

10. Allgemeine Vorbemerkungen zur Morphometrie

10.1. Historische Entwicklung der Morphometrie

Wiegen und Messen sind bei der Erhebung makroskopischer Befunde heute selbstverständlich und aus der Praxis nicht mehr wegzudenken. Die Geschichte der Quantifizierung pathologisch-anatomischer Befunde ist relativ kurz; selbst Hippokrates, der zum Beispiel das Herz exakt beschreibt, gibt keine Maße oder Gewichte an [71].

Im Jahr 1800 wurden per Verordnung durch Georg III. Richtlinien vorgegeben, wie bei der Untersuchung von Leichen vorzugehen ist, das Wiegen einzelner Organe und Organpakete wurde vorgeschrieben [278]. 1842 hat Paget die Weite von Arterien gemessen und bei verschiedenen Leichen ein konstantes Verhältnis zwischen Lumen des Stammes und dem seiner Äste gefunden [95, 96]. Eine umfangreiche Arbeit über das Wiegen einzelner Organe und des gesamten Körpers sind die Untersuchungen 1864 von Dieberg [50].

Rössle hat, angeregt durch seinen Amtsvorgänger Wilhelm Müller in Jena und gemeinsam mit seinem Schüler Roulet in Basel „Maß und Zahl“, das heißt die zuverlässige Kenntnis der normalen Organgewichte in der Pathologie heimisch gemacht [52].

Die ersten Bemühungen, um auch in der Mikroskopie morphologische Befunde zu quantifizieren, reichen an den Anfang des 18. Jahrhunderts zurück; 1710 erschien eine Schrift von Theodor B. Balthasar, Lizentiat der Medizin und Professor der Mathematik und Physik in Erlangen: „Micrometria, hoc est, de micrometrorum telescopiis et microscopiis applicandorum varia structura et usu“. Anthony van Leeuwenhoek, ein Delfter Autodidakt und Privatgelehrter legte gleichförmige Sandkörner in eine Reihe, so dass sie zusammen einen „Zoll Länge“ ergaben. Er zählte sie aus und leitete die Größe eines Kornes ab. Nachdem er so die Bezugsgröße eines Kornes gewählt hatte, legte er ein Sandkorn neben das zu untersuchende Objekt und verglich die Abmessungen. Jamin wendete das gleiche Verfahren mit Seiden- oder Spinnwebfäden an. Richtige Mikrometer wurden erstmals von Gascoigne 1639 gebaut. An dieser Strecke konnte er unter seinen Mikroskopen bestimmen, welche Strecke die danebenliegende Struktur einnimmt [274].

Langhaas beschrieb 1866 in einer umfassenden Arbeit über die normale und pathologische Anatomie der Arterien eine Dicke der Media von 1,2 mm, weist aber gleichzeitig auf eine enorme Variabilität hin (bis 0,4 mm Mediadicke ohne erkennbare pathologische Intimaveränderungen). Konkrete Angaben zur Messmethodik finden sich in der Arbeit nicht. Die Aufbereitung der Proben mit anfänglichem Trocknen und anschließendem „Einlegen“ erscheint aus heutiger Sicht ausgefallen, stellte zur damaligen Zeit eine Möglichkeit der Konservierung dar [130].

1919 führten Jaffé und Sternberg Messungen an unauffälligen Aorten durch [107]. Roessle und Roulet 1932 dürften die ersten gewesen sein, die Befunde standardisiert quantitativ erhoben haben, sie haben Umfang, Durchmesser und Wanddicke von Arterien nach dem Lebensalter untersucht und zusammengestellt [201]. Linzbach hat als erster am Beispiel der Arteria femoralis durch planimetrische Messungen den Kreisflächeninhalt der Gefäße an geschlossenen Gefäßen bestimmt [95,96]. Er hat 1957 auf den Zusammenhang zwischen kritischer Schichtdicke und Arteriosklerose aufmerksam gemacht. Wellmann und Edwards führten 1950 Untersuchungen zum Verhalten der Mediadicke der Aorta thoracica in verschiedenen Lebensaltersstufen durch und fanden für diese Lokalisation eine Zunahme der Mediadicke bis zum 49. Lebensjahr, bis zum 70 Lebensjahr etwa gleichbleibende Werte und einen Trend zur Abnahme im höheren Lebensalter [252].

Quantitative Untersuchungen an der Aorta wurden von Wolinski und Glagov 1964 und 1967 durchgeführt. Lopes de Faria untersuchte morphometrisch anteilmäßig die Elemente der Tunica media in verschiedenen Altersgruppen und in Fällen mit und ohne Intimaveränderungen und fand im höheren Lebensalter eine Zunahme der mucoiden Substanzen sowie kollagenen Elemente und eine Abnahme der glatten Muskelzellen [46]. Untersuchungen an den Herzkranzarterien erfolgten durch Hieronymi 1956 sowie Otsu 1968 [95, 96, 180]. Eine standardisierte Untersuchung von unter physiologischem Druck in situ fixierten Aortenwandanteilen erfolgte 1970 von Knieriem und Hueber [116].

Sans und Moragas führten histomorphometrische Untersuchungen der Aortenmedia durch und verglichen Parameter wie die Stärke der elastischen Lamellen, Breite des interlamellären Raumes, Fibrosegehalt und Fragmentationsindex von normotensiven und hypertensiven Patienten. Sie verglichen nicht nur die verschiedenen Abschnitte der Aorta, sondern jeweils auch die inneren und äußeren Wandanteile [207].

Der Frage, ob Patienten mit bicuspidaler Aortenklappe verstärkt eine Dilatation der Aorta mit konsekutiven Komplikationen entwickeln, sind Bauer et al. histomorphometrisch nachgegangen. In einer Untersuchung von 107 Aortenwandproben der Aorta thoracica ascendens von Patienten mit bicuspidaler Aortenklappe und 61 Kontrollfällen zeigte sich, dass hinsichtlich der Dicke der Aortenmedia keine Unterschiede bestanden, dass die Stärke der elastischen Lamellen bei Patienten mit bicuspidaler Aortenklappe geringer war als bei Patienten mit tricuspidaler Aortenklappe. Die Distanzen zwischen den elastischen Lamellen bei Patienten mit bicuspidaler Aortenklappe waren größer als bei Patienten mit tricuspidaler Aortenklappe [13]. Wagner führte histomorphometrische Untersuchungen an der Aortenmedia beim Marfan-Syndrom und bei der Aortendissektion Typ A durch [246].

10.2 Methodik der Bildanalyse als morphometrisches Verfahren

Die Bildanalyse stellt einen Vorgang dar, bei dem aus Bildern quantitative Daten gewonnen werden. Zur Analyse von Bildern müssen diese zunächst digitalisiert werden; die Digitalisierung erfolgt im Wesentlichen durch eine Quantifizierung in X- und Y-Richtung sowie durch eine Quantifizierung der Helligkeitswerte.

In der Histomorphometrie werden Methoden der rein interaktiven Bildanalyse, der halbautomatischen Bildanalyse und der (voll)-automatischen Bildanalyse angewandt.

10.2.1 Interaktive Bildanalyse

Bei der interaktiven Bildanalyse werden die relevanten Objekte alleinig durch den Anwender markiert (Umfahren der Objekte). Es erfolgte keine automatische Segmentierung für die nachfolgende Messung. Die Messparameter sind vollkommen identisch zu den nachfolgenden Methoden.

Interaktive Bildanalyse findet im medizinischen Bereich immer dann Anwendung, wenn die Eingangsbilddaten für eine automatische Segmentierung ungeeignet sind und eine umfangreiche rechentechnische Bildvorverarbeitung mit anschließender interaktiver Korrektur wesentlich länger dauert als die manuelle Markierung.

Vorteil dieser Methode ist, dass besonders schnell und einfach spezielle Strukturen im histologischen Präparat extrahiert werden können.

10.2.2 Halbautomatische Bildanalyse

Die zu vermessenden Objekte werden automatisch segmentiert. Es werden durch den Anwender spezielle Teachingverfahren zur Farb- und Grauwertsegmentierung eingesetzt. Im Ablauf der Bildvorverarbeitung, der Segmentierung und der Messung sind Korrekturverfahren integriert, die aufgrund der Art der biologischen Objekte selbst und aufgrund von möglichen Artefakten im histologischen Präparat notwendig sein können.

Die halbautomatische Bildanalyse dominiert bei der Untersuchung biologischer Präparate.

10.2.3. (Voll)automatische Bildanalyse

Bei der vollautomatischen Bildanalyse sind die Eingangswerte für die Farb- und Grauwertsegmentierung derart stabil, dass hierfür keine Korrekturen mehr erforderlich sind. Es müssen außerdem die Möglichkeiten zur automatischen Objekttrennung gegeben sein. Daher ist ein kontrastreiches artefaktfreies histologisches Präparat erforderlich. Die

Aufnahmebedingungen müssen stabil sein (geregelt und stabilisierte Gleichspannungsbeleuchtung, Planoptik, geregelte Kameraparameter). Ideal sind hier Arbeitsplätze mit vollautomatischer Steuerung.

10.3. Histomorphometrie in der rechtsmedizinischen Begutachtung

Wissenschaftsbezogene Tätigkeit, auch die morphologisch ausgerichteter Fachdisziplinen, erfordert eine objektive Beurteilung von Befunden. Aufgrund der individuellen Vielgestaltigkeit der geweblichen Prozesse auf der einen Seite und der Uniformität der geweblichen Reaktionen auf der anderen Seite sind medizinische Fakten schwierig naturwissenschaftlich zu normieren, auch wenn eine derartige Normierung das Risiko von Fehleinschätzungen bei histologischen Untersuchungen beseitigen könnte. Erschwerend kommt hier hinzu, dass quantitative Unterschiede zurückhaltend bewertet werden müssen [108]. Morphometrische Methoden bieten jedoch die Möglichkeit, „Erfahrungswissen“ zu quantifizieren und zu objektivieren. Ansatzpunkte sind dafür in der Rechtsmedizin mit forensisch bezogenen Aufgaben hervorragend gegeben [210]. Allerdings werden histomorphometrische Untersuchungen in der Rechtsmedizin gegenwärtig kaum in der Routine durchgeführt, und die Methodik der digitalen Bildanalyse ist in der klassischen Morphologie unseres Faches nur wenig etabliert. Kohlhasse und Maxeiner untersuchten morphometrisch Lungen von Ertrunkenen; die postmortale Diagnostik des Ertrinkungstodes, besonders im hohen Lebensalter, kann schwierig sein, weil ein vorbestehendes (krankhaft bedingtes) Lungenemphysem und ein „Ertrinkungsemphysem“ (sog. Emphysema aquosum) gleichzeitig nebeneinander auftreten und eine Unterscheidung schwierig und in manchen Fällen unmöglich ist [120]. Fornes analysierte 46 Ertrinkungslungen und bestätigte die histologisch erhobenen Befunde [68].

Busuttill und Hanley entwickelten eine Methodik zur Quantifizierung der pulmonalen Fettembolie mittels Bildanalyse-System [25]. Die Diagnose der Lungenfettembolie spielt eine wichtige Rolle bei der Klärung von Kausalzusammenhängen zwischen Traumatisierung und Todeseintritt.

In anderen Untersuchungen wurde der „durchschnittliche“ rechtsventrikuläre Fettgehalt quantitativ bestimmt [80], um zur Frage einer sogenannten arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie Stellung nehmen zu können. Zur Frage von Störungen des Knochenstoffwechsels bei Drogentodesfällen führten Schnabel et al. morphometrische Untersuchungen an Lendenwirbelkörpern durch, anfänglich vermutete morphometrisch fassbare Veränderungen in der Knochendichte konnten nicht nachgewiesen werden [216]. Weiler und Knieriem untersuchten quantitativ die Koronararterien, es wurden planimetrische Flächen- und Dickenmessungen von Intima und Media durchgeführt mit dem Ziel, die Coronarsklerose zu objektivieren und Basisdaten für Vergleiche in ausgewählten Fällen zu erarbeiten [250].

Maxeiner und Wolf quantifizierten morphometrisch Subduralhämatome hinsichtlich der Blutungsquelle (arteriell bzw. venös) [154].