der Resorption und der Formation sind die Knochenzellen Osteoklasten und Osteoblasten verantwortlich.

### 1.2.1 Die Osteoklasten

Die Osteoklasten dienen der Knochenresorption. Der Osteoklast ist eine große, mehrkernige Zelle (4-20 Nukleoli), die primär Lysosomen, zahlreiche Mitochondrien und eine spezifische Zellmembran besitzt, welche wellig am Knochen angrenzt. Dieser Bereich der Zellmembran besteht aus Falten und Einbuchtungen, die einen intensiven Kontakt zur Knochenoberfläche ermöglichen. An diesem Ort tritt die Knochenresorption auf und Resorptionslakunen entstehen.<sup>3</sup> Normalerweise sind diese Lakunen flach und erreichen eine Resorptionstiefe von etwa 60 µm. Verändert sich nun dieses Resorptionsmuster hin zu Lakunen, die bis zu 150 µm in die Tiefe gehen, sprechen Delling und Vogel<sup>4</sup> von so genannten „Killerosteoklasten“, die besonders im Zusammenhang mit Perforationen (siehe 2.4) eine Rolle spielen.

---

<sup>3</sup> Ebenda, a.a.O., S. 6.

<sup>4</sup> Delling G., Vogel, M.: „Pathomorphologie der Osteoporose“, S. 9.

### 1.2.2 Die Osteoblasten

Die Osteoblasten sind für die Produktion der Knochenmatrix verantwortlich: bestehend aus Kollagen und der Grundsubstanz (Glykoproteine, Chondroitinsulfat).<sup>5</sup> Sie sondern dabei exocytotisch Vesikel ab, die an Phospholipide und Proteine komplexartig gebundenes Calcium sowie Phosphatasen (alkalische Phosphatase und Pyroposphatase) enthalten. Diese „Knochenphosphatasen“ spalten offenbar Phosphationen von Phosphorsäureestern ab, die sich dann in der Mineralisierungszone anreichern. Die Phosphationen und das Calcium der Vesikel bilden intravesikulär das Calciumphosphat  $[Ca_3(PO_4)_2]$ , aus dem in Folge größere Hydroxylapatitkristalle entstehen. Nach dem Platzen der Vesikel lagern sich die Apatitkristalle, auch unter dem Einfluss anderer Ionen, an den Kollagenfasern an und wirken als Kristallisationskeime für den nachfolgend gebildeten Apatit. Schließlich werden die Kollagenfasern vollständig von Apatitkristallen imprägniert und umschlossen. Der Vorgang der Hartsubstanzbildung wird vom Parathormon und dem Hormon Calcitonin gesteuert und ist Vitamin-D-abhängig.<sup>6</sup>

Osteoblasten treten nie separat auf, sondern im Zusammenhang des *remodeling* (Erklärung s. u.) mit Osteoklasten, mononukleären Zellen und begleitenden Kapillaren. Man spricht hier von so genannten *bone metabolic units (BMU)*<sup>7</sup>, die die kleinste funktionelle Einheit des remodelings darstellen.<sup>8</sup> Die Osteoblasten weisen folgende Merkmale auf:

1. ein besonders stark entwickeltes rauhes endoplasmatisches Retikulum.
2. ein großer ringförmiger Golgi-Komplex, der viele Golgi-Ebenen umfasst.<sup>9</sup>

Die größten Veränderungen treten am trabekulären Knochen auf, obwohl dieser nur etwa 20-30% der gesamten Knochenmasse ausmacht. Da Osteoblasten und Osteoklasten aber nur an der Knochenoberfläche aktiv sind, zeigt die Spongiosa mit ihrer riesigen Oberfläche eine signifikant größere Umbaudynamik, als die Kortikalis.<sup>10</sup>

---

<sup>5</sup> Ebenda, a.a.O., S. 5.

<sup>6</sup> Mörike, Betz, Mergenthaler: *Biologie des Menschen*, 15. Auflage, Wiebelsheim S. 130

<sup>7</sup> Frost, H.M.: „*Bone Remodeling Dynamics*“, Thomas Springfield/I11 (1963).

<sup>8</sup> Delling, G., Hahn, M. et al.: “*Osteoporose-Pathomorphologie*”, in: *Mobiles Leben* (3/1991), S. 12.

<sup>9</sup> Baron (1993), a.a.O., S. 15.

<sup>10</sup> Vogel, M. et al.: „*Morphologische Mechanismen für die Regulation der Knochenstruktur*“, in: *Knochen, kalziumregulierende Hormon und Niere*, W. Schulz et al., München (1992), S. 15.

Der Knochenumbau unterliegt folgenden Regulationsmechanismen: dem *modeling*, das die unabhängige Funktion von Osteoklasten bzw. Osteoblasten bezeichnet, und dem *remodeling*, das die funktionelle Kopplung der beiden An- und Abbaumechanismen beschreibt. Damit stellt das remodeling den Hauptbestandteil des Skelettumbaus dar.<sup>11, 12</sup>

### 1.2.3 Struktur der Spongiosa

Beim Knochen handelt es sich um einen anisotropen Werkstoff, der richtungsabhängige Eigenschaften aufweist. Die Stabilität des Knochens wird dabei über die Anordnung der Stäbe und Platten bestimmt.

Singh (1978)<sup>13</sup> untersucht die Struktur der Spongiosa und typisiert diese nach Form, Dicke und Orientierung der Trabekel. Er klassifiziert die Spongiosa, indem er drei Hauptgruppen mit insgesamt sieben Subtypen bildet:

Typ	Stäbe/Platten	Dicke [mm]	Länge [mm]	Struktur der Spongiosa
I	Stäbe	0,08-0,14	1	Komplett aus dünnen Stäben aufgebaut, die zusammen ein Netzwerk bilden. Keine bevorzugte Orientierung.
IIa	Stäbe und Platten	0,1-0,2	1	Einige der Stäbe (Typ 1) können durch kleine Plättchen ersetzt sein. Größere Platten weisen Fenestrationen auf.
IIb	Stäbe und	0,5	Einige	Die Platten sind deutlich größer und

<sup>11</sup> Delling, G., Hahn, M., Vogel, M.: „Neuere Vorstellung zur Struktur des Knochengewebes und zur Entwicklung der Osteoporose“, in: *Die medizinische Welt* (1992).

<sup>12</sup> Parfitt, A. M.: Osteonal and hemi-osteonal remodeling: “The spatial and temporal framework for signal traffic in adult human”, in: *bone* (1996). J. Cell Biochem. 55, S. 273-286.

<sup>13</sup> Singh, Inderbir: „The architecture of cancellous bone“, in: *Journal of Anatomy* (1978) 127.

	Platten		Millimeter	weisen häufig eine regelmäßige Ausrichtung auf. Die Plättchen und Stäbe sind mit den großen Platten rechtwinklig verbunden und bilden so eine gerüst- oder leiterartige Struktur. Sind solche Stäbe präsent, so ersetzen sie die Platten als vorherrschende Elemente an den Arealen der Krafteinwirkung.
IIC	Platten und Stäbe	0,16-0,3	Ein Zentimeter und mehr	Dieser Typ besteht hauptsächlich aus parallel zueinander angeordneten Platten. Der Abstand der Platten beträgt 0,4-0,8 mm und wird scheinbar durch Stäbe des Typs I aufrechterhalten. Diese Struktur tritt an Orten auf, an denen die Kraftübertragungslinien klar definiert sind, wobei die parallele Anordnung der Platten jedoch durch häufig auftretende laterale Verbindungen verdeckt ist.
IIIa	Platten	0,1-0,2	1	Die Struktur ähnelt der des Typs IIa. Aufgrund großer Fenestrationen in den Platten kommunizieren die eingeschlossenen Räume frei miteinander. Dabei ist eine leichte Tendenz zu bevorzugter Orientierung erkennbar.
IIIb	Platten	0,12-0,24	-	Durch die parallele Anordnung der Platten besteht eine oberflächliche Ähnlichkeit zu Typ IIC. Das gesamte Netzwerk ist aus Platten

				aufgebaut, Stäbe fehlen. Schneidet man einen Würfel heraus, erweckt die Seitenansicht den Eindruck parallel verlaufender Platten. Die andere Seite zeigt große Fenestrationen und die Ansicht von oben offenbart eine Honigwabenstruktur mit Durchmessern von 0,7-2,0 mm.
IIIc	Platten	0,2-0,4	0,4-0,6	Dichter spongiöser Knochen unter Gelenkoberflächen. Die Struktur ist in den Grundzügen der von Typ IIIb gleich und geht bereits wenige Millimeter unterhalb der Gelenkfläche in die von Typ IIc über.

#### 1.2.4 Perforationen

Perforationen werden als komplette Durchtrennung von stabartigen Trabekeln bzw. als die Durchbohrung von plattenförmigen Spongiosastrukturen definiert.<sup>14</sup>

Parfitt<sup>15</sup>, der das *remodeling* als langsamen Umbau bezeichnet, spricht in diesem Zusammenhang vom schnellen Umbau. Dabei können Fenestrierungen innerhalb der Knochentrabekel entstehen, was bedeutet, dass dünne Trabekel die Verbindung zum Nachbartrabekel verlieren.

---

<sup>14</sup> Delling G., Vogel M., Hahn M.: „Neue Vorstellung zu Bau und Funktion der menschlichen Spongiosa – Ist die Theorie von der Imbalance zwischen Oseoklasten und Osteoblasten noch haltbar?“, in: *Der Unfallchirurg, Heft 261, Biomechanik des menschlichen Bewegungsapparates*, Berlin (1997), S.177-179.

<sup>15</sup> Parfitt AM: “Trabecular bone architecture in the pathogenesis and prevention of fracture”, in: *Am J Med* 1987;82, S.68-72.

Betrachtet man die Struktur des Subtyps IIc, so wird deutlich, dass kleinste Veränderungen an der Struktur des trabekulären Netzwerks enorme Auswirkungen haben können.

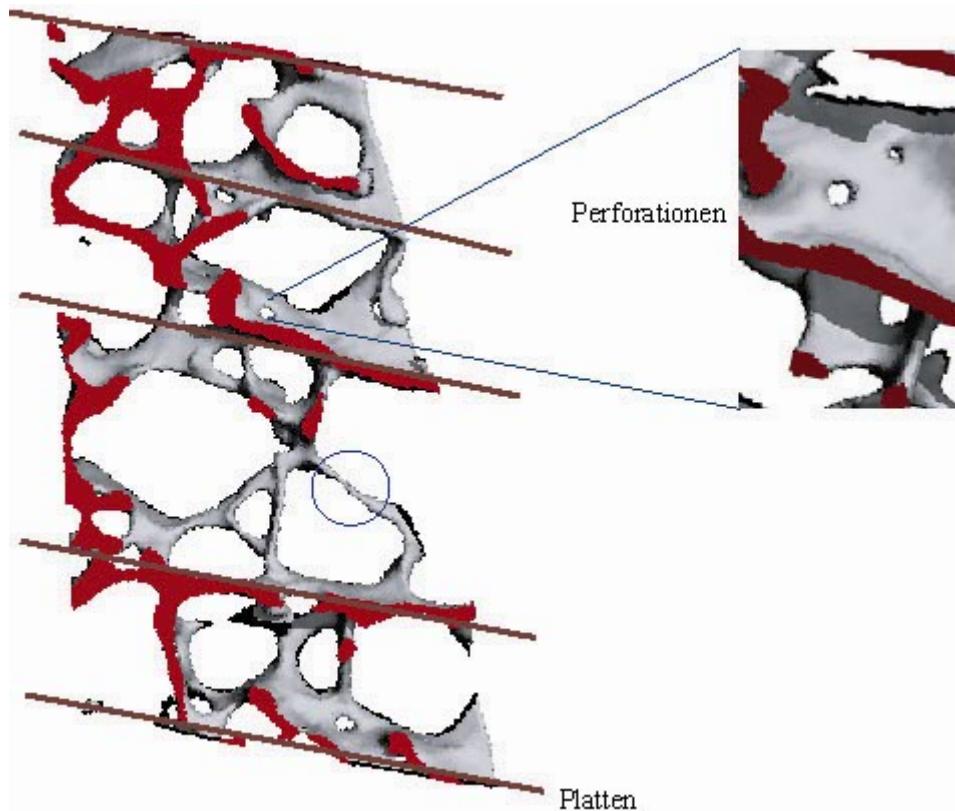
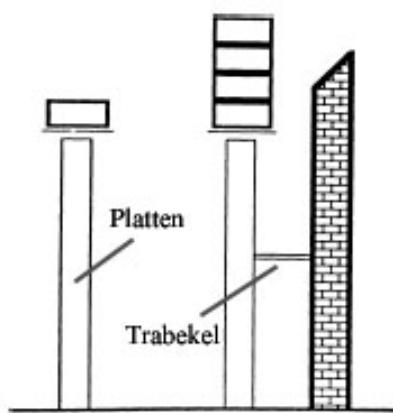


Abbildung 3 : Beckenkammbiopsie eines 51 Jahre alten Mannes mit Osteoporose (high-turnover).

Die linke Abbildung zeigt, wie die plattenartigen Strukturen (hervorgehoben durch parallele Linien) über Stäbe miteinander verbunden sind. Die rechte Seite zeigt einen vergrößerten und leicht gedrehten Ausschnitt, auf dem deutlich zwei Perforationen zu sehen sind. Solche Perforationen entstehen dann, wenn Osteoklasten ihr Resorptionsmuster ändern und statt üblicher Resorptionslakunentiefen ( $60 \mu\text{m}$ ) eine Tiefe von bis zu  $150 \mu\text{m}$  erreichen. Die Stabilität der Platten wird dadurch, je nach Größe, nur wenig beeinflusst. Treten solche abnorm tiefen Resorptionslakunen jedoch an Trabekeln auf, oder liegen sich zwei normale Osteoklasten an einem Trabekel genau gegenüber, kann es zur vollständigen Durchtrennung des Trabekels kommen (obere Abbildung links: Kreis). Dieser Verlust an

Knochenmasse ist unwiederbringlich, da die im Rahmen des *remodeling* normalerweise nachfolgenden Osteoblasten ohne das morphologische Substrat nicht auftreten.<sup>16</sup>



Die Abbildung 4 stellt schematisch den Zusammenhang zwischen stabilisierten und ungestützten Platten dar. Die linke, nicht stabilisierte Platte trägt nur noch ein Viertel der Belastung der gestützten Platte.<sup>17</sup>

Abbildung 4 : (nach Snow-Harter und Marcus (2001)  
verändert, a.a.O., s. Fußnote 9)

Während die Platten den Verlauf der Hauptkrafteinwirkung auf den Knochen darstellen, dienen die Trabekel der Stabilisierung der Platten. Die Trabekel müssen ferner in der Lage sein, durch horizontale Verbindungen mit anderen Trabekeln Druckspitzen aufzufangen und gleichmäßig weiterzuleiten. Nach der Eulerschen Formel für die Tragfähigkeit zylinderförmiger Strukturen nimmt die Stabilität bei einer Verdopplung der freien Länge des Stabes um das Vierfache ab.<sup>18</sup> Können die Trabekel aufgrund obiger Veränderungen (Tabekelisolierung, freie Enden), ihre Funktion der Fixierung nicht mehr wahrnehmen, so führt dies zu enormen Veränderungen der Knochenstatik. Der Knochen verliert an Stabilität, das Frakturrisiko steigt.

Während der Knochen junger Individuen einen typischen Aufbau aus großen, parallel verlaufenden Platten aufweist, kommt es mit zunehmendem Alter zu einem deutlichen Plattenverlust. Die Architektur der Spongiosa wird nun von stabartigen Strukturen, deren

<sup>16</sup> Delling, G., Hahn, M., Vogel, M.: „Neuere Vorstellung zur Struktur des Knochengewebes und zur Entwicklung der Osteoporose“, in: *Die medizinische Welt* (1992).

<sup>17</sup> Marcus, Robert: „The Nature of Osteoporosis“, in: *Osteoporosis (2001) Second Edition*, Volume 2 . S. 3.

<sup>18</sup> Bell G., Dunbar J. et al.: “Variations in strength of vertebrae with age and their relation to osteoporosis”, in: *Calcif. Tiss. Res.* 1,1967, S. 75-86.

Anzahl in allen Lebensabschnitten konstant bleibt, dominiert. Perforationen stellen, unter diesem Aspekt, Ausgangspunkte für diesen Strukturwandel dar.<sup>19</sup>

### 1.2.5 Mikrokallus

Ein weiterer wichtiger Aspekt im Rahmen des Knochenumbaus ist die Bildung von Mikrokallusformationen. Histologisch handelt es sich dabei um einen unreifen Faserknochen, der sich an lokal überbelasteten Stellen des Knochens bildet. Die Mikrokallusformationen dienen der Überbrückung von Frakturpalten und treten gehäuft an Übergangspunkten der Trabekel auf. Dieser lokale Reparaturmechanismus kann in seiner Umbaudynamik größer sein als die normale BMU und ermöglicht sogar die Entstehung neuer Trabekel. Wichtig ist die Tatsache, dass Mikrokallusformationen im Beckenkamm bis zu 10% des gesamten spongiösen Knochenvolumens ausmachen können und somit Betrachtungen des BV/TV stark verfälschen.<sup>20</sup>



Abbildung 5 : Rasterelektronenmikroskop

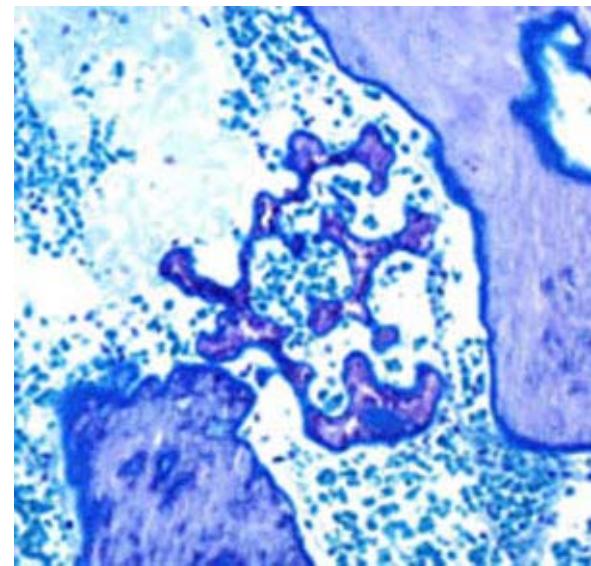


Abbildung 6 : Histologischer Schnitt

<sup>19</sup> Delling G. et al. (1997), a.a.O., S. 176-177.

<sup>20</sup> Hahn M. et al.: „Mikrokallus – Stabilisierung von Mikrofrakturen“, in: *Der Unfallchirurg*, Heft 261, Biomechanik des menschlichen Bewegungsapparates, Berlin (1997), S. 187-189.

### 1.3 Einführung in die Computertomographie (CT)

Willi A. Kalender<sup>21</sup> führt in die Grundlagen der Computertomographie ein, die erst mit der Entwicklung der modernen Computertechnik in den 1960er Jahren praktisch möglich wurde. Als Erfinder der Computertomographie gilt der englische Ingenieur G. N. Hounsfield, dem im Jahr 1972 die funktionsfähige Implementierung gelang und der dafür 1979, zusammen mit A. M. Cormack, den Nobelpreis für Medizin erhielt.

#### 1.3.1 Konventionelle Röntgenstrahlung versus Schichtbildgebung

Die klassische Röntgentechnik stellt ein analoges Aufnahmeverfahren dar, bei der die Strahlung durch einen Körper (Material) geht und dort abhängig von den unterschiedlichen Dämpfungskoeffizienten geschwächt wird. Die Aufzeichnung des Strahlenbildes mittels des analogen Mediums Film stellt ein Überlagerungsbild dar, bei dem sämtliche Strukturen entlang des Aufnahmestrahls zur Schwächung der Intensität beitragen. Der Kontrast eines Bildes ist über die Differenz der Intensität benachbarter Bildpunkte/-regionen definiert. Dies gilt für konventionelle Röntgenbilder und CT-Bilder in gleicher Weise. Im klassischen Strahlenbild wird so der Kontrast von großen Strukturen mit hohem Dämpfungskoeffizienten, wie etwa Knochen, dominiert. Kleinere Strukturen mit geringem Schwächungswert werden verdeckt.

Im Gegensatz hierzu besteht das Prinzip der Computertomographie darin, die räumliche Verteilung eines Objekts aus unterschiedlichen Richtungen zu messen und daraus ein überlagerungsfreies digitales Bild zu errechnen. Daher wird der Kontrast bei Schichtbildern nur durch die direkt benachbarten Bildelemente bestimmt. Angrenzende oder sich überlagernde Strukturen beeinflussen den Kontrast nicht.

---

<sup>21</sup> Kalender, Willi A.: *Computertomographie. Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen.* München 2000, S. 13-20.

### 1.3.2 Messprinzip und Bildrekonstruktion

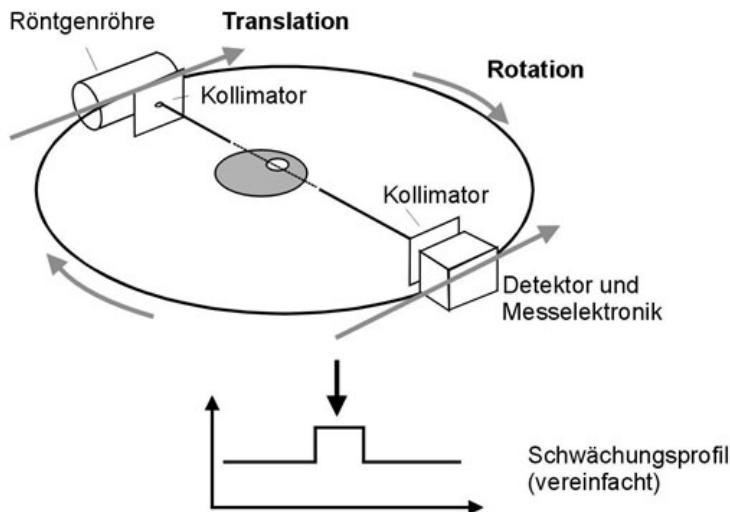


Abbildung 7 : (nach Kalender (2000) verändert, a.a.O., S. 28)

Die Abbildung beschreibt die prinzipielle Aufnahmetechnik der Schichtbildtechnik, anhand derer sich die Bildrekonstruktion erklären lässt. Fächerstrahlgeräte (engl. Fan-Beam) und Ringdetektoren erfordern kompliziertere Algorithmen, die sich aber aus denen der Parallelstrahlgeräte ableiten lassen.<sup>22</sup>

Gemäß obiger Abbildung emittiert eine Strahlenquelle einen Strahl, der durch das Objekt an Intensität verliert und von einem Detektor aufgenommen wird. Die Messung muss über einen Winkelbereich von mindestens 180 Grad erfolgen und dabei möglichst viele Werte aufnehmen (Rotation). Durch lineare Verschiebung (Translation) von Quelle und Detektor, bei gegebenem Winkel, erhält man dann das Intensitätsprofil. Das Schwächungsprofil (Projektion) wird durch Logarithmierung des Verhältnisses der ungeschwächten und geschwächten Intensität ermittelt.

Beim Fächerstrahl wird ein Winkelbereich von 360 Grad gemessen. Die Daten werden jedoch nicht redundant aufgenommen. Eine gezielte Dejustierung des Detektors, der so genannte „Viertelversatz“ (eine überlappende Abtastung), verhindert eine Redundanz.<sup>23</sup>

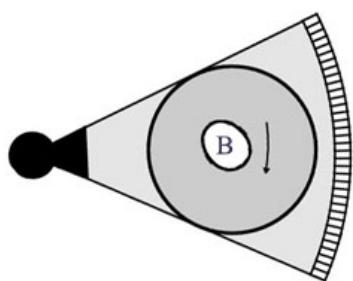


Abbildung 8 : (nach Kalender (2000) verändert, a.a.O., S. 36)

<sup>22</sup> Morneburg, Heinz: Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik, München 1995, S.45.

<sup>23</sup> Kalender (2000): a.a.O., S. 26.

## Bilddarstellung

Im Computertomographen wird die räumliche Verteilung des linearen Schwächungskoeffizienten  $\mu$  gemessen und berechnet. Da dieser von der verwendeten Energie abhängig ist, würde ein Vergleich mit Messungen anderer Tomographen nur eingeschränkt möglich sein. Um dies zu vermeiden, wird der Schwächungskoeffizient über so genannte CT-Zahlen relativ zur Schwächung von Wasser angegeben.

$$\text{CT-Zahl} = (\mu_G - \mu_{\text{Wasser}}) / (\mu_{\text{Wasser}}) * 1000 \text{ HU}$$

mit  $\mu_G$  = Schwächungskoeffizient beliebiges Gewebe

HU = Hounsfield Units, Einheit der CT-Zahl

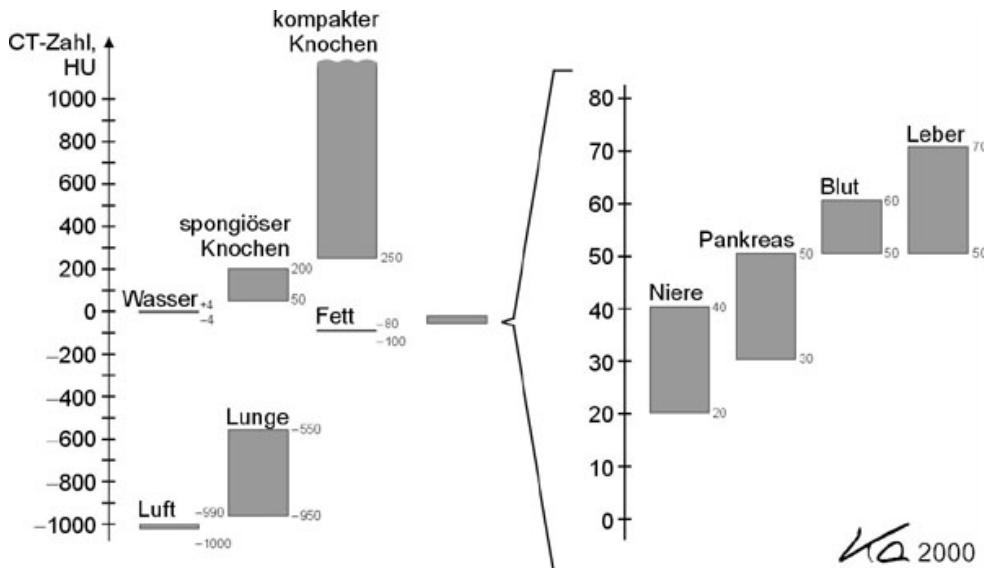


Abbildung 9 : Hounsfield-Skala, in: Kalender (2000), a.a.O., S.30

Auf der Hounsfield-Skala hat Wasser definitionsgemäß den Wert 0 HU und Luft den Wert -1000 HU. Die beiden Werte sind von der Energie der Röntgenstrahlung unabhängig und stellen die Fixpunkte der Skala dar. Während die meisten Weichteilgewebe lediglich durch ihre physikalische Dichte bestimmt sind, weist der Knochen neben seiner Dichte eine weitere Schwächungskomponente auf. Die hohe Ordnungszahl des Calciums ist maßgeblich für die höhere Schwächung verantwortlich, die im Bereich von bis zu 2000 HU liegen kann.

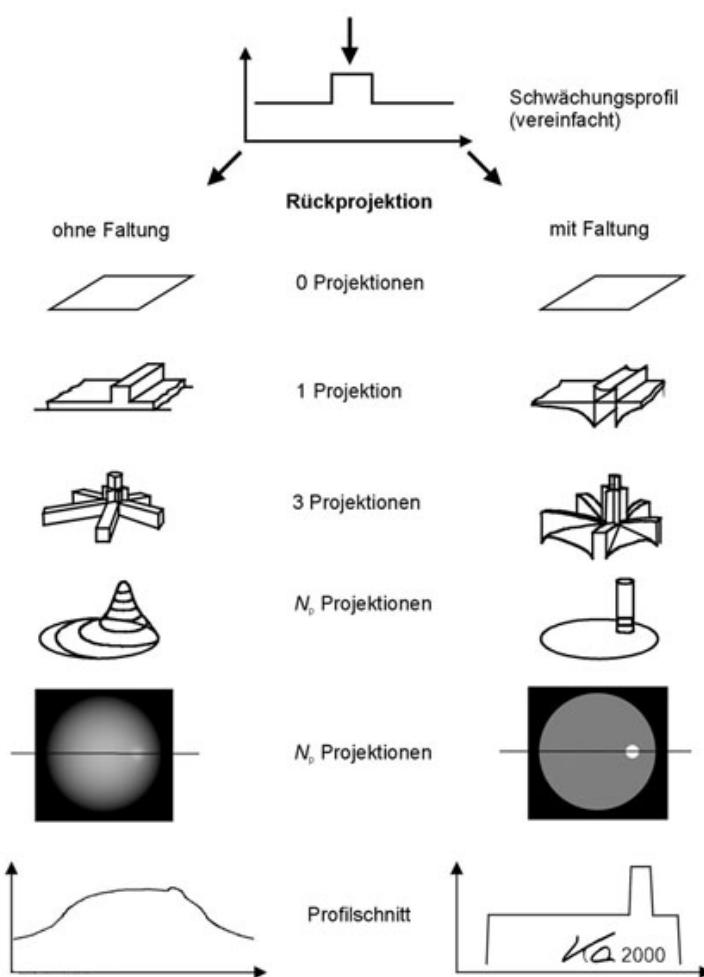


Abbildung 10 : (nach Kalender (2000) verändert, a.a.O., S. 28)

### Filterung durch Faltung

Aus dem gemessenen Profil lässt sich bereits durch einfache Rückprojektion ein Bild darstellen. (Abbildung linke Seite, ohne Faltung). Um jedoch ein qualitativ hochwertiges Bild zu erhalten, werden verschiedene Verfahren der Rekonstruktion angewandt. Neben der iterativen Rekonstruktion, der Fourier-Filterung und der Radonfilterung, hat sich besonders die Filterung durch Faltung (Konvolution) durchgesetzt. Sie zeichnet sich durch ihre hohe Geschwindigkeit und relative Einfachheit aus.<sup>24</sup>

### 1.3.3 Marching Cubes Algorithmus

Zur Berechnung dreidimensionaler Modelle aus den zweidimensionalen Schichtbildern (Tomogrammen) wird der *Marching Cubes Algorithmus* verwendet.<sup>25</sup> Tobias Gaugler<sup>26</sup> beschreibt die Vorgehensweise des Algorithmus folgendermaßen: Die Pixel der einzelnen

<sup>24</sup> Eger, Hans-Helmut: *Vorlesungsskript Biomedizinische Technik*. Wintersemester 2001/02.

<sup>25</sup> Rüegsegger, P., Koller, B., Müller, R.: "A Micro-Tomographic system for the nondestructive evaluation of bone architecture", in: *Calcified Tissue international* (1996), 58: S. 24-29.

<sup>26</sup> Gaugler, T.: „Generierung von dreidimensionalen Oberflächenmodellen aus Schichtbildern – Der Marching Cubes Algorithmus“, in: *Proseminar Informatik in der Medizin* (WS 2000/01), Karlsruhe, S. 4-11.

Schichtbilder werden bei diesem Verfahren als Eckpunkte von Quadern angesehen, die jeweils einen bestimmten Grauwert  $f(x,y,z)$  besitzen.

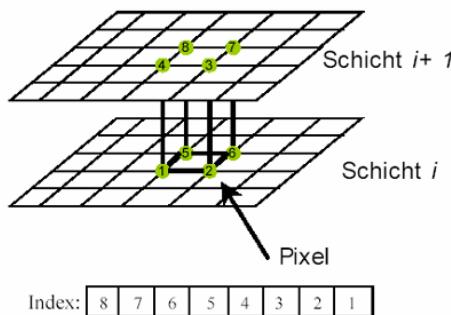


Abbildung 11

Zunächst wählt der Algorithmus aus zwei benachbarten Schichten jeweils vier übereinanderliegende Pixel aus und bildet daraus einen Quader (Würfel). Die Ecken dieser Würfel repräsentieren an diesen Stellen die jeweiligen Helligkeitswerte. Der Algorithmus bestimmt nun, wie die zu bildende Oberfläche den jeweils betrachteten Würfel schneidet und wandert (marches) dann zum nächsten. Um die

Schnittstellen im Quader zu berechnen, vergleicht er die Helligkeitswerte mit dem vorgewählten Schwellenwert (Threshold). Liegt der Helligkeitswert eines der acht Eckpunkte über oder auf dem Schwellenwert, so wird der Ecke des Würfels eine 1 zugeordnet. Ist jedoch der Schwellenwert größer, so liegt der Eckpunkt außerhalb der entstehenden Oberfläche und erhält eine 0. Bedingt durch die Tatsache, dass jede Ecke entweder innerhalb oder außerhalb der Oberfläche liegen kann, gibt es  $2^8 (=256)$  Möglichkeiten, wie die Oberfläche einen solchen Würfel schneiden kann und dabei den Würfel trianguliert. Durch Symmetrie lassen sich die Schnittmöglichkeiten auf 15 begrenzen, was zu deutlichen Geschwindigkeitsvorteilen bei der Berechnung führt.<sup>27</sup>

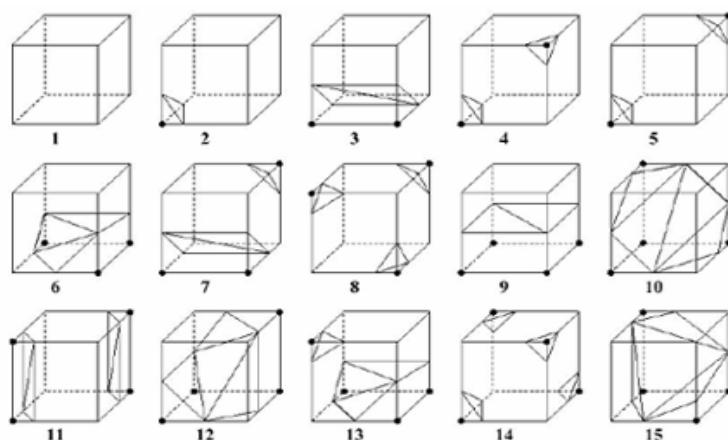


Abbildung 12

<sup>27</sup> Lorensen, W.E., Cline H. E.: „Marching Cubes: A high resolution 3D surface construction algorithm“, in: *Computer Graphics*, 21 (4)(1987), S. 163-169.

## Aufhärtung

Bei der Berechnung der Algorithmen zur Rekonstruktion muss der Aspekt der Aufhärtung der Strahlung beachtet werden. Der Effekt der Aufhärtung beruht auf der Tatsache, dass das Spektrum der Strahlung aus energiereichen (harten) und energieärmeren (weichen) Strahlen besteht. Auf dem Weg durch den Messkörper verliert die Strahlung - je nach Dichte und Durchmesser des Körpers - an Intensität. Dabei werden die weichen Strahlen deutlich mehr geschwächt als die harten. Es kommt zur Aufhärtung der Strahlung.

## 1.4 Erläuterung der Struktur-Indizes

### 1.4.1 Knochenvolumen - Bone Volume (BV/TV)

Das Verhältnis von Knochengewebe zu Weichteilgewebe (Bone Volume/Tissue Volume) gibt den prozentualen Knochenanteil (B.Ar) an der gesamten Messfeldfläche (Tb.Ar) an.

Trabecular Area (Tb. Ar): trabekuläre Fläche, die zur Messung ausgewählt wurde; entspricht der *region of interest* (ROI).

Bone Area (B. Ar): Bereich der trabekulären Fläche, die von Knochen bedeckt ist.

$$BV / TV = (B.Ar / T.Ar) \cdot 100\%$$

### 1.4.2 Fehleranalyse

In der Vergangenheit war das BV/TV das wichtigste Maß zur Evaluierung der Knochenfestigkeit und ist es, mit Einschränkungen auch heute noch. Mit diesem Index lassen sich auch nichtinvasive Messungen durchführen, um Veränderungen am Knochen in einem sehr frühen Stadium zu diagnostizieren. Die Messung der Knochenmasse muss jedoch mit anderen Parametern kombiniert werden, um mögliche Fehlinterpretationen auszuschliessen und um eine optimale Definition der individuellen Trabekelstruktur zu erreichen. So werden durch Perforationen isolierte Trabekel fälschlicherweise als funktionsfähige Knochenmasse erfasst, obwohl die Struktur des Knochens nachhaltig geschädigt ist. Als wichtigster Faktor zur qualitativen Bestimmung der intertrabekulären Netzwerkverbindungen wird im Nachfolgenden der *Trabecular Bone Pattern Factor* erläutert.

### 1.4.3 Trabecular Bone Pattern Factor (TBPF)

Knochenstabilität beruht nicht nur auf der Menge an Knochenmasse, sondern auch auf der dreidimensionalen Architektur des Trabekelnetzwerks. Es ist wichtig zu wissen, wie die Trabekel im Raum orientiert sind und wie sie miteinander verbunden sind. Der von Hahn et al. bereits 1988 eingeführte Parameter *Trabecular Bone Pattern Factor* (TBPF) ermöglicht die quantitative Erfassung der trabekulären Verknüpfung im zweidimensionalen Schnitt. Dabei liegt dem TBPF der Gedanke zu Grunde, dass die Verbindung von Strukturen über die Beziehung von konvexen zu konkaven Oberflächen beschrieben werden kann. Viele konkave Oberflächen präsentieren ein gut verknüpftes trabekuläres Netzwerk, wohingegen konvexe Oberflächen nur schwache Verbindungen der Strukturen darstellen. Zur Bestimmung des TBPF werden zwei Messungen von Knochenfläche ( $A_1$  und  $A_2$ ) und Knochenperimeter ( $P_1$  und  $P_2$ ) durchgeführt:

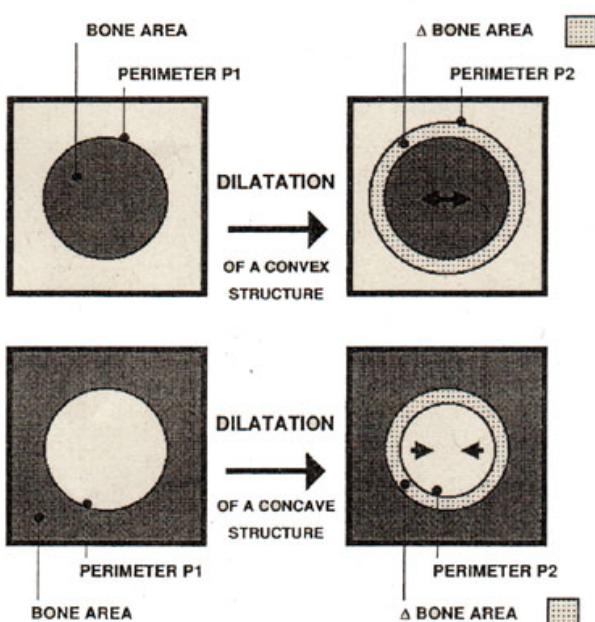


Abbildung 13

(Hahn, M. et al: "Trabecular Bone Pattern Factor-A New Parameter for Simple Quantification of Bone Microarchitecture", in: *bone*, 13, 327-330, 1992.)

dass Perforationen, die den Anteil konvexer Strukturen erhöhen, den TBPF schnell verändern. Durch den TBPF ist es möglich, minimale Veränderungen des spongiösen

Der TBPF ist definiert als „Quotient der Differenz aus erster und zweiter Messung“:  

$$\text{TBPF} = (P_1 - P_2)/(A_1 - A_2).$$

Überwiegen konvexe Strukturen, so wird der Knochenumfang größer ( $\Delta P$  ist positiv), respektive für konkave Strukturen kleiner. Daher lässt sich sagen, *je kleiner der TBPF, desto besser sind die Trabekel miteinander verbunden.*

Die Betrachtung von  $\Delta A$  neben  $\Delta P$  führt, in der Berechnung des TBPF, zu einer leichten Übergewichtung der konvexen Teilstrukturen. Dies führt dazu,

Netzwerks darzustellen, die die Stabilität vermindern, aber nicht durch einen Verlust an Knochenmasse festzustellen sind.<sup>28</sup>

#### 1.4.4 Structure Model Index (SMI)

Mit dem *Structure Model Index* (SMI) wird das strukturelle Erscheinungsbild des trabekulären Knochens bestimmt. Dabei wird über die Knochenoberfläche ( $dBS/dr$ ) abgeleitet und die Konvexität der Struktur in Beziehung zu einem Modelltyp gestellt.

$$SMI = 6 \cdot \frac{BV \cdot \frac{dBS}{dr}}{BS^2}$$

Ein SMI von 0 entspricht dem Plättentyp, der aus idealen (flachen) Platten besteht. Ideale zylindrische Stäbe hingegen haben ein SMI von 3 (lineare Oberflächenvergrößerung bei Erweiterung der Stäbe). Werte unter 0 sind auf „Luftblasen“ im Knochen zurückzuführen, d.h. konkave Strukturen ergeben eine negative Ableitung.<sup>29</sup>

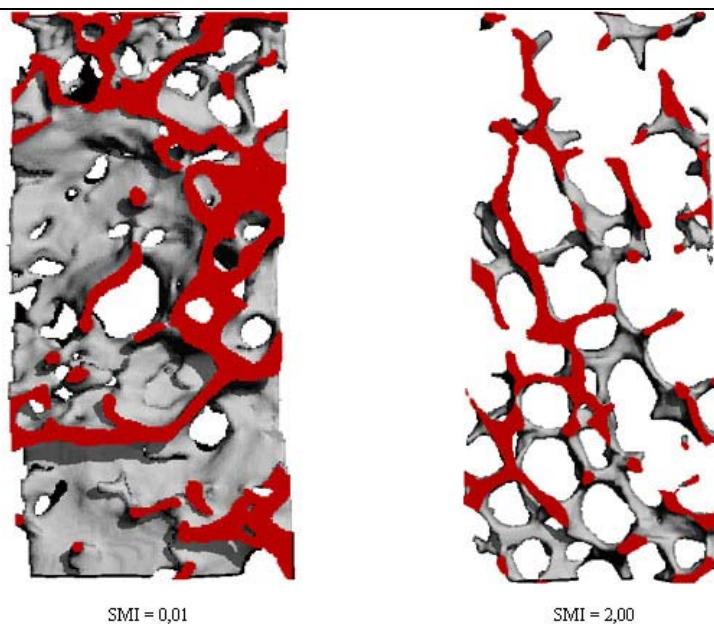


Abbildung 14

<sup>28</sup> Hahn, M., Vogel, M. et al.: “Trabecular Bone Pattern Factor – A New Parameter for Simple Quantification of Bone Microarchitecture”, in: *Bone*, 13, 237-330, 1992.

<sup>29</sup> Hildebrand, T., Rüegsegger, P.: “Quantification of bone microarchitecture with the structure model index”, in: *Comp Meth Biomech Eng* 1997;1; S. 15-23.

Verglichen mit dem Index nach Singh (1978) entspricht ein SMI von 0 dem Singh-Index Typ I und ein SMI von 3 dem Singh-Index Typ III. Sehr häufig werden Werte um 2 erhalten, da die Struktur der Spongiosa durch das Vorhandensein beider Strukturelemente geprägt ist. Die jeweilige Tendenz der trabekulären Architektur kann mit dem SMI recht gut dargestellt werden kann.<sup>30</sup>

#### 1.4.5 Connectivity Density (Conn. D.)

Der Trabecular Bone Pattern Factor beschreibt die Art und Qualität der Verbindungen, die Verbindungsichte indes deren Anzahl. Die Berechnung erfolgt nach der Conn-Euler-Methode, wobei im Wesentlichen die Schnitte gezählt werden, die dazu notwendig sind, eine Struktur aus ihrem Umfeld herauszutrennen. Je mehr Schnitte benötigt werden, um das größte zusammenhängende Teil zu schneiden, desto stärker ist der Zusammenhalt der Struktur.<sup>31</sup>

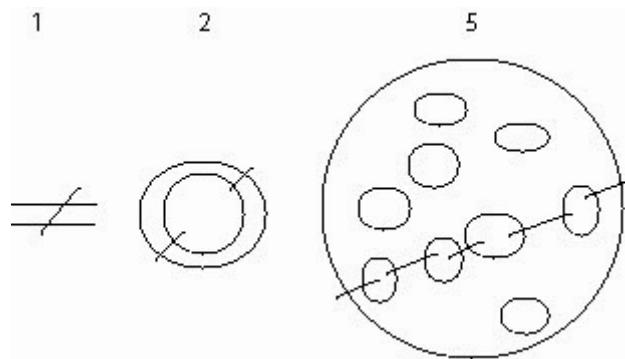


Abbildung 15 : Connectivity Density

---

<sup>30</sup> Scanco Medical AG: *MicroCT 20 User's Guide Software Revision 3.1*, S. 101.

<sup>31</sup> Scanco Medical AG: a.a.O., S. 102.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Knochenbiopsien

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zur Untersuchung der spongiösen Architektur Beckenkammbiopsien verwendet. Da generalisierte Osteopathien in der Regel durch endokrine Störungen oder allgemeine metabolische Prozesse bedingt sind, werden alle Zellen des Skelettsystems beeinflusst. Meist sind statisch belastete Abschnitte verstärkt Veränderungen unterworfen, als weniger stoffwechselaktive Skelettab schnitte. Es besteht somit die Möglichkeit, mit einer Biopsie aus einem Skelettab schnitt Rückschlüsse auf die Gesamtsituation zu ziehen. Dazu hat sich besonders die Beckenkammbiopsie bewährt, da sie einen hohen Anteil an Spongiosa aufweist und die Entnahme kaum Komplikationen bedingt. Die Biopsie muss jedoch bestimmte Voraussetzungen erfüllen: Sie muss eine ausreichende Größe aufweisen, von entnahmebedingten Artefakten frei sein und für die zugrundeliegende Läsion repräsentativ sein.<sup>32</sup> Zur Entnahme der Biopsien stehen drei Verfahren zur Auswahl: die vertikale Beckenkammbiopsie nach Burkhardt, die Entnahmetechnik nach Jamshidi und die von Bordier entwickelte transiliakale Beckenkammbiopsie.

---

#### Burkhardt-Technik:

Vertikale Entnahme mit Hilfe einer Bohrfräse, 2 cm hinter der Spina iliaca anterior superior

---

#### Jamshidi-Technik:

Entnahme einer dünnen Knochenprobe aus den dorsalen Teilen des Beckenkamms mit Hilfe einer Stanznaadel.

---

#### Methode nach Bordier:

Die Entnahme erfolgt am besten 5-10 cm dorsal und 3 cm kaudal der Spina iliaca anterior superior im Bereich des Tuberculum iliacum

---

---

<sup>32</sup> Delling, G.: "Skelettsystem", in: *Pathologie*, Remmele, W. (Hrsg.), Berlin 1984, S. 689f

Die beiden ersten Verfahren eignen sich hervorragend für hämatologische Fragestellungen, sind jedoch für weitergehende osteologische Beurteilungen, wie die der dreidimensionalen Struktur, weniger geeignet. Mit der Jamshidi-Nadel werden sehr kleine Biopsiezylinder gewonnen, die Variationen zwischen benachbarten Biopsieorten nicht darstellen und somit Messergebnisse verfälschen können.<sup>33</sup> Die Entnahme von großen Biopsiezylindern aus der Beckenschaufel in horizontaler (koronarer) Richtung ergibt optimale Biopsien für die Bewertung der trabekulären Mikroarchitektur. Die Entnahme (nach Bordier) erfolgt am besten 5-10 cm dorsal und 3 cm kaudal der Spina iliaca anterior superior im Bereich des Tuberculum iliacum, da die Beckenschaufel an dieser Stelle sehr breit ist und die Struktur der Spongiosa repräsentativ für das Gesamtskelett ist.<sup>34</sup> Bei letztgenannter Technik können sich entnahmedingte Artefakte weniger optimal auswirken, da sie den möglichen Messbereich einengen.

Nach der Entnahme müssen die Biopsien zu Erhaltung der optimalen Struktur der Knochenzellen und der ossären Strukturen (mineralisierter Knochen, Osteoid) fixiert werden. Dazu ist eine Fixation in 4% igem, gepufferten Formalin (pH 7,4) notwendig.

Fixationslösung: 1 Teil      Formaldehydlösung 37%, säurefrei  
                                9 Teile    Phosphatpufferlösung pH 7,0<sup>35</sup>

In diesem fixierten Zustand wurden die Biopsien zunächst mit dem Computertomographen untersucht und erst im darauffolgenden Schritt für die histologische Untersuchung aufbereitet, in der die eindeutige Diagnose gestellt wurde.

---

<sup>33</sup> Grote, H. J.: Strukturanalyse der Spongiosa von Wirbelsäule und Beckenkamm. *Dissertation*, Hamburg 1993, S. 65.

<sup>34</sup> Delling, G.: „Pathologische Diagnose und Therapieeffekte – die Bedeutung der Beckenkammbiopsie“, in: *Therapie primärer und sekundärer Osteoporosen. Bad Pyrmont Repetitorium Osteologicum II*. Pollähne, W. (Hrsg.), Stuttgart 1999.

<sup>35</sup> Hahn, M. et al.: “Undecalcified preparation of bone tissue – report of technical experience and development of new methods”, in: *Virchows Archiv A*. 418 (1991), (Stand August 2002), S. 1-7.

### 2.1.1 Skeletterkrankungen

Generalisierte Skeletterkrankungen sind normalerweise durch endokrine Störungen oder allgemeine Stoffwechsel-Prozesse bedingt.

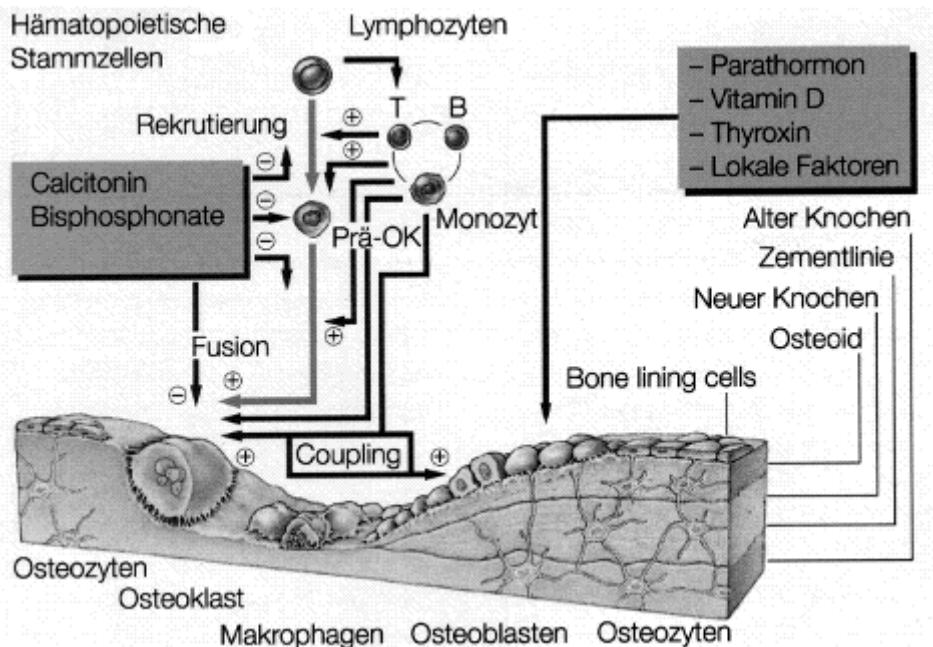


Abbildung 16 : verändert nach Bartl et al., Tumorzentrum München (1998), <http://www.krebsinfo.de>

Die Untersuchung der dreidimensionalen Architektur der Spongiosa ist an folgenden stoffwechselbedingten Skeletterkrankungen vorgenommen worden:

- Osteoporose (4120)
- Osteomalazie – Vitamin-D abhängig (4230)
- renale Osteopathie – Parathormon abhängig (4232)
- Morbus Paget (6010)

Der vierstellige Zahlenkombination stellt den Diagnoseschlüssel dar und wird zur Vereinfachung in den Diagrammen angewendet.

### 2.1.1.1 Osteoporose

Die Osteoporose ist durch eine Reduktion der Knochenmasse bei normaler Mineralisation charakterisiert. Sie geht dabei über die „normale“ altersbedingte Abnahme der Knochenmasse hinaus und weist ferner Mikrofrakturen auf. Sie ist die am meisten verbreitete Form von stoffwechselbedingten Knochenkrankheiten. Die Anzahl der Prozesse, die im Zusammenhang mit einem Verlust an Knochenmasse stehen, ist immens. Aus histologischer Sicht ist das Resultat jeder Störungsursache ein Defizit an Knochenmasse, obwohl unterschiedliche pathologische Mechanismen daran beteiligt sind. Prinzipiell stellt die Osteoporose eine heterogene Gruppe von Zuständen unterschiedlicher Pathogenese dar, deren Mechanismen mit verminderter, normalem oder erhöhtem Knochenumbau einhergehen.<sup>36</sup>

In dieser Studie wurden Osteoporosen mit niedrigem Knochenumbau (low turnover) und hohem Knochenumbau (high turnover) untersucht.

### 2.1.1.2 Osteomalazie

Die Osteomalazie wird im Erwachsenenalter durch einen Vitamin-D-Mangel bzw. eine Vitamin-D-Stoffwechselstörung nach Abschluß des Längenwachstums hervorgerufen. Die Erkrankung geht mit einer Hypokalzämie, radiologisch und tomographisch feststellbarer Kalksalzminderung des Skeletts, Umbauzonen (Looser) und einer histologisch nachweisbaren Osteoidose einher.<sup>37</sup> Die Erkrankung kann jedoch auch bei chronischen Leber- und Nierenerkrankungen auftreten.

---

<sup>36</sup> Genant, H., “Radiology of Osteoporosis”, in: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, Second Edition, (ed.) The American Society for Bone and Mineral Research, 1993, S. 229.

<sup>37</sup> Delling, G (1984).: a.a.O., S. 695

### 2.1.1.3 Renale Osteopathie

Bei eingeschränkter Nierenfunktion, bzw. terminaler Niereninsuffizienz kommt es zu Knochenveränderungen, die durch Zunahme des Osteoids, Fibroosteoklasie und Änderungen der Knochenmasse charakterisiert sind. Die renale Osteopathie ist eine Mischform von sekundärem Hyperparathyreoidismus, Osteomalazie und Osteoporose, die zu quantitativ unterschiedlichen morphologischen Veränderungen an den Knochentrabekeln führt.<sup>38</sup>

Typ	Histologisches Bild	Ursache
I	Fibroosteoklasie	sek. Hyperparathyreoidismus
II	Osteoidose (Volumen- und/oder Oberflächenosteoidose)	Mineralisationsstörung
III	Fibroosteoklasie und Osteoidose	sek. Hyperparathyreoidismus und Mineralisationsstörung
a	endostaler Spongiaumbau reduziert	
b	endostaler Spongiaumbau normal oder gering erhöht	
c	endostaler Spongiaumbau stark erhöht	
-	zusätzliche Reduktion der Knochenmasse (Osteopenie)	
+	Zunahme der Knochenmasse (Osteosklerose)	

Tabelle verändert nach Delling G. et al.,: „Pathomorphologie der renalen Osteopathie“, in: *Nieren- und Hochdruckkrankheiten*, Jahrgang 23, 2. Supplement, Dezember 1994, S. 55-60.

### 2.1.1.4 Morbus Paget

Der Morbus Paget wird auch als *Osteodystrophia deformans* bezeichnet. Die Krankheit zeichnet sich einerseits durch einen verstärkten Knochenabbau und andererseits durch einen erhöhten Knochenumbau aus. Der Umbau innerhalb der BMU erfolgt nicht mehr in einem koordinierten, gleichmäßigen und zeitlich definiertem Ablauf, sondern verläuft „chaotisch“. Der erhöhte Knochenumbau im Rahmen des gestörten *remodeling* ist auf

<sup>38</sup> Delling, G (1984).: a.a.O., S. 701.

bestimmte Knochenregionen begrenzt. Dadurch kommt es zu einer krankhaften Knochenstruktur, die besonders durch verbreiterte Trabekel, eine geringere Dichte und eine größere Anfälligkeit für Deformierungen gekennzeichnet ist.<sup>39</sup>

### 2.1.2 Fehleranalyse

Die Messergebnisse der trabekulären Knochenstruktur werden vom Entnahmestandort der Biopsie beeinflusst. Man unterscheidet dabei zwischen einer systematischen und einer unsystematischen Variation der Spongiosastruktur im Beckenkamm.

Nach Grote<sup>40</sup> betrifft die systematische Variation den Abstand des Biopsieortes von der Spina iliaca anterior superior (SIAS) nach dorsal und der Crista iliaca nach distal. Das Knochenvolumen und die intertrabekulären Verknüpfungen nehmen innerhalb der ala ossis ilii (Beckenschaufel) von proximal nach distal ab. So ist festzustellen, dass Biopsieorte, die sehr weit distal gelegen sind, zu verfälschten niedrigen Werten für BV/TV und TBPF führen und von daher folglich nicht zur Untersuchung der spongiösen Struktur verwendet werden sollten.

Neben der systematischen Variation der Beckenkammbiopsie in Abhängigkeit vom Entnahmestandort der Biopsie, weist der Beckenkamm eine unsystematische Inhomogenität auf. Dies führt dazu, dass bereits ein besonders stark ausgeprägter Trabekel erhebliche Auswirkung auf das ortsgewöhnliche Knochenvolumen ausüben kann. Besonders die Entnahmetechnik nach Jamshidi birgt die Gefahr, mit der sehr schmalen Nadel einen zu kleinen, nicht repräsentativen Bereich auszuwählen.

Als weitere Fehlerquelle ist die mechanische Veränderung des Knochengewebes (Mikrofrakturen, Knochenartefakte) zu nennen, die besonders bei fortgeschrittenen Knochenmasseverlusten auftreten kann. Als Folge würde ein zu hoher Trabecular Bone Pattern Factor ermittelt werden und somit fälschlicherweise eine schlechte intertrabekuläre Verbindung ergeben.

---

<sup>39</sup> Siris, Ethel S.: „Paget’s Disease of Bone“, in: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, Second Edition, (ed.) The American Society for Bone and Mineral Research, 1993, S. 376.

<sup>40</sup> Grote (1993), a.a.O., S. 63-65.

## 2.2 Messparameter

### 2.2.1 Mikrocomputertomograph $\mu$ CT 20

Die Messungen der Beckenkammbiopsien wurden am Mikrocomputertomographen  $\mu$ CT 20 der Firma Scanco Medical AG Zürich durchgeführt.



Abbildung 17 : Scanco Medical AG, Basserdorf, Schweiz

---

#### Measurement Method

Measurement type: Computed tomography, Fan-Beam

Single-Slice Mode

Multi-Slice Mode (up to 10000 slices)

Measurement area: Ø max. 17 mm, 5 calibrated positions (magnifications)

longitudinal max. 50 mm

#### Duration of Measurement:

15 to 120 sec. per slice (including reconstruction)

X-Ray-Source: 7  $\mu$ m spot-size X-Ray-Tube with a current

of 0.16 mA and a mean energy of 35 keV (50 kVp)

#### Resolution

Slice Thickness: 25 - 35  $\mu$ m

Image-Matrix: 512 x 512 or 1024 x 1024 Pixels

Resolution: ~15-25  $\mu$ m (10% MTF), 8-34  $\mu$ m nominal (pixel size)

#### Computer System:

Computer: Compaq AlphaStation, 256 MB RAM

### 2.2.2 Auswahl des Messbereichs/Parameter

Um den Messbereich zur Datengewinnung optimal erfassen zu können, wird zunächst eine - der konventionellen Röntgenaufnahme entsprechende - Übersichtsaufnahme (Scout-View) gemacht. Da die Beckenkammbiopsien, je nach Entnahmetechnik, größere Anteile an Kortikalis aufweisen, ist es wichtig, diese Areale von der Messung auszuschließen. Da die Kortikalis sehr kompakt und dicht ist, lässt sie sich gut von der Spongiosa im Scout-View unterscheiden.

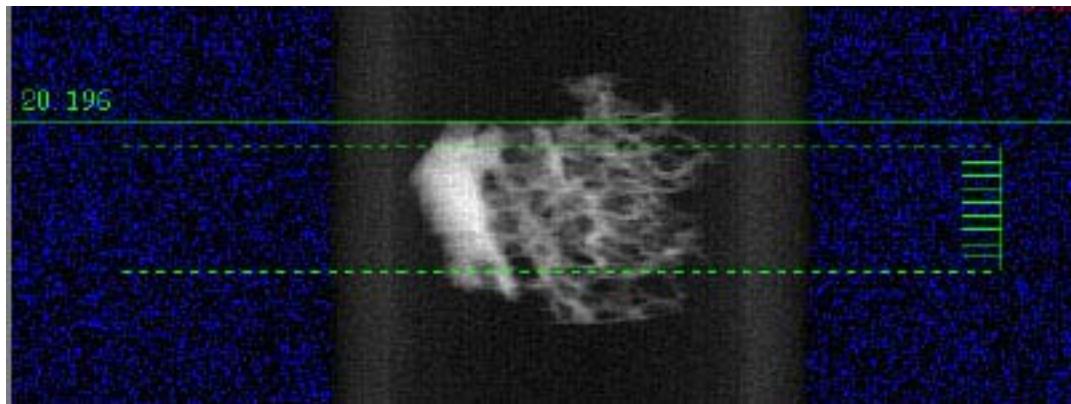


Abbildung 18 : Scout-View einer Knochenbiopsie. Links: Kortikalis, rechts: Spongiosa

Die Messungen der Biopsien wurden mit folgenden Parametern durchgeführt:

Anzahl der Scheiben (Slices): 300; Länge: 6,58 mm

Intergrationszeit: 80 ms

Increment: isotrop, 22 µm

Auflösung: 512 \* 512 Pixel (600 Projektionen)

In der Praxis hat sich eine Scheibenanzahl von 300 Stück bewährt, da sie genügend groß ist, um repräsentativ für eine Biopsie zu sein, und klein genug, um die Rechenleistung des Alpha-Servers nicht zu übersteigen und somit einen Routinebetrieb des Computer-tomographen zu gewährleisten.

### 2.2.3 Evaluierung:

Mittels der Bildrekonstruktion wird ein zweidimensionales Schichtbild (Tomogramm) erhalten, das die komplette Information enthält. Um einen Detailreichtum zu begrenzen, muss das Bild, mittels der Parameter *Gauss*, *Sigma* und *Threshold* segmentiert werden.

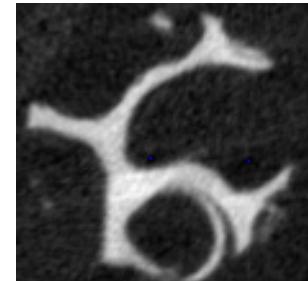


Abbildung 19 :  
Schichtbild nach Messung

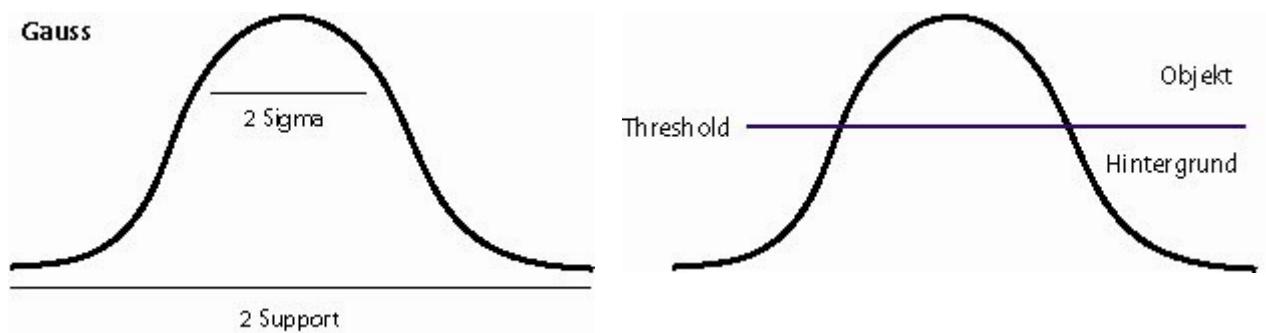


Abbildung 20

Die beiden Parameter *Sigma* und *Support* bestimmen die Form der Verteilungskurve.

Um die ermittelten Ergebnisse miteinander vergleichen zu können, wurde ein fixer Schwellenwert (Threshold) verwendet. In diesem Fall wird ein Bereich mit einem oberen und unteren Schwellenwert definiert, in dem die Werte als Knochen interpretiert werden. Liegen die Werte außerhalb diesen Bereichs werden sie als Hintergrund ausgewertet. Um den Knochen von Knochenmark oder Fett zu separieren, ist es wichtig, den unteren Schwellenwert genau zu bestimmen. Der obere Wert wurde mit 1000 (entsprechend 100 Prozent) festgelegt.

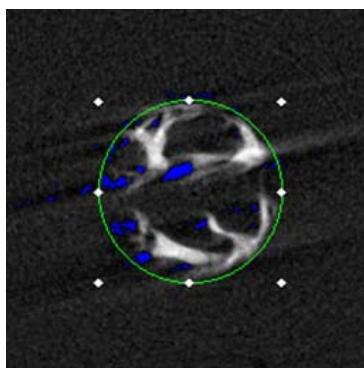
Bei den ermittelten Werten handelt es sich um Erfahrungswerte, die im Fall der Beckenkammbiopsien optimale Ergebnisse liefern:

Segmentation: Sigma=1,2; Support=2; Threshold =200

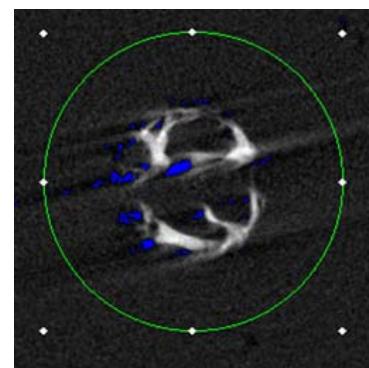
Wird der untere Schwellenwert zu hoch angesetzt, werden Knochenwerte als Knochenmark oder Fett fehlinterpretiert, woraus niedrigere BV/TV resultieren. Bei einem geringfügig erhöhten unteren Schwellenwert von 275 waren Abweichungen von bis zu 14 Prozent zu beobachten.

#### 2.2.4 Fehleranalyse

Die Messergebnisse der trabekulären Struktur werden durch die Auswahl des Messfeldes beeinflusst. Wird bei der Auswahl des Messbereichs Kortikalis mit zur Messung aufgenommen, so führt dies zu falsch hohen Knochenmassewerten. Im Gegensatz hierzu führen zu groß definierte Messbereiche der trabekulären Fläche (Tb. Ar, ROI) zu verfälschten niedrigen Knochenmassewerten. Der Trabecular Bone Pattern Factor ist von der Größe der ROI unabhängig, die intertrabekulären Verbindungen werden korrekt ausgewertet.



ROI optimal angepasst
BV/TV 23,2%
TBPF 1,773



ROI zu groß
BV/TV 8,5%
TBPF 1,770

Abbildung 21

### 2.3 Reduzierung der dreidimensionalen Darstellung

Bei der Beurteilung der spongiösen Strukturen stellten Delling et al fest, dass sich dichtere Knochenformationen weniger eindrucksvoll darstellen lassen.<sup>41</sup> Um die Strukturen für den Betrachter leichter zugänglich zu machen, wurde die Biopsie in mehreren Schritten reduziert und die Schnittflächen zur Markierung dunkel gefärbt.

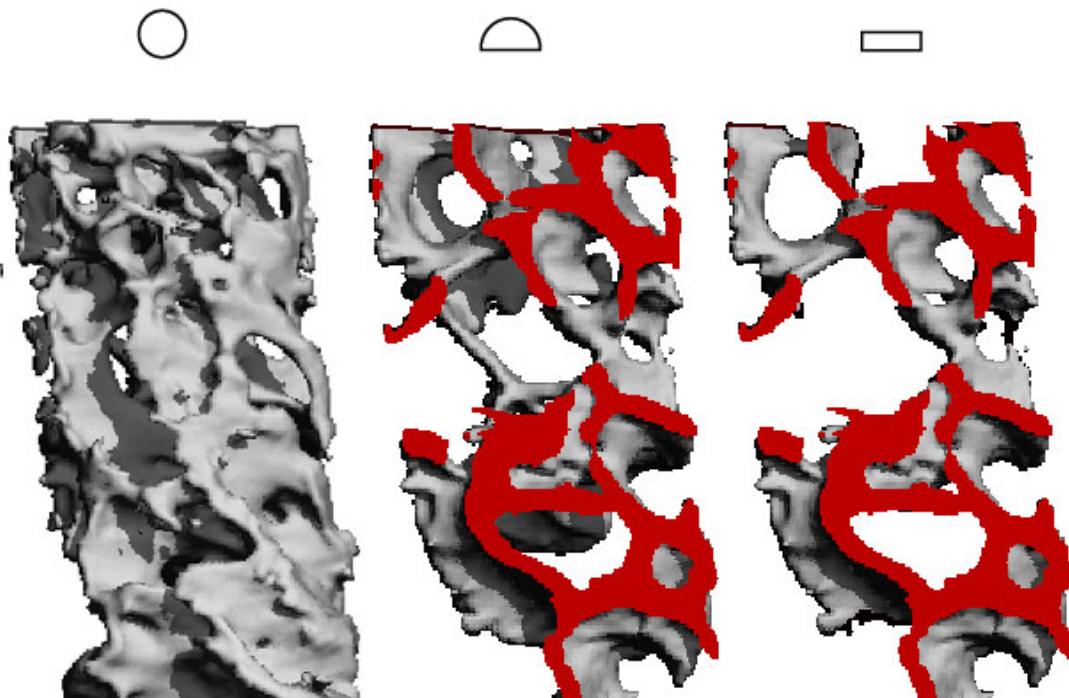


Abbildung 22 : Reduzierung der dreidimensionalen Ansicht

---

TP<sup>4/PT</sup> Delling, G., Hahn, M., Bonse, U. et al.: „Neue Möglichkeiten der Strukturanalyse von Knochenbiopsien bei Anwendung der Mikrocomputertomographie ( $\mu$ CT)“, in: *Pathologe* (1995) 16, S. 342-347.

## 2.4 Histomorphometrie

Nach Weibel<sup>42</sup> ist die Morphometrie eine Methode zur quantitativen Analyse makroskopischer und mikroskopischer Objekte, welche Körper-, Organ-, Gewebe- und Zellkompartimente umfassen. Ziel dabei ist eine möglichst exakte und objektive Beschreibung histologischer Strukturen. Die zu untersuchenden lichtmikroskopischen Strukturen sollten hinsichtlich ihrer Form, Größe und Verteilung charakterisierbar und durch spezifische Färbemethoden darstellbar sein.

Als Standard für die Knochenmorphometrie hat sich die Trichromfärbung nach Goldner etabliert, da neben guter Zellfärbung mineralisierte und nicht-mineralisierte Knochenmatrices farblich klar unterschieden werden können.

Trichlorfärbung nach Goldner:

1. Die Schnitte entplasten und in Wasser bringen
2. Kernfärbung in Weigerts Eisenhämatoxylin oder Mayers Hämalaun, 15 Min.
3. Spülen in Aqua dest.
4. Wässern in (warmen) Leitungswasser, 15 Min.
5. Spülen in Aqua dest.
6. Färbung in Säurefuchsin-Ponceau, 15-20 Min.
7. Zweimal kurz in 1%iger Essigsäure spülen
8. Differenzieren in Phosphorwolframsäure Orange G, 7-8 Min.
9. Zweimal kurz in 1%iger Essigsäure spülen
10. Färben mit Lichtgrün, 10-15 Min.
11. Spülen in 1%iger Essigsäure, 2-4 Min.
12. Auswaschen in Aqua dest.
13. Entwässern in 70%igem und 100%igem Äthyalkohol
14. Über EBE (Xylol) in Eukitt einschließen.

Das mineralisierte Knochengewebe und das Kollagen werden leuchtend grün, die verkalkte Knorpelmatrix hellgrün, das Osteoid rot, die Zellkerne blauschwarz, das Zytoplasma rötlich-braun und die Erythrozyten orange gefärbt.<sup>43</sup>

---

<sup>42</sup>PT Weibel zitiert nach Romeis, B.: *Mikroskopische Technik*, München (1989), S. 328f.

<sup>43</sup> Romeis, B., a.a.O., S. 558.

---

Mittels der Histomorphometrie ergeben sich für die Bestimmung der Struktur des Knochens folgende Parameter: Knochenvolumen (BV/TV), Trabekeldicke (Tb. Th.), Trabekelabstand (Tb. Sp.), Knochenoberfläche (BS/BV) sowie die intertrabekuläre Vernetzung (TBPF). In Bezug auf die Ermittlung der Daten, stellt die Histomorphometrie den so genannten „gold standard“ dar.

Da in dieser Studie die oben genannten Datensätze mittels eines Computertomographen erstellt wurden, stand vor Beginn der Untersuchung die Frage, inwiefern die erhobenen Daten Aussagekraft und Anspruch auf Richtigkeit besitzen. Um die CT als neue Methode zur Evaluierung der trabekulären Stukturen zu etablieren, verglichen Genant et al<sup>44</sup>, Lang et al<sup>45</sup> und Müller et al<sup>46, 47</sup> histologische Bilder mit hochauflösenden CT-Bildern. Müller et al fanden Übereinstimmungen für das Verhältnis der Werte aus Histomorphometrie und korrespondierendem CT-Bild: Knochenvolumen (0,9-1,1) und die Knochenoberfläche (1,5-1,7). Die trabekuläre Dicke und der trabekuläre Abstand hatten ein Verhältnis von jeweils 0,5-0,7.

Uchiyama et al<sup>48</sup> ermittelten eine bessere Korrelation zwischen CT und Histomorphometrie: BV/TV ( $r=0,949$ ,  $P<0,001$ ), Tb. Th. ( $r=0,907$ ,  $P<0,0001$ ), Tb.N ( $r=0,759$ ,  $P<0,005$ ) und Tb.Sp. ( $r=0,930$ ,  $P<0,001$ ). Nach Uchiyama ist die Messung mit dem Computertomographen präziser, schneller und weniger destruktiv.

Die hier beschriebenen Ergebnisse konnten in einer eigenen Untersuchung nachvollzogen werden und somit die Computeromographie als geeignete Untersuchungsmethode für diese Studie qualifizieren.

---

<sup>44</sup> Genant, H.K., Gordon, C., Jiang, Y., Lang, T. F., Link, T. M., Majumdar, S.: „Advanced imaging of bone macro and micro structure“, in: *Bone* (1999); 25, S. 149ff.

<sup>45</sup> Lang, T.F., Keyak, J.H., Heitz, M.W. et al.: „Volumetric computed tomography of the proximal femur: precision and relation to bone strength“, in: *Bone* (1997); 21, S. 101-108.

<sup>46</sup> Müller, R., Hahn, M., Vogel, M., Delling, G., Rüegsegger, P.: „Morphometric Analysis of Noninvasively Assessed Bone Biopsies: Comparison of High-Resolution Computed Tomography and Histologic Sections“, in: *Bone* (1996); 18, S. 215-220.

<sup>47</sup> Müller, R., Van Campenhout, H., Van Damme, B., et al.: „Morphometric analysis of human bone biopsies: a quantitative structural comparison of histological sections and micro-computed tomography“, in: *Bone* (1998); 23, S. 59-66.

<sup>48</sup> Uchiyama, T., Tanizawa, T., Muramatsu, H., Endo, n., Takahashi, H. E., Hara, T.: „A Morphometric Comparison of Trabecular Structure of Human Ilium Between Microcomputed Tomography and Conventional Histomorphometry“, in: *Calcif Tissue Int* (1997); 61, S. 493-498.

### 3 Ergebnisse

#### Statistische Auswertung

Das erhobene Datenmaterial wurde für die statistische Auswertung zunächst unter Berücksichtigung des Lebensalters, Geschlechts und der von Prof. Dr. med. G. Delling gestellten Diagnose gruppiert. Aufgrund der geringen Fallzahl der einzelnen Osteopathien kamen für die statistische Auswertung nur parameterfreie Testverfahren zur Anwendung. Da es sich bei den Biopsien um ad hoc-Stichproben handelt, ist eine Verallgemeinerung der Ergebnisse auf die Grundgesamtheit nur bedingt möglich.<sup>49</sup> Zum Vergleich der Gruppen hinsichtlich der zentralen Tendenz wurde der Mann-Whitney U-Test benutzt.<sup>50, 51</sup> Das Signifikanzniveau wurde mit  $\alpha = 0,05$  festgelegt.

Wegen der geringen Fallzahl war es zum einen nicht möglich, den Einfluss des Alters auf die Ergebnisse zu berücksichtigen, zum anderen konnten keine Rückschlüsse auf geschlechtsspezifische Unterschiede gezogen werden (Tabellen 1 – 3).

Die statistische Prüfung auf geschlechtsspezifische Unterschiede des Knochenvolumens (BV/TV) erbrachte keine signifikanten Ergebnisse. (Mann-Whitney U-Test)

Stichprobe 1	Stichprobe 2	Diagnose	U	p
Mann	Frau	Osteoporose (highturnover)	14	n.s
		Osteoporose (lowturnover)	11	n.s
		renale Osteopathie IIIb	7	n.s
		Osteomalazie	n.v.	n.s
		Morbus Paget	9	n.s
		normaler Knochen	3	n.s

Tabelle 1

<sup>49</sup> Bortz, J., Lienert, G. A.: *Kurzgefaßte Statistik für die klinische Forschung*, Berlin (1998), S. 16f.

<sup>50</sup> ebenda, a.a.O., S.126-135.

<sup>51</sup> Software: *Analyse-it*, Version 1.68, Analyse-it Software Ltd., 2003.

Die statistische Prüfung auf geschlechtsspezifische Unterschiede des Structure Model Index (SMI) erbrachte keine signifikanten Ergebnisse. (Mann-Whitney U-Test)

Stichprobe 1	Stichprobe 2	Diagnose	U	p
Mann	Frau	Osteoporose (highturnover)	10	n.s
		Osteoporose (lowturnover)	16	n.s
		renale Osteopathie IIIb	10	n.s
		Osteomalazie	n.v.	n.s
		Morbus Paget	8	n.s
		normaler Knochen	2	n.s

Tabelle 2

Die statistische Prüfung auf geschlechtsspezifische Unterschiede des Trabecular Bone Pattern Factor (TBPF) erbrachte keine signifikanten Ergebnisse. (Mann-Whitney U-Test)

Stichprobe 1	Stichprobe 2	Diagnose	U	p
Mann	Frau	Osteoporose (highturnover)	6	n.s
		Osteoporose (lowturnover)	12	n.s
		renale Osteopathie IIIb	12	n.s
		Osteomalazie	n.v.	n.s
		Morbus Paget	9,5	n.s
		normaler Knochen	2	n.s

Tabelle 3

### 3.1 Osteoporose

Die spongiöse Struktur der Osteoporose weist ein stabartiges Erscheinungsbild auf. Vergleichbare statische Bauwerke - etwa der Eiffelturm oder Brücken - zeigen, dass optimale Stabilität auch mit sehr wenig Masse gewonnen werden kann. Problematisch wirkt sich bei diesen grenzwertigen Konstruktionen die Tatsache aus, dass selbst kleine Variationen zu Stabilitätsproblemen führen. Würde man eine Strebe (Trabekel) an einem Ort entfernen, um sie an anderer Stelle einzufügen, würde sich die gesamte Knochenmasse nicht ändern, die Stabilität jedoch wäre stark verringert. Es ist daher zu beachten, dass die Mikroarchitektur der Trabekel zur Stabilität der Gesamtstruktur einen wichtigen Beitrag leistet.

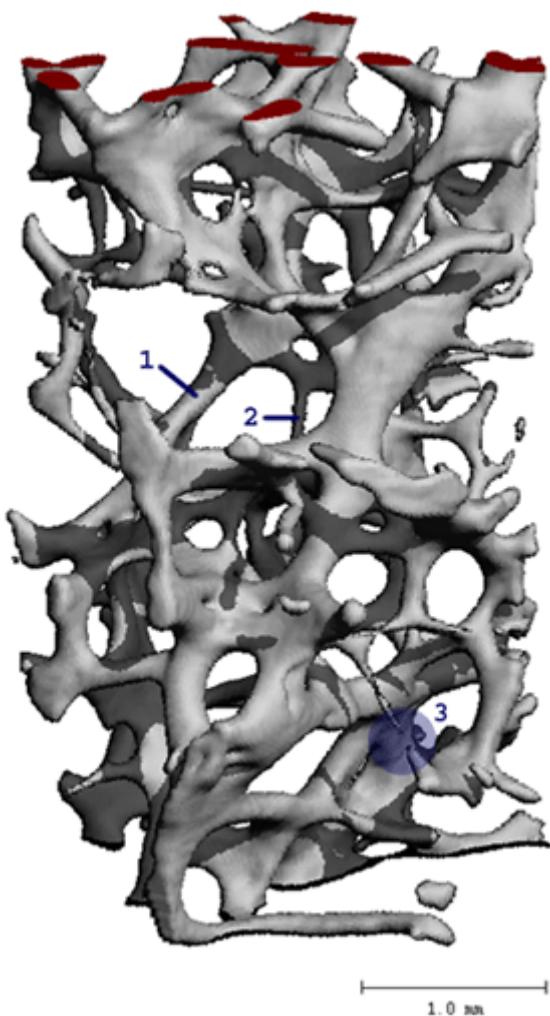


Abbildung 23 stellt die typische stabartige ( $SMI = 2,62$ ) Architektur der osteoporotischen Spongiosa dar, die noch kleinere plattenartige Strukturen enthält. Die Ziffern 1 -3 stellen Wegmarken der „Verstabung“ dar: Zunächst verlieren dicke Trabekel (1) an Knochenmasse und verdünnen sich (2), bis der Trabekel typischerweise in der Mitte auseinander bricht (3). So entstehen zwei freie Trabekel-Endstücke, die ohne Funktion im spongiösen Netzwerk verbleiben und somit die Knochenmasse nur geringfügig ändern, die intertrabekulären Verbindungen jedoch stark schwächen (TBPF = 5,51).

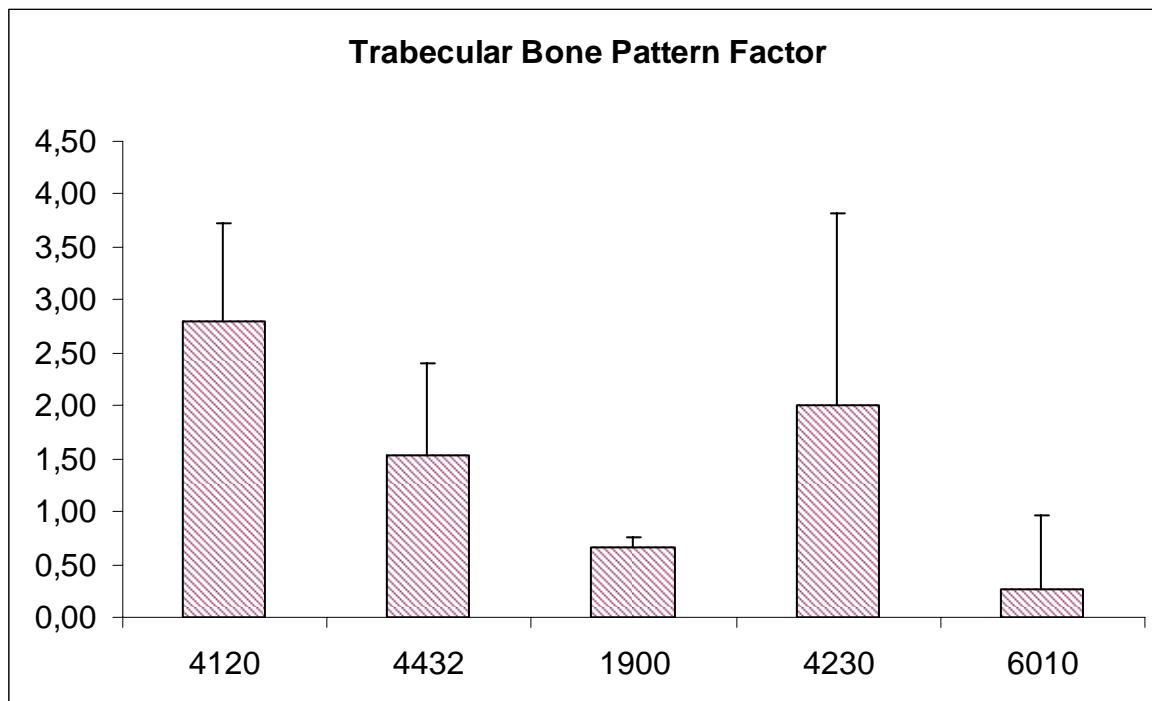
Abbildung 23

Eine statistische Prüfung auf Unterschiede zwischen der low- und der highturnover Osteoporose erbrachte keine signifikanten Ergebnisse. (Mann-Whitney U-Test)

Stichprobe 1	Stichprobe2	Parameter	U	p
Osteoporose highturnover	Osteoporose lowturnover	Conn. D. TBPF SMI Tb. N. Tb. Th. BS/BV BV/TV	43 59 63,5 56,5 54 54 54	n.s. n.s. n.s. n.s. n.s. n.s. n.s.

Tabelle 4

### 3.1.1 Trabecular Bone Pattern Factor

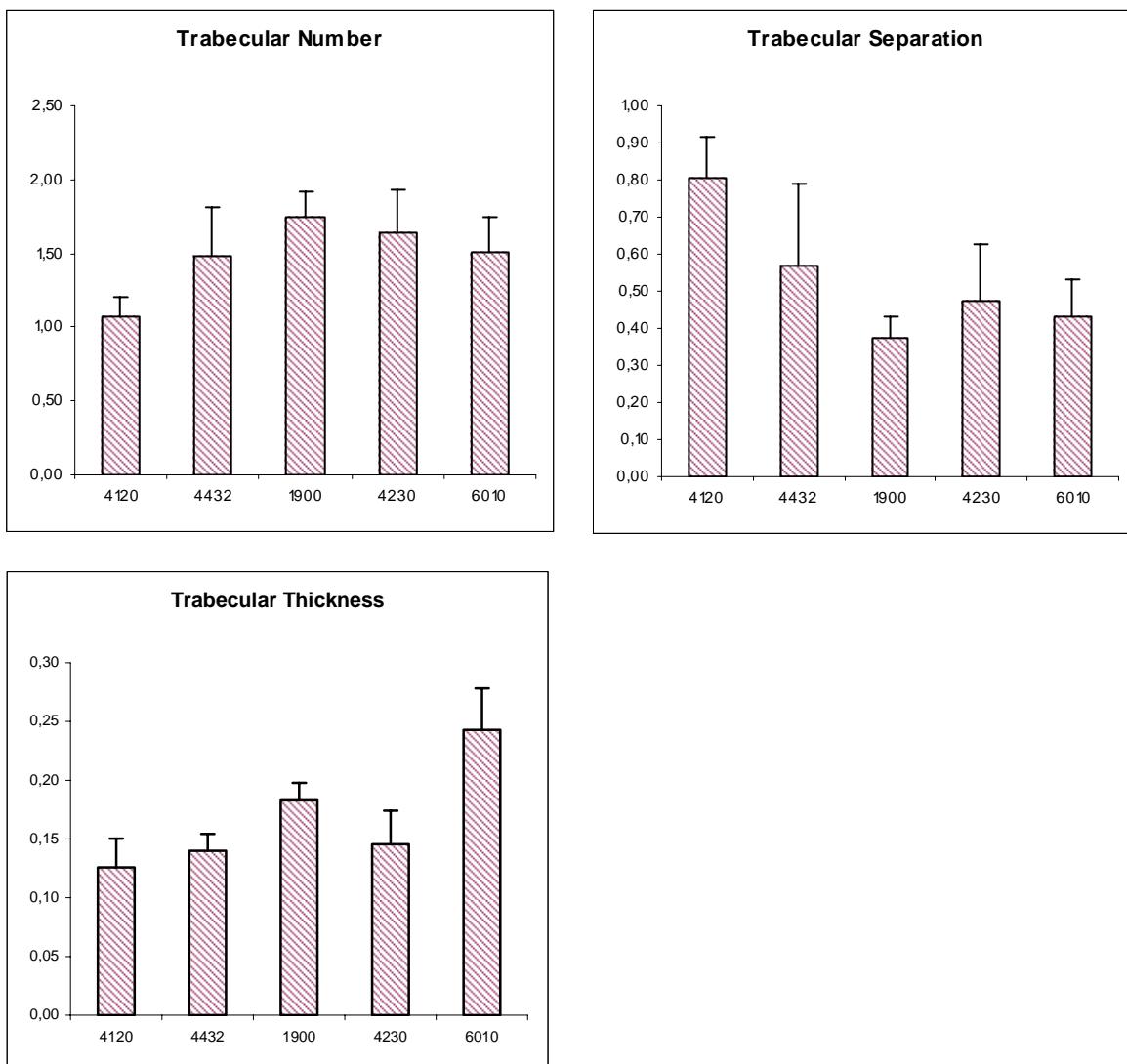


Parameter	Stichprobe 1	Stichprobe 2	U	p
TBPF	Osteoporose	Osteomalazie	56,5	n.s.
		renale Osteopathie IIIb	29	0,0073
		Morbus Paget	19	0,0015
		normaler Knochen	0	0,0019

Tabelle 5

Die intertrabekuläre Vernetzung (TBPF) ist bei der Osteoporose mit einem mittleren TBPF von  $2,8 \text{ mm}^{-1}$  deutlich schlechter als bei der renalen Osteopathie und Morbus Paget mit einem TBPF von  $1,5 \text{ mm}^{-1}$  respektive  $0,8 \text{ mm}^{-1}$ . Damit liegt der Mittelwert der Osteoporose bis zu 70% (Morbus Paget) über dem Mittelwert der anderen Osteopathien (renale Osteopathie 46%). Für die intertrabekulären Verknüpfungen lässt sich eine große Diskrepanz innerhalb der Messergebnisse bei allen Skeletterkrankungen feststellen, die im Fall der Osteomalazie eine Differenzierung unmöglich macht.

### 3.1.2 Trabekel



Parameter	Stichprobe 1	Stichprobe 2	U	p
Tb. N.	Osteoporose	Osteomalazie renale Osteopathie IIIb Morbus Paget normaler Knochen	176 143 163 84	0,0002 0,0040 0,0001 0,0018

Tabelle 6

Die Anzahl der Trabekel (Tb.N.) ist bei der Osteoporose stark reduziert. Mit einer mittleren Trabekelzahl von  $1,08 \pm 0,13 \text{ mm}^{-1}$  liegt sie mindestens 38% (renale Osteopathie) unter der mittleren Trabekelzahl der anderen Osteopathien.

Parameter	Stichprobe 1	Stichprobe 2	U	p
Tb.Th.	Osteoporose	Osteomalazie renale Osteopathie IIIb Morbus Paget normaler Knochen	130,5 117 167 143,5	n.s. n.s. <0.0001 0,0002

Tabelle 7

Die mittlere Trabekeldicke (Tb.Th.) mit  $0,13 \pm 0,02$  mm weist eine Tendenz zu niedrigeren Werten auf, unterscheidet sich jedoch nicht signifikant von der renalen Osteopathie oder der Osteomalazie, während der Morbus Paget hier eine deutliche Zunahme aufweist (siehe Punkt 3.2.1).

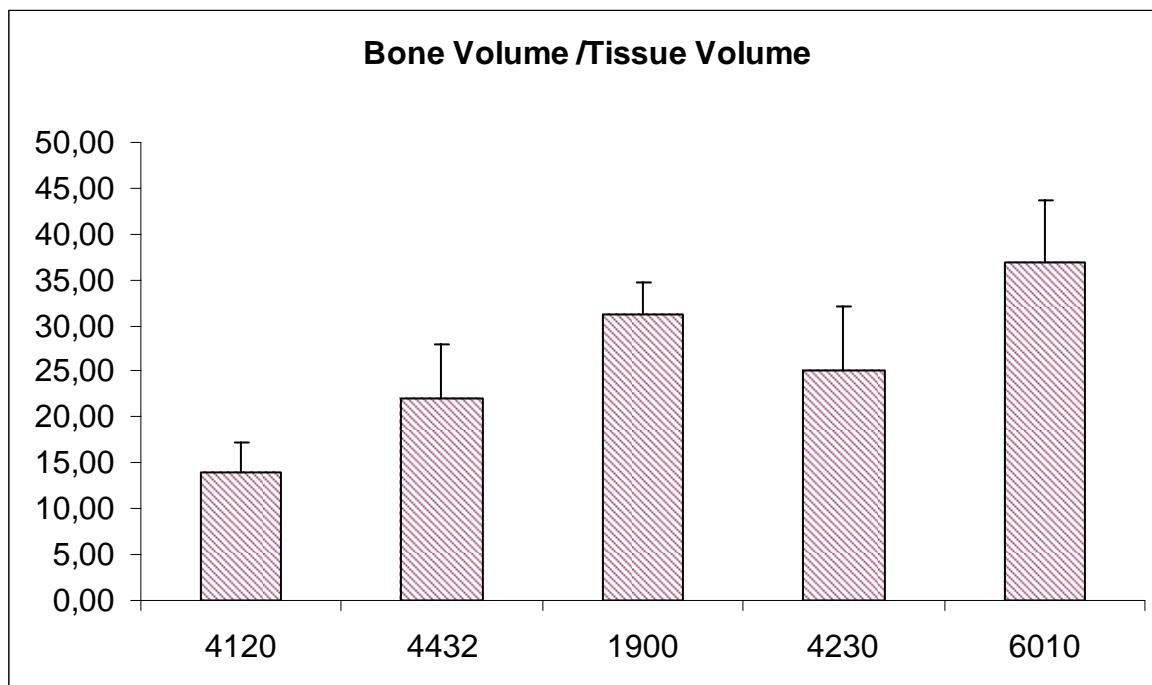
Parameter	Stichprobe 1	Stichprobe 2	U	p
Tb.Sp.	Osteoporose	Osteomalazie renale Osteopathie IIIb Morbus Paget normaler Knochen	14 27 1 0	0,0003 0,0054 <0.0001 <0.0001

Tabelle 8

Der osteoporotische Knochen weist mit einem mittleren Abstand (Tb.Sp.) von  $0,81 \pm 0,11$  mm signifikant größere Abstände zwischen den Trabekeln auf. Die renale Osteopathie mit einem mittleren Trabekelabstand von  $0,57 \pm 0,22$  mm, die Osteomalazie mit  $0,48 \pm 0,15$  mm und der Morbus Paget mit  $0,41 \pm 0,11$  mm liegen 30%, 40% beziehungsweise 50% unter diesem Wert und weisen deutlich geringere Trabekelabstände auf.

Betrachtet man die Trabekel-Parameter - Dicke, Abstand und Anzahl, so liegt die Vermutung nahe, dass die Trabekel nicht ubiquitär an Knochenmasse verlieren, sondern dass komplett Trabekel aus dem Verbund fallen. Im Vergleich mit den anderen Osteopathien und dem normalen Knochengewebe weist die Osteoporose keine signifikant geringere Trabekeldicke auf. Die Trabekelanzahl ist hingegen signifikant erniedrigt, während die anderen Osteopathien eine annähernd gleiche Anzahl aufweisen. Da der Trabekelabstand entsprechend erhöht ist, kann das geringere Knochenvolumen nur durch die Entfernung kompletter Trabekel aus dem spongiösen Netzwerk resultieren.

### 3.1.3 Knochenvolumen

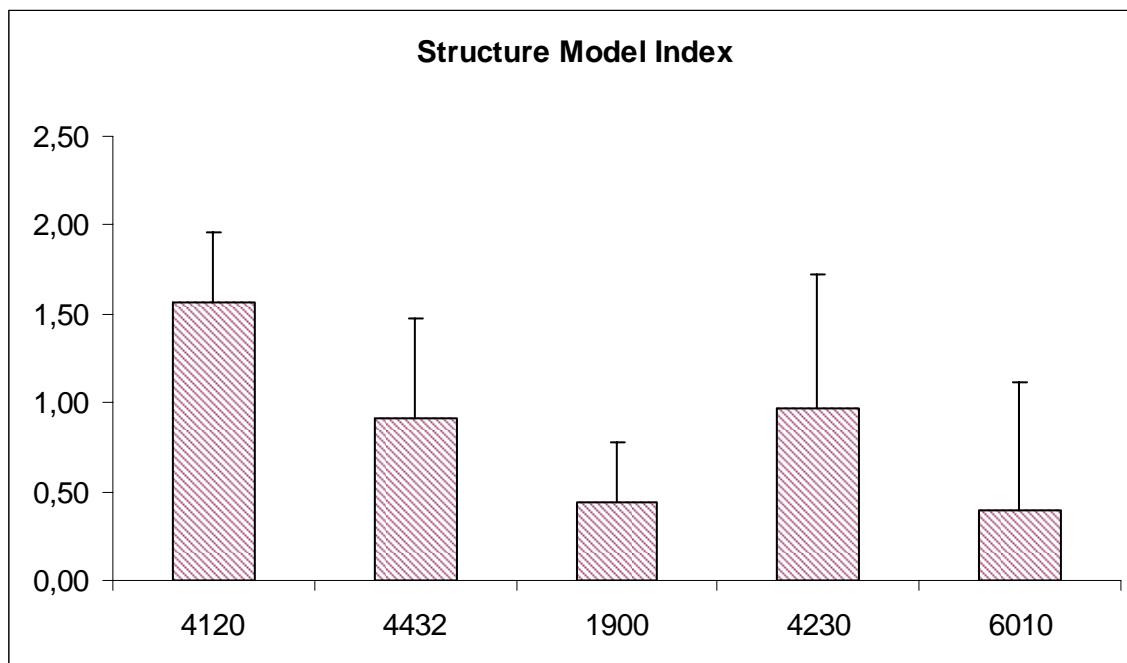


Parameter	Stichprobe 1	Stichprobe 2	U	p
BV/TV	Osteoporose	Osteomalazie	189	<0.0001
		renale Osteopathie IIIb	168	<0.0001
		Morbus Paget	168	<0.0001
		normaler Knochen	147	<0,0001

Tabelle 9

Das trabekuläre Knochenvolumen (BV/TV) liegt im Mittel bei  $13,94\% \pm 3,40$  und ist damit signifikant niedriger als das der zu vergleichenden Skeletterkrankungen, die eine um mind. 37% (renale Osteopathie) höhere Knochenmasse aufweisen.

### 3.1.4 Stucture Model Index



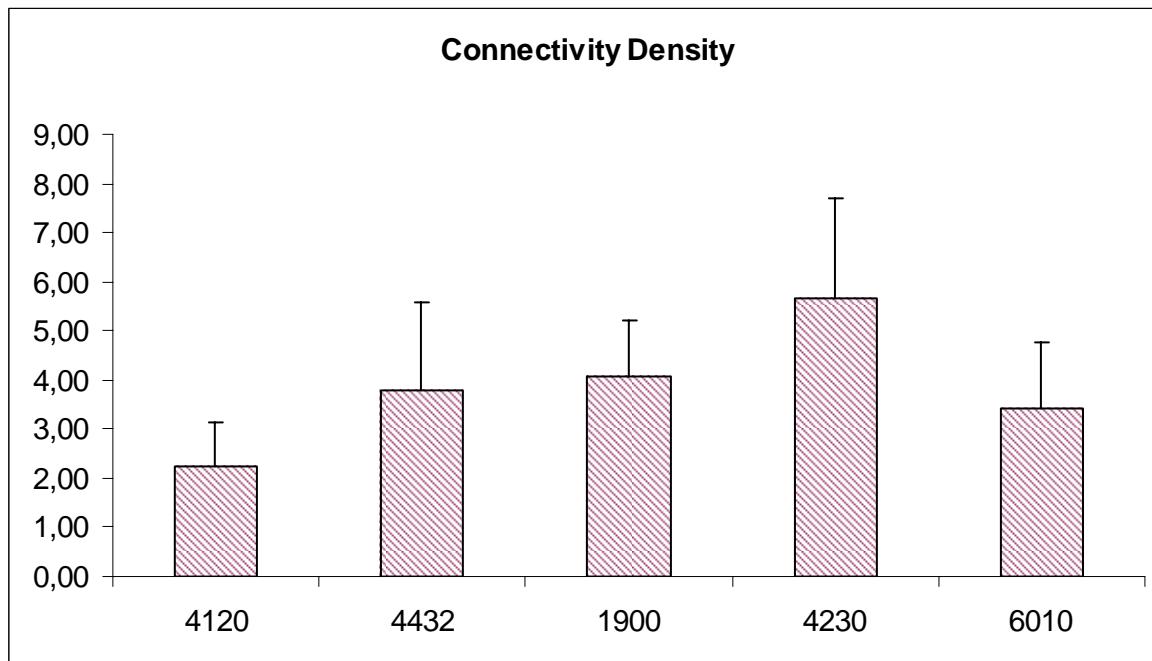
Parameter	Stichprobe 1	Stichprobe 2	U	p
SMI	Osteoporose	Osteomalazie renale Osteopathie IIIb Morbus Paget normaler Knochen	51 31,5 31 2	0,0490 0,0104 0,0097 0,0030

Tabelle 10

Der Structure Model Index (SMI) ist starken Schwankungen unterworfen, die sich dadurch

erklären lassen, dass in die Formel  $SMI = 6 \cdot \frac{BV \cdot \frac{dBS}{dr}}{BS^2}$  der absolute Wert der Knochenoberfläche (BS) eingeht und nicht der in Relation zum Knochenvolumen gesetzte Wert (BS/BV). Trotzdem ergibt der Vergleich der verschiedenen Osteopathien anhand des SMI signifikante Unterschiede. Die Osteoporose weist mit einem mittleren SMI von  $1,56 \pm 0,40$  eine stärker von Stäben bestimmte Struktur auf, als dies bei anderen Skeletterkrankungen zu beobachten ist.

### 3.1.5 Connectivity Density



Parameter	Stichprobe 1	Stichprobe 2	U	p
Conn. D.	Osteoporose	Osteomalazie	179	0,0001
		renale Osteopathie IIIb	126	0,0404
		Morbus Paget	130,5	0,0233
		normaler Knochen	132	0,0019

Tabelle 11

Die Connectivity Density (Conn. D.) ist ein wichtiger Parameter, um die Osteoporose von der Osteomalazie zu differenzieren. Mit einer mittleren Conn. D. von  $2,26 \pm 0,87 \text{ mm}^{-3}$  liegt die Osteoporose 60% signifikant unter der mittleren Conn. D. der Osteomalazie mit  $5,66 \pm 2,05 \text{ mm}^{-3}$  und lässt sich somit bei maximaler Standardabweichung von letzter genannter unterscheiden.

### 3.2 Morbus Paget

Die Skeletterkrankung Morbus Paget weist eine bimssteinartige Struktur mit unregelmäßig verdickter und aufgerauhter Spongiosa auf. Die starke osteoklastäre Resorption – mit einem so genannten schwälbenschwanzförmigen Resorptionsmuster (Histologie) - bedingt vertiefte Resorptionslakunen mit zipfelförmig ausgezogenen Rändern.

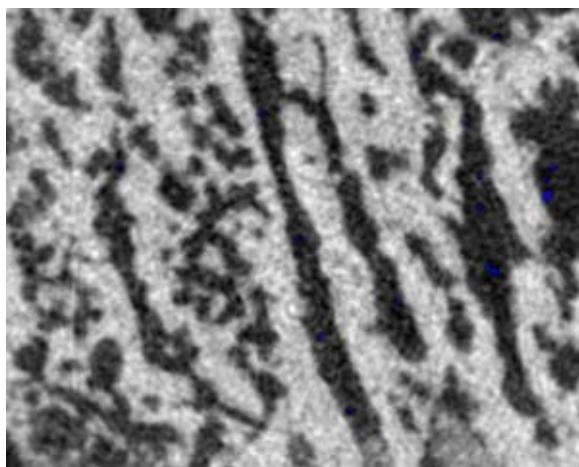


Abbildung 24 : Tomogramm M. Paget

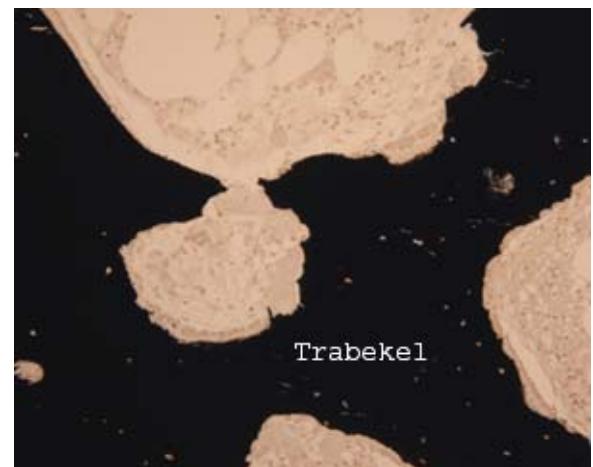


Abbildung 25 : Histologischer Schnitt M. Paget

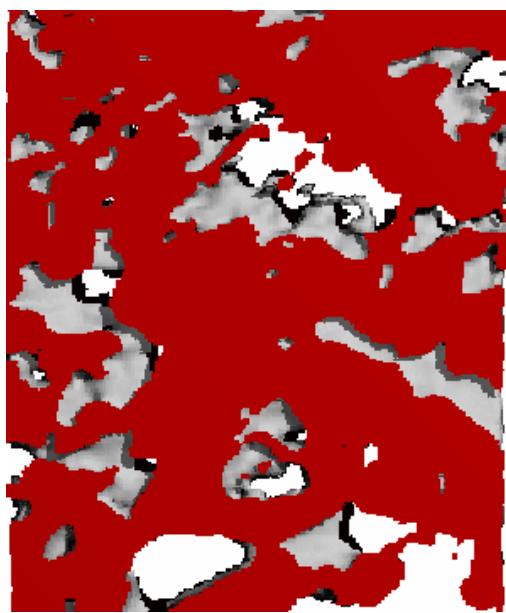


Abbildung 26 : M. Paget - dreidimensional

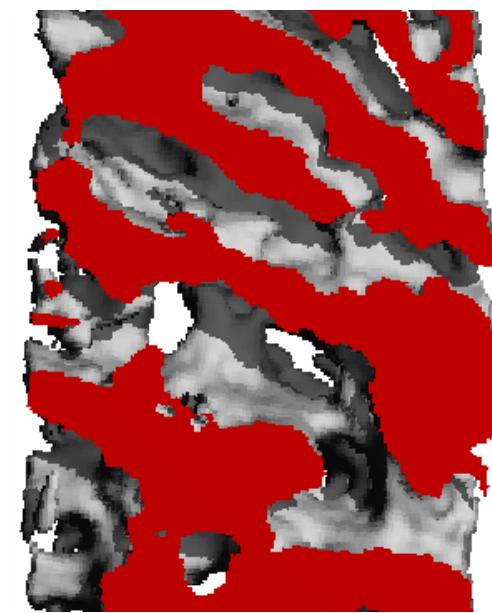
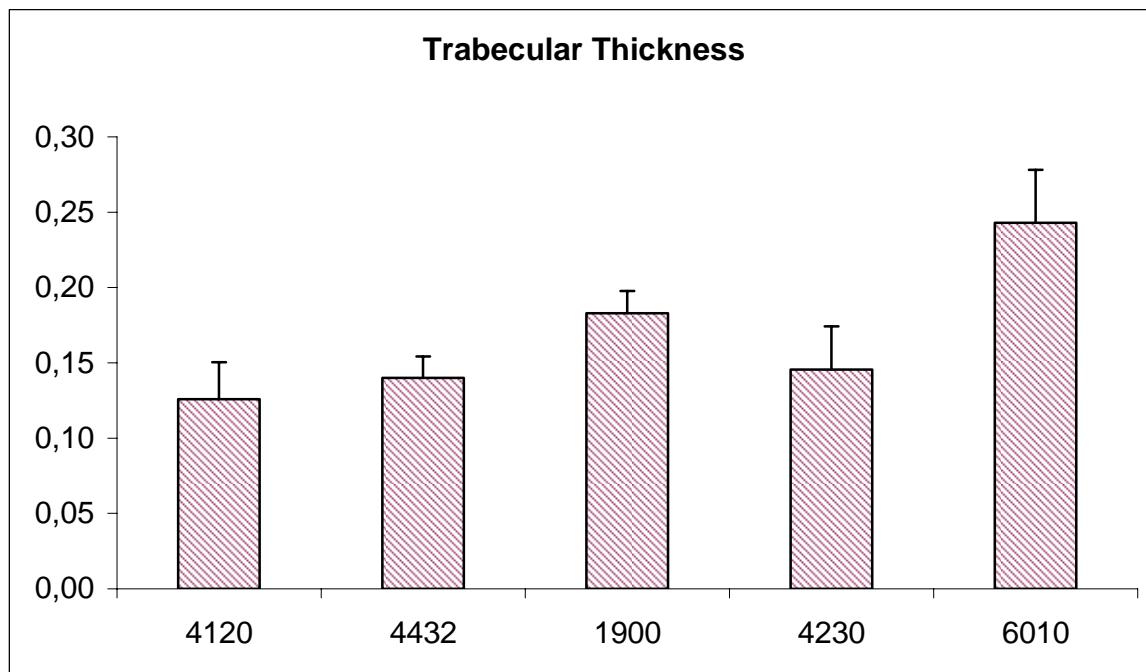


Abbildung 27 : M. Paget - dreidimensional

### 3.2.1 Trabekeldicke

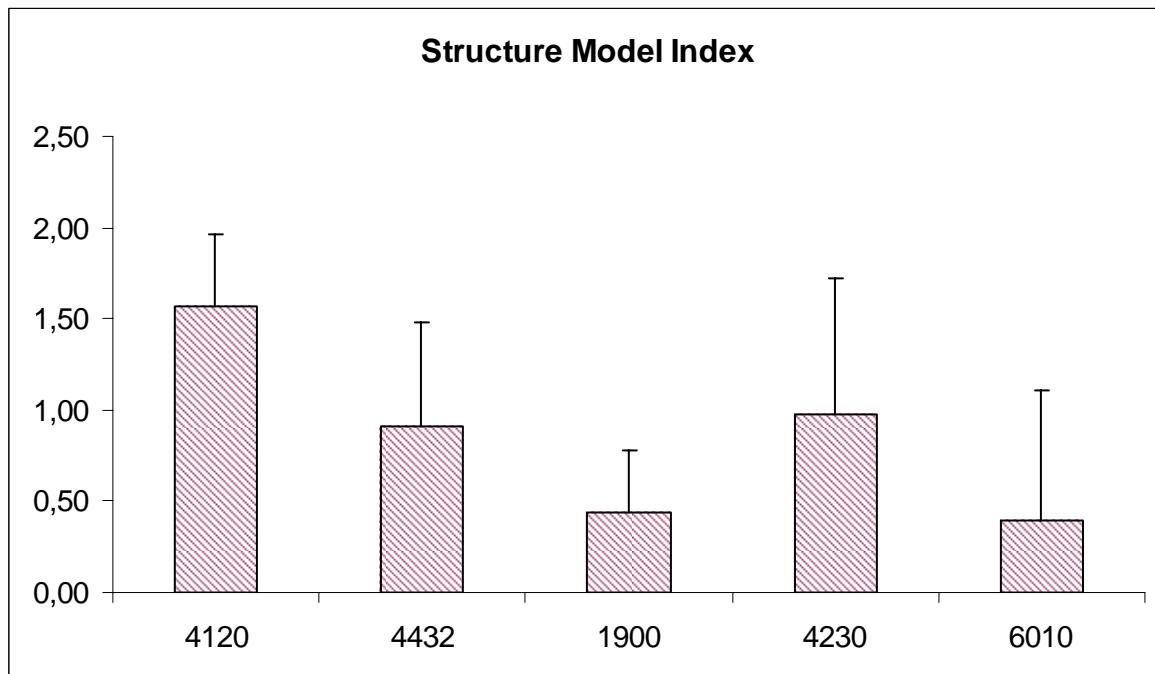


Parameter	Stichprobe 1	Stichprobe 2	U	p
Trabekeldicke	Morbus Paget	Osteoporose renale Osteopathie IIIb Osteomalazie normaler Knochen	1 0 2,5 7,5	<0,0001 <0,0001 0,0003 0,0115

Tabelle 12

Die trabekuläre Struktur des Morbus Paget ist insbesondere durch die Verbreiterung der Trabekel gekennzeichnet. Die mittlere Trabekeldicke beträgt  $0,24 \pm 0,04$  mm und liegt damit über der Trabekelbreite des normalen Knochengewebes von  $0,18 \pm 0,01$  mm. Die prozentualen Unterschiede zur Osteomalazie (35%), renalen Osteopathie (40%) sowie zur Osteoporose (54%) zeigen eine deutlich schmäler ausgeprägte Trabekelarchitektur. Das größere Trabekelvolumen bedingt gleichzeitig eine kleinere Knochenoberfläche.

### 3.2.2 Structure Model Index

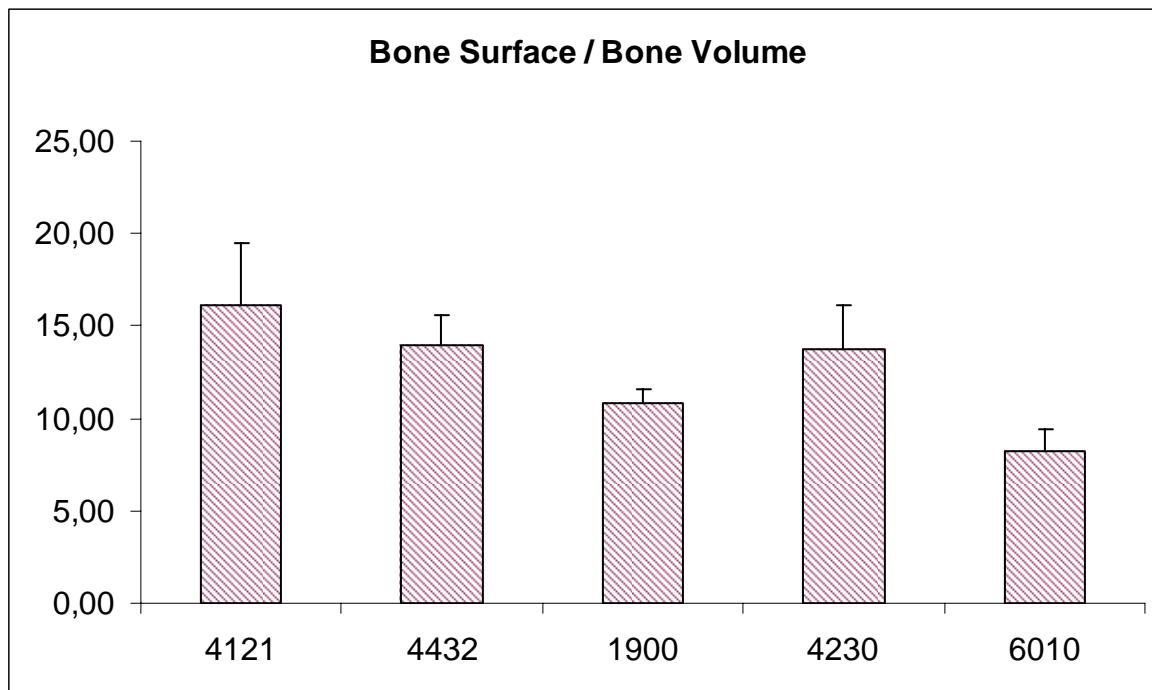


Parameter	Stichprobe 1	Stichprobe 2	U	p
SMI	Morbus Paget	Osteoporose renale Osteopathie IIIb Osteomalazie normaler Knochen	137 38 46 28	0,0097 n.s. n.s. n.s.

Tabelle 13

Bedingt durch die große Diskrepanz der Messergebnisse, lässt sich beim Morbus Paget die Tendenz zur plattenartigen Struktur nicht signifikant nachweisen.

### 3.2.3 Knochenoberfläche

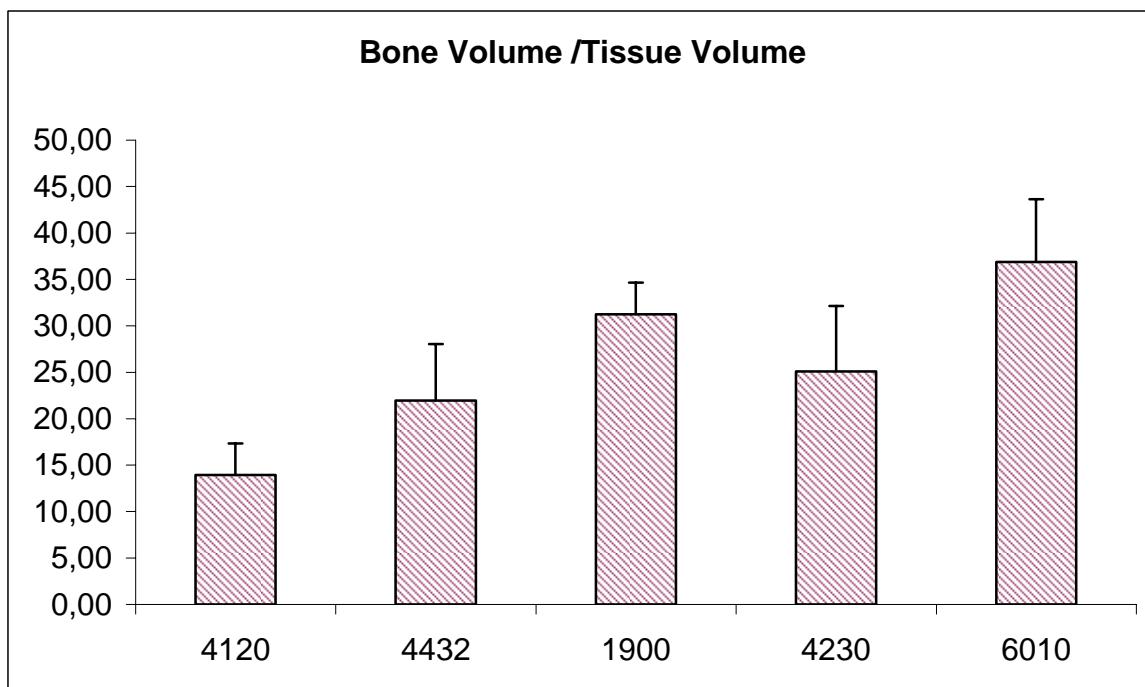


Parameter	Stichprobe 1	Stichprobe 2	U	p
Knochenoberfläche	Morbus Paget	Osteoporose renale Osteopathie IIb Osteomalazie normaler Knochen	90 72 79 58	<0.0001 <0.0001 0,0002 0,0033

Tabelle 14

Morbus Paget weist eine stark verkleinerte Knochenoberfläche (BS/BV) auf. Mit einer mittleren Oberfläche von  $8,27 \pm 1,11 \text{ mm}^{-1}$  liegt diese um 25% unter der des normalen Knochengewebes, während die anderen Osteopathien eine vergrößerte Knochenoberfläche aufweisen.

### 3.2.4 Knochenvolumen

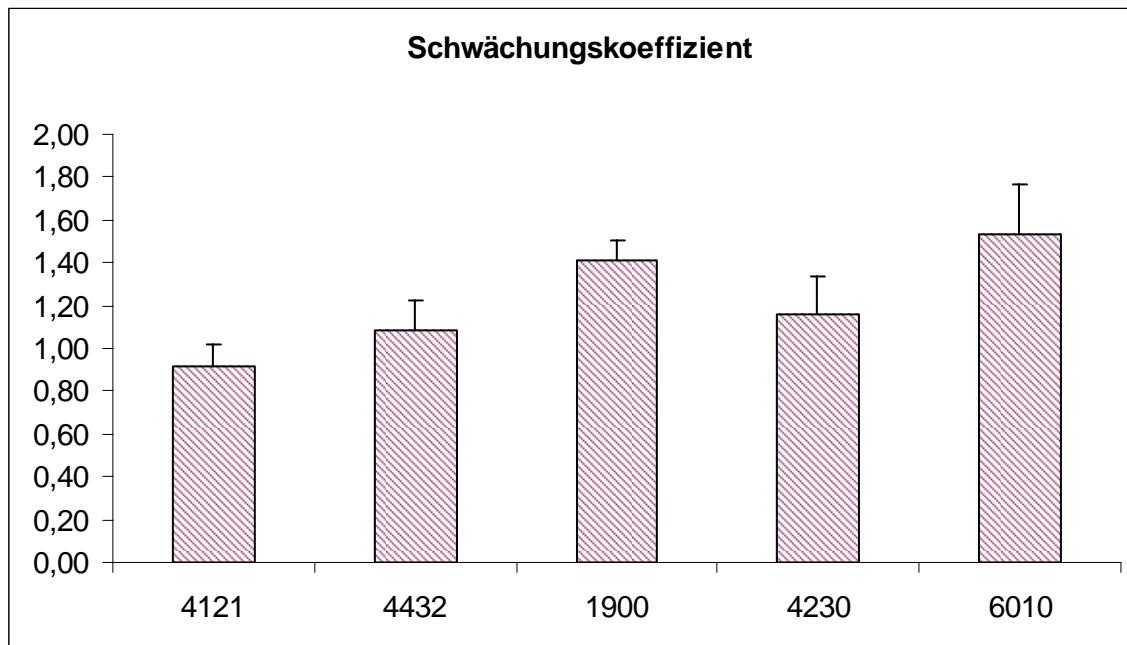


Parameter	Stichprobe 1	Stichprobe 2	U	p
Knochenvolumen	Morbus Paget	Osteoporose	0	<0.0001
		renale Osteopathie IIIb	0	0,0002
		Osteomalazie	6	0,0025
		normaler Knochen	14	n.s.

Tabelle 15

Das Knochenvolumen (BV/TV) ist beim Morbus Paget stark vergrößert. Mit einer mittleren Knochenmasse von 37,5% liegt der metabolisch veränderte Knochen signifikant ( $p=0,0025$ ) über dem BV/TV der zu vergleichenden Osteopathien. Die statistische Überprüfung des normalen Knochengewebes erbrachte keine signifikanten Ergebnisse. Es ist jedoch eine Tendenz zu abnorm erhöhtem Knochenvolumen zu erkennen.

### 3.2.5 Schwächungskoeffizient

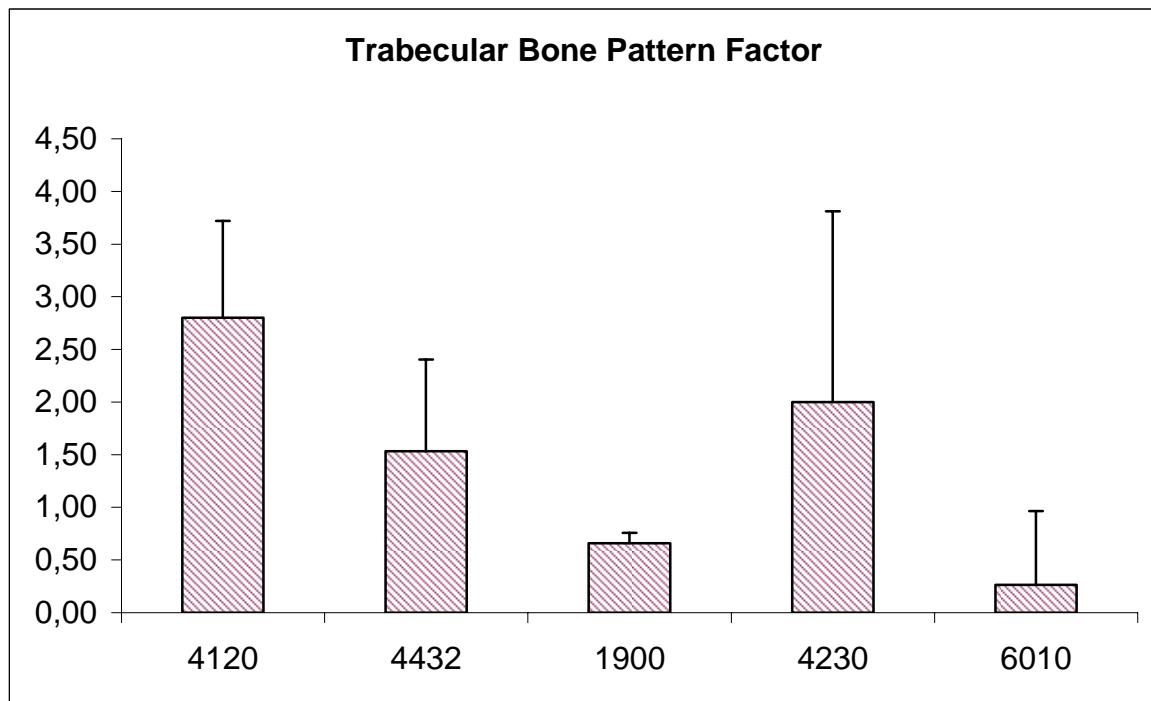


Parameter	Stichprobe 1	Stichprobe 2	U	p
$\mu$	Morbus Paget	Osteoporose renale Osteopathie IIIb Osteomalazie normaler Knochen	1	<0.0001
			4	0,0019
			8	0,0055
			15,5	n.s.

Tabelle 16

Durch das vergrößerte Knochenvolumen absorbiert der Knochen mehr Strahlung, der Strahlenabschwächungskoeffizient  $\mu$  wird größer. Im Mittel liegt dieser bei  $1,55 \pm 0,23 \text{ cm}^{-1}$  und damit 10% über dem Mittel von normalem Knochengewebe, ist jedoch nicht signifikant von letzterem zu unterscheiden. Die anderen Osteopathien, die in dieser Studie untersucht wurden, haben einen signifikant ( $p=0,0055$ ) kleineren Schwächungskoeffizienten.

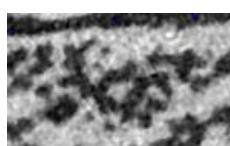
### 3.2.6 Trabecular Bone Pattern Factor



Parameter	Stichprobe 1	Stichprobe 2	U	p
TBPF	Morbus Paget	Osteoporose renale Osteopathie IIb Osteomalazie normaler Knochen	146 48 51 29,5	0,0001 0,0205 0,0418 n.s.

Tabelle 17

Nach der Definition des TBPF von M. Hahn et al. präsentieren konkave Oberflächen ein gut verknüpftes trabekuläres Netzwerk. Diese Betrachtung betrifft die Art der Verbindung der Trabekel miteinander.



Im Fall des Morbus Paget reflektiert der TBPF weniger die Verbindungseigenschaften der Trabekel, als die Beschaffenheit deren Oberfläche. Die große Zahl an Resorptionslakunen erhöht die Anzahl der konkaven Flächen und führt so zu einer scheinbar besseren intertrabekulären Verbindungseigenschaft.

### 3.3 Osteomalazie

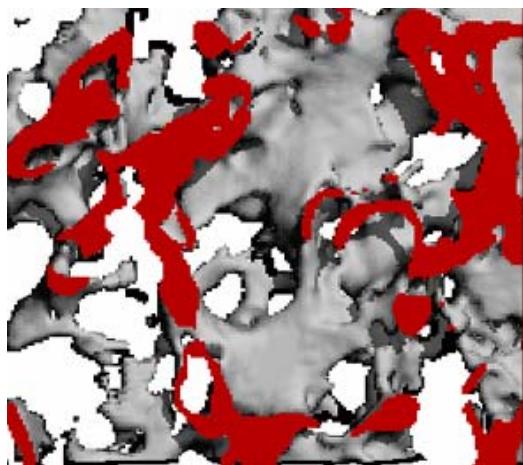


Abbildung 28 : Osteomalazie dreidimensional

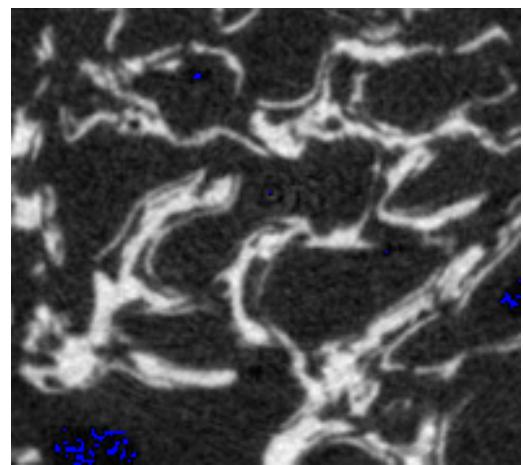
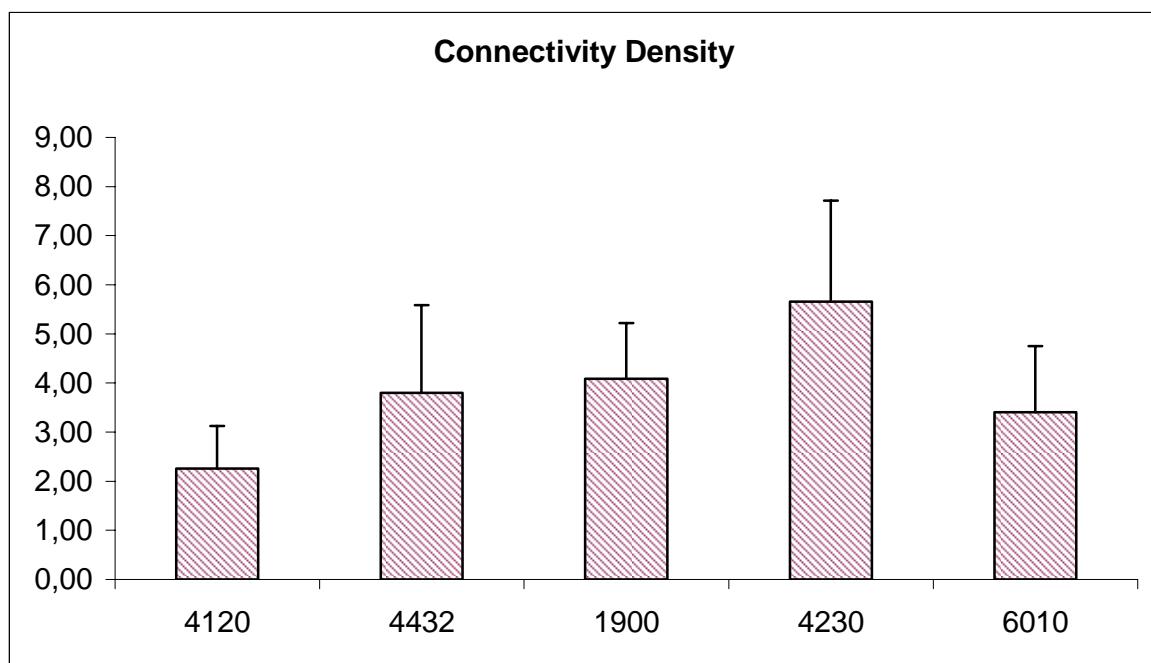


Abbildung 29 : Osteomalazie zweidimensional

#### 3.3.1 Connectivity Density



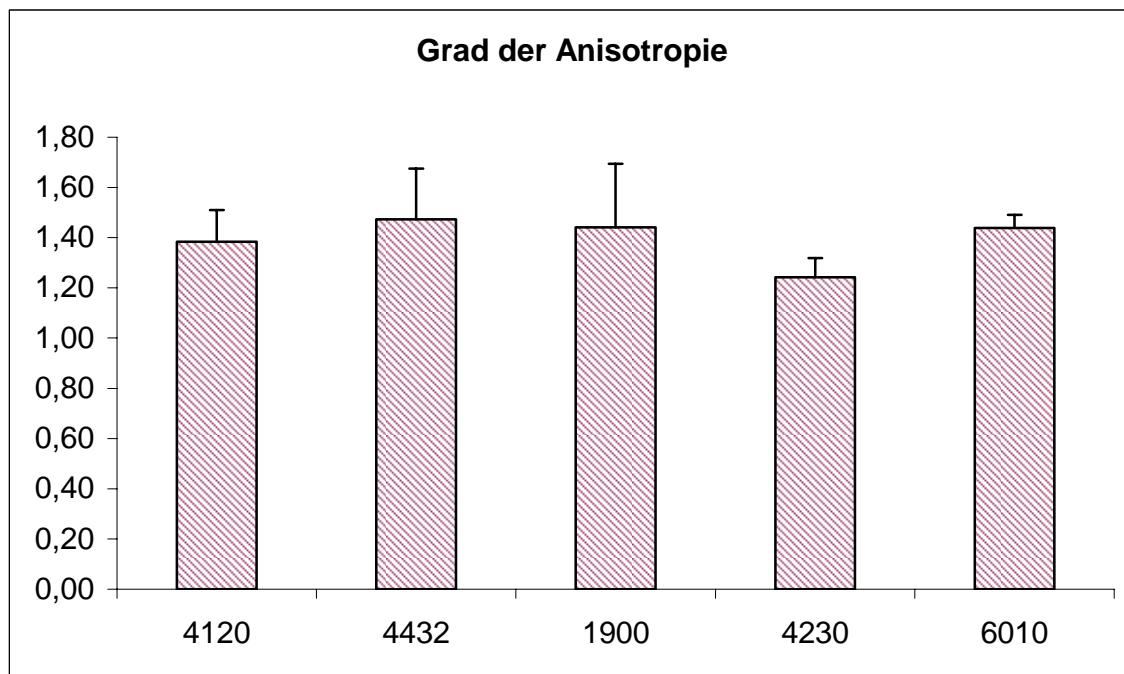
Parameter	Stichprobe 1	Stichprobe 2	U	p
Connectivity Density	Osteomalazie	Osteoporose renale Osteopathie IIb Morbus Paget normaler Knochen	84	0,0006
			57	0,0464
			67	0,0188
			45	n.s.

Tabelle 18

Die Osteomalazie ist eine Skeletterkrankung, bei der es zu einer vermehrten Bildung von breiten osteoiden Säumen kommt. Diese werden nur wenig mineralisiert. Innerhalb der osteoiden Säume kommt es bei passagerem Mehrangebot von Vitamin D zu breiten, streifenförmigen Mineralisationen.<sup>52</sup>

Dieser lamellenartige Aufbau der Trabekel zeichnet sich durch eine erhöhte Connectivity Density (Conn. D.) aus, die im Mittel bei  $5,66 \pm 2,05 \text{ mm}^{-3}$  liegt.

### 3.3.2 Grad der Anisotropie



Parameter	Stichprobe 1	Stichprobe 2	U	p
DA	Osteomalazie	Osteoporose renale Osteopathie IIIb Morbus Paget normaler Knochen	155 61 70,5 44,5	0,0061 0,0152 0,0003 n.s.

Tabelle 19

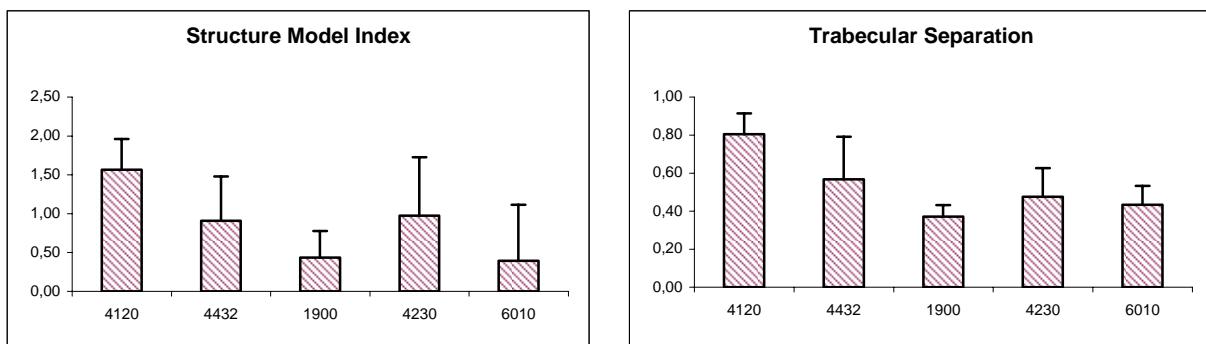
Die Osteomalazie weist einen geringeren Grad der Anisotropie (DA) auf, d.h. die Architektur der Trabekel ist weniger klar strukturiert, die richtungsgebundene Eigenschaft ist reduziert. Sie ist ein Zeichen für die „Erweichung“ des Knochens.

<sup>52</sup> Delling, G.: a.a.O., S. 695-697.

### 3.4 Renale Osteopathie

In dieser Studie wurden renale Osteopathien des Typs IIIb untersucht. Bei diesem Typ wird die Spongiosa mit einer Kombination aus einer Osteoidose und Fibroosteoklasie umstrukturiert. Diese Veränderungen entsprechen dem in der Regel bestehenden sekundären Hyperparathyreodismus und einer Vitamin-D-Stoffwechselstörung.<sup>53</sup> Die Struktur weist zum Teil eine lakunäre Resorption und Fibroosteoklasie auf, zum anderen eine verstärkte Osteoidbildung, Mineralisationsstörungen und eine ausgeprägte Osteopenie. Die renalen Osteopathie ist geprägt durch den jeweils mehr oder minder großen Einfluß von Hyperparathyreoidismus, Osteomalazie und Osteoporose. Es handelt sich um eine Mischform, die sich in der Architektur der Spongiosa nicht eindeutig festlegen lässt. Sie findet in keinem der untersuchten Parameter ihren Ausdruck, was - im Rahmen der hier untersuchten Osteopathien - eine signifikante Unterscheidung unmöglich macht. Nachteilig wirkt sich hier der Tatsche aus, dass mit der  $\mu$ -CT nur mineralisiertes Knochengewebe dargestellt werden kann und so eine Darstellung der osteoiden Anteile nicht möglich ist.

Es ist jedoch eine Tendenz zu einer plattenartigen Struktur mit erhöhtem Trabekelabstand erkennen. So dass auch hier, wie bei der Osteoporose, ein Verlust ganzer Trabekel anzunehmen ist.



<sup>53</sup> Ebenda, a.a.O., S.704.

Speziell bei diesem Krankheitsbild verbleiben, bei Betrachtung der dreidimensionalen Struktur nur wenige tragfähige Trajektorien, die keine Regelmäßigkeit des Aufbaus erkennen lassen.

---

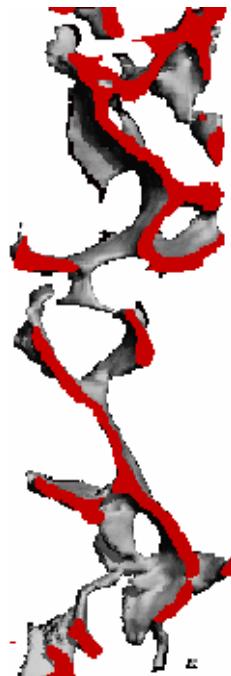


Abbildung 30

---

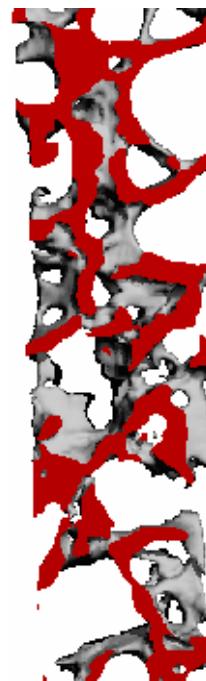


Abbildung 31

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde die Diagnose von den zugrundeliegenden Osteopathien anhand histologischer Schnittpräparate gestellt. Sie dient als Grundlage für die Beurteilung der dreidimensionalen Architektur der Sponigosa, die mittels der Mikrocomputertomographie erstellt wurde.

Tabelle 20 zeigt die signifikante Tendenz der jeweiligen Skeletterkrankung. Die renale Osteopathie ist in dieser Tabelle nicht aufgeführt, da hier keine signifikanten krankheitsbedingten Unterschiede ermittelt werden konnten.

Osteopathie	Parameter	Wert	Tendenz
<b>Osteoporose</b>	TBPF [1/mm]	$2,8 \pm 0,92$	↑
	Tb.N [1/mm]	$1,08 \pm 0,13$	↓
	Tb.Sp. [mm]	$0,81 \pm 0,11$	↑
	BV/TV [%]	$13,94 \pm 3,40$	↓
	SMI	$1,56 \pm 0,40$	↑
	Conn.D [1/mm <sup>3</sup> ]	$2,26 \pm 0,87$	↓
<b>Morbus Paget</b>	Tb.Th [mm]	$0,24 \pm 0,04$	↑
	BS/BV [1/mm]	$8,27 \pm 1,11$	↓
	BV/TV [%]	$37,5 \pm 6,73$	↑
	TBPF [1/mm]	$0,26 \pm 0,70$	↓
	μ [1/cm]	$1,55 \pm 0,23$	↑
<b>Osteomalazie</b>	Conn.D [1/mm <sup>3</sup> ]	$5,66 \pm 2,05$	↑
	DA	$1,24 \pm 0,08$	↓

Tabelle 20

Die Struktur der Osteoporose zeigt sich in der dreidimensionalen Darstellung als stabartiges trabekuläres Netzwerk, was sich im hohen Structure Model Index (SMI) widerspiegelt. Im Gegensatz zu den hier untersuchten Osteopathien sind die Trabekel bei der Osteoporose signifikant schlechter miteinander verknüpft, weisen jedoch in der dreidimensionalen Darstellung eine regelmäßige Struktur auf. Der geringe intertrabekuläre Zusammenhalt ist an der drastischen Erhöhung des Trabecular Bone Pattern Factors (TBPF) zu sehen. Bei der Osteoporose ist das Knochenvolumen stark reduziert und

weist, neben der in diesem Zusammenhang reduzierten Trabekeldicke, einen großen Abstand der Trabekel zueinander auf. Bei Betrachtung der stark veränderten Parameter *Knochenvolumen* und *Trabekelabstand*, in Bezug zu der gering modifizierten *Trabekeldicke*, liegt die Vermutung nahe, dass ganze Trabekel aus dem Verbund „entfernt“ werden. Eine mögliche Ursache hierfür sind die von so genannten „Killerosteoklasten“ verursachten Perforationen.

Während die Dicke der Trabekel bei der Osteoporose nur mäßig reduziert ist, nimmt sie bei der Skeletterkrankung Morbus Paget signifikant zu und ist dort charakteristisch für die Struktur. Bei zwei Osteopathien ist das Knochenvolumen (BV/TV) signifikant verändert: Einerseits indiziert eine abnorm geringe Knochenmasse eine Osteoporose und andererseits zeigt ein stark erhöhtes Knochenvolumen einen Morbus Paget an. Das vergrößerte Volumen ist Ursache für die Verkleinerung der Oberfläche, so dass eine signifikant erniedrigte Knochenoberfläche (BS/BV) ebenfalls die Diagnose einer Osteodystrophia deformans zulässt. Durch das größere Knochenvolumen wird hier die durchdringende Strahlung stärker geschwächt, als dies bei den anderen Skeletterkrankungen der Fall ist. Dies wirkt sich auf den Schwächungskoeffizienten  $\mu$  aus, der signifikant erhöht ist. Beim Morbus Paget sind die Trabekel relativ gut verbunden, was jedoch nicht den abnorm niedrigen Trabecular Bone Pattern Factor erklärt. Eine mögliche Ursache hierfür ist die bimsteinartig aufgerauhte Oberfläche. Tiefe Resorptionslakunen - resultierend aus den ungeordneten Umbauvorgängen - führen zu zahlreichen konkaven Oberflächen und gehen so in den TBPF mit ein.

Zur Abgrenzung der Osteomalazie tragen zwei Parameter bei: Zum einen die Connectivity Density (Conn. D.) und zum anderen der Grad der Anisotropie des Knochens. Die Osteomalazie weist im Unterschied zu den anderen Erkrankungen eine geringere Anisotropie auf. Die richtungsgebundene Eigenschaft des Knochens ist reduziert; der Knochen weist ein isotropes Verhalten auf.

Die Connectivity Density ist, wie auch das Knochenvolumen und der TBPF, für zwei Skeletterkrankungen signifikant: Bei der Osteomalazie ist sie stark erhöht, während sie bei der Osteoporose stark erniedrigt ist. Beide Osteopathien lassen sich anhand dieses Parameters klar unterscheiden.

## Fehlerdiskussion

Um die ermittelten Ergebnisse beurteilen zu können, ist es notwendig, mögliche Einflüsse der Parameter und Einstellungen kritisch zu hinterfragen.

In der vorliegenden Studie wurden - anhand von Knochenbiopsien aus dem Beckenkamm - Rückschlüsse auf die Gesamtsituation des Skeletts gezogen. Allerdings stellt der Beckenkamm, wie der gesamte Knochen, ein inhomogenes Material dar, das, im Falle des Knochenvolumens, eine mittlere zufällige Variation zwischen 10% und 20% aufweist.<sup>54,55</sup> Eine einzelne Biopsie kann die Variation benachbarter Biopsieorte nicht darstellen und stellt somit eine Fehlerquelle dar.

Das durch die Biopsie stark beschränkte Messareal wird durch die verwendete Hardware zusätzlich limitiert. In der vorliegenden Studie wurde ein Areal von 6,58 mm mit einem Abstand von der Kortikalis von 1,5 mm gemessen. In den längeren Biopsien, die mittels der Jamshidi-Technik gewonnen wurden, konnte eine Variation des Knochenvolumens von bis zu 50% festgestellt werden.

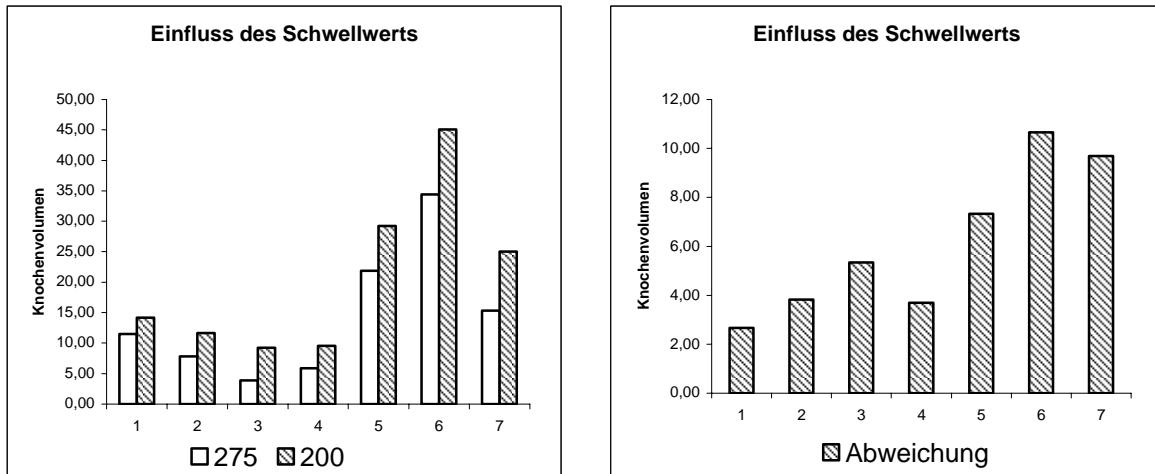
Bei den verwendeten Entnahmetechniken werden entnahmebedingte Artefakte weitestgehend vermieden. Mikrofrakturen und zurückbleibendes Bohrmaterial sind jedoch nicht auszuschliessen und können zu artifizieller intertrabekulärer Verbindungsstabilität führen.

---

<sup>54</sup> Parisien, M.V., Mc Mahon, D., et al.: „Trabecular architecture in iliac crest bone biopsies: Infra-individual variability in structural parameters and changes with age“, in: *Bone* 9, S. 289-295.

<sup>55</sup> Visser, W.J., Niermans, H.J., et al.: „Comparative morphometry of bone biopsies obtained by two different methods from the right and the left iliac crest“, in: *Meunier, P.J. (ed) Bone Histomorphometry*. Second International Workshop, Paris, S. 79-87.

Die nachfolgenden Diagramme zeigen den Einfluß des Parameters *Threshold* auf die Messung mit dem  $\mu$ -CT.



Ist der Schwellwert zu hoch eingestellt, werden weniger Bildpunkte als Knochen interpretiert, sondern fälschlicherweise als Hintergrund dargestellt. Als Folge nimmt das Knochenvolumen ab. Je weniger Knochenmasse vorhanden ist, desto geringer weichen die Werte - der mit verschiedenen Schwellenwerten gemessenen Biopsie - voneinander ab. Es bleibt festzustellen, dass sich der Parameter verschieden stark auf die unterschiedlichen Skeletterkrankungen niederschlägt und somit eine differenziertere Betrachtung erschwert oder unmöglich macht.

Für eine differentialdiagnostische Betrachtung des Knochens ist die histomorphometrische Untersuchung nach wie vor unabdingbar. Die Messung mit dem Computertomographen stellt jedoch ein lohnendes Additum dar, das, neben der dreidimensionalen Darstellung des Knochens, wichtige Parameter ergänzt. Eine interessante Aufgabe weiterführender Untersuchungen wäre, die in dieser Studie ermittelten Parameter, zu manifestieren.

## 5 Glossar

Der überwiegende Teil des Glossar ist nach Pschyrembel et al. und Urban/Schwarenzberg (Roche Lexikon Medizin) erklärt.

**Anisotropie:** Sie ist dann gegeben, wenn ein Werkstoff richtungsabhängige Eigenschaften aufweist.<sup>56</sup>

**anterior:** vorderer.

**Aufhärtungseffekt:** Veränderung des Spektrums einer polychromatischen Röntgenstrahlung beim Durchdringen einer schwächen Substanz: stärkere Schwächung niederenergetischer Spektralanteile verursacht eine Verschiebung des Schwerpunkts des Spektrums zu höheren Energiewerten. Das Durchdringungsvermögen der Strahlung nimmt zu, sie wird „härter“.

**dorsal:** zum Rücken gerichtet, rückenwärts.

**BV/TV:** Bone Volume /Tissue Volume.

**kaudal:** schwanzwärts, abwärts liegend.

**Looser-Umbauzonen:** im Knochen sichtbare Aufhellungsstreifen, die durch Auflockerung des kristaloiden Systems (Entmineralisierung) und kompensatorischer Bildung von osteotidem Gewebe zustande kommen.

**modeling:** von einander unabhängige An- und Abbauvorgänge des Knochens.

**Osteoblast:** baut Knochen auf – wird nach Abschluss des Knochenaufbaus (Einschluss in Interzellulärsubstanz) zum Osteozyten.

---

<sup>56</sup> Dubbel: *Taschenbuch für den Maschinenbau*, Berlin, Heidelberg 1997, S 24.

**Osteoid:** Die von den Osteoblasten gebildete, noch nicht mineralisierte (unverkalkte) Knochengrundsubstanz.

**Osteoidose:** Zunahme nicht mineralisiertem Knochengewebe.

**Osteoklast:** baut enzymatisch Knochengewebe ab.

**Perforation:** Durchtrennung/Durchbohrung eines Trabekels oder einer Platte.

**remodeling:** geordnetes Wechselspiel zwischen An- und Abbauprozessen am Knochen.

**SMI:** Structure Model Index; ein Wert von 1 entspricht einer plattenartigen Struktur der Spongiosa und ein Wert von 3 einer stabartigen Struktur.

**Spina iliaca:** Darmbeinstachel.

**Spongiosa:** schwammartiges Gerüst aus Knochenbälkchen (Trabekeln).

**superior:** der, die, das weiter oben Gelegene.

**Tb.N.:** Trabecular Number.

**TBPF:** Trabecular Bone Pattern Factor; ermöglicht die quantitative Erfassung der intertrabekulären Verbindungen. Je höher der TBPF, desto schlechter die Verbindung der Trabekel.

**Tb.Th.:** Trabecular Thickness.

**Trabekel:** kleines Knochenbälkchen der Spongiosa (platten- oder stabförmig).

## 6 Literaturverzeichnis

Baron, R.: „Anatomy and Ultrastructure of Bone“, in: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, Second Edition, (ed.) The American Society for Bone and Mineral Research, 1993, S.7.

Bell G., Dunbar J. et al.: “Variations in strength of vertebrae with age and their relation to osteoporosis”, in: *Calcif. Tiss. Res.* 1, 1967, S. 75-86.

Bortz, J., Lienert, G. A.: *Kurzgefaßte Statistik für die klinische Forschung*, Berlin (1998), S. 16f.

Delling, G., Hahn, M. et al.: “*Osteoporose-Pathomorphologie*”, in: *Mobiles Leben* (3/1991), S. 12.

Delling, G., Hahn, M., Vogel, M.: „Neuere Vorstellung zur Struktur des Knochengewebes und zur Entwicklung der Osteoporose“, in: *Die medizinische Welt* (1992).

Delling G., Vogel M., Hahn M.: „Neue Vorstellung zu Bau und Funktion der menschlichen Spongiosa – Ist die Theorie von der Imbalance zwischen Oseoklasten und Osteoblasten noch haltbar?“, in: *Der Unfallchirurg, Heft 261, Biomechanik des menschlichen Bewegungsapparates*, Berlin (1997), S.177-179.

Delling G., Vogel, M.: „Pathomorphologie der Osteoporose“, S. 9.

Delling, G.: “Skelettsystem”, in: *Pathologie* , Remmele, W. (Hrsg. ), Berlin 1984, S. 689f

Delling, G.: „Pathologische Diagnose und Therapieeffekte – die Bedeutung der Beckenkammbiopsie“, in: *Therapie primärer und sekundärer Osteoporosen. Bad Pyrmont Repetitorium Osteologicum II*. Pollähne, W. (Hrsg.), Stuttgart 1999.

Delling, G., Hahn, M., Bonse, U. et al.: „Neue Möglichkeiten der Strukturanalyse von Knochenbiopsien bei Anwendung der Mikrocomputertomographie ( $\mu$ CT)“, in: *Pathologe* (1995) 16, S. 342-347.

Dubbel: *Taschenbuch für den Maschinenbau*, Berlin, Heidelberg 1997, S 24.

Eger, Hans-Helmut: *Vorlesungsskript Biomedizinische Technik*. Wintersemester 2001/02.

Frost, H.M.: „*Bone Remodeling Dynamics*“, Thomas Springfield/I11 (1963).

Gaugler, T.: „Generierung von dreidimensionalen Oberflächenmodellen aus Schichtbildern – Der Marching Cubes Algorithmus“, in: *Proseminar Informatik in der Medizin* (WS 2000/01), Karlsruhe, S. 4-11.

Genant, H., “Radiology of Osteoporosis”, in: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, Second Edition, (ed.) The American Society for Bone and Mineral Research, 1993, S. 229.

Genant, H.K., Gordon, C., Jiang, Y., Lang, T. F., Link, T. M., Majumdar, S.: „Advanced imaging of bone macro and micro structure”, in: *Bone* (1999); 25, S. 149ff.

Grote, H. J.: Strukturanalyse der Spongiosa von Wirbelsäule und Beckenkamm. *Dissertation*, Hamburg 1993, S. 65.

Hahn M. et al.: „Mikrokallus – Stabilisierung von Mikrofrakturen“, in: *Der Unfallchirurg*, Heft 261, Biomechanik des menschlichen Bewegungsapparates, Berlin (1997), S. 187-189.  
Hahn, M., Vogel, M. et al.: “Trabecular Bone Pattern Factor – A New Parameter for Simple Quantification of Bone Microarchitecture”, in: *Bone*, 13, 237-330, 1992.

Hahn, M. et al.: “Undecalcified preparation of bone tissue – report of technical experience and development of new methods”, in: *Virchows Archiv A*. 418 (1991), (Stand August 2002), S. 1-7.

Hildebrand, T., Rüegsegger, P.: "Quantification of bone microarchitecture with the structure model index, in: *Comp Meth Biomech Eng* 1997;1; S. 15-23.

Kalender, Willi A.: *Computertomographie. Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen*. München 2000, S. 13-20.

Marcus, Robert: „The Nature of Osteoporosis“, in: *Osteoporosis (2001) Second Edition*, Volume 2 . S. 3.

Morneburg, Heinz: Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik, München 1995, S.45.

Lang, T.F., Keyak, J.H., Heitz, M.W. et al.: „Volumetric computed tomography of the proximal femur: precision and relation to bone strength”, in: *Bone* (1997); 21, S. 101-108.

Lorensen, W.E., Cline H. E.: „Marching Cubes: A high resolution 3D surface construction algorithm“, in: *Computer Graphics*, 21 (4)(1987), S. 163-169.

Mörike, Betz, Mergenthaler: *Biologie des Menschen*, 15. Auflage, Wiebelsheim S. 130

Müller, R., Hahn, M., Vogel, M., Delling, G., Rüegsegger, P.: „Morphometric Analysis of Noninvasively Assessed Bone Biopsies: Comparison of High-Resolution Computed Tomography and Histologic Sections”, in: *Bone* (1996); 18, S. 215-220.

Müller, R., Van Campenhout, H., Van Damme, B., et al.: “Morphometric analysis of human bone biopsies: a quantitative structural comparison of histological sections and micro-computed tomography”, in: *Bone* (1998); 23, S. 59-66.

Parfitt, A. M.: Osteonal and hemi-osteonal remodeling: “The spatial and temporal framework for signal traffic in adult human”, in: *bone* (1996). J. Cell Biochem. 55, S. 273-286.

Parfitt AM: “Trabecular bone architecture in the pathogenesis and prevention of fracture”, in: *Am J Med* 1987;82, S.68-72.

Parisien, M.V., Mc Mahon, D., et al.: „Trabecular architecture in iliac crest bone biopsies: Infra-individual variability in structural parameters and changes with age“, in: *Bone* 9, S. 289-295.

Rüegsegger, P., Koller, B., Müller, R.:“A Micro-Tomographic system for the nondestructive evaluation of bone architecture”, in: *Calcified Tissue international* (1996), 58: S. 24-29.

Scanco Medical AG: *MicroCT 20 User's Guide Software Revision 3.1*, S. 101.

Singh, Inderbir: „The architecture of cancellous bone“, in: *Journal of Anatomy* (1978) 127.

Siris, Ethel S.: „Paget’s Disease of Bone“, in: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, Second Edition, (ed.) The American Society for Bone and Mineral Research, 1993, S. 376.

Uchiyama, T., Tanizawa, T., Muramatsu, H., Endo, n., Takahashi, H. E., Hara, T.: “A Morphometric Comparison of Trabecular Structure of Human Ilium Between Microcomputed Tomography and Conventional Histomorphometry”, in: *Calcif Tissue Int* (1997); 61, S. 493-498.

Visser, W.J., Niermans, H.J., et al.: „Comparative morphometry of bone biopsies obtained by two different methods from the right and the left iliac crest“, in: *Meunier, P.J. (ed) Bone Histomorphometry*. Second International Workshop, Paris, S. 79-87.

Vogel, M. et al.: „Morphologische Mechanismen für die Regulation der Knochenstruktur“, in: *Knochen, kalziumregulierende Hormon und Niere*, W. Schulz et al., München (1992), S. 15.

Weibel zitiert nach Romeis, B.: *Mikroskopische Technik*, München (1989), S. 328f.

Wolff, J.: *The Law of Bone Remodeling*. Berlin, 1986.