# 2 MATERIAL UND METHODEN

## 2.1 Entwicklung eines Normkollektivs

### 2.1.1 Datenmaterial

Zur Erzeugung der statistischen Formmodelle ist es notwendig, eine Stichprobe nicht-pathologischer Schädelformen (Normkollektiv) zu erheben. In dieser Arbeit wurden axiale MRT-Sequenzen des Neurokraniums einschließlich der Orbitae von 21 knochengesunden Kindern im Alter von 14 - 42 Wochen segmentiert und dreidimensional rekonstruiert (Software: Amira®, Hersteller: Mercury Computer Systems, www.mc.com/tgs).

#### 2.1.1.1 Patienten

Es handelt sich um Kinder im Alter von 14 - 42 Wochen (3,5 - 10,5 Monate), die im Zeitraum 01/2003 bis 02/2005 auf Grund anderer Indikationen und Diagnosen (z.B. Stoffwechselanomalien, vaskuläre Störungen, Infektionen, Hirntumoren, Phakomatosen, altersentsprechender MRT-Befund) ein MRT des Kopfes erhalten haben, dabei aber keine Schädeldeformitäten oder Anomalien des Knochens aufwiesen. Das Alter der Kinder wurde festgelegt auf Grund der operationsrelevanten Alterstufen vier und acht Monate. Das Normkollektiv umfasst neun Mädchen und zwölf Jungen.

Die Angaben zu den Patienten wurden anonymisiert. Anhand der Befunde und MRT-Bilddaten erfolgte eine Überprüfung auf Eignung für die weitere Verwendung durch Frau Prof. Dr. Stöver, Chefärztin der Kinderradiologie, und Herrn PD Dr. Haberl, Leiter des Arbeitsbereiches Pädiatrische Neurochirurgie der Charité. Kriterien zum Ausschluss waren z.B. auffällige Schädelkonfigurationen, Mikro- oder Makrozephalus - z.B. nach frühkindlichem Hirnschaden, Störungen in der Perinatalperiode mit Entwicklungsretardierung oder bei tumorösen Raumforderungen, schwere Fehlbildungen des Zentralnervensystems, deutliche Asymmetrien o.ä. sichtbare und auffällige Abweichungen von einer „normalen“ Schädelform.

#### 2.1.1.2 MRT-Sequenzen

Vorraussetzung für die weitere Datenbearbeitung ist eine geeignete Abstimmung von MRT-Gerät (Signa 1,5 Tesla Ganzkörper-Magnet-Resonanz-Tomograph (MRT) der amerikanischen Firma "General Electric Medical Systems"), Sequenzeinstellungen und der Software *Amira®*.

Hierzu wurden die einzelnen Parameter der MRT-Sequenzen variiert und das resultierende Bildmaterial mit der Software *Amira*® testsegmentiert. Auf Grund der Ergebnisse dieser Teilsegmentierungen und deren Vergleich in Abhängigkeit des benutzten Gerätes und der zur Verfügung stehenden Software wurden für diese Arbeit folgende Scanparameter (siehe Tabelle 2) bestimmt:

| **Parameter** | **Einstellungen** |
|---|---|
| **Scansequenz** | T1-gewichtete Gradienten-Echo-Sequenz |
| **Magnetfeldstärke** | 1,5 Tesla |
| **Repetitionszeit** | 12,5 ms |
| **Echozeit** | 4,2 ms |
| **Inversionszeit** | 400 ms |
| **Schichtdicke** | 1,6 mm |
| **Auflösung (Voxelgröße)** | (x) 0,9 mm × (y) 0,9 mm ×(z) 0,8 mm |

**Tabelle 2: Parameter und Einstellungen der gewählten MRT-Sequenz.**

In Abbildung 19 sind drei sich aus diesen Sequenzeinstellungen ergebende Schichten aus jeweils einer Ebene exemplarisch illustriert.

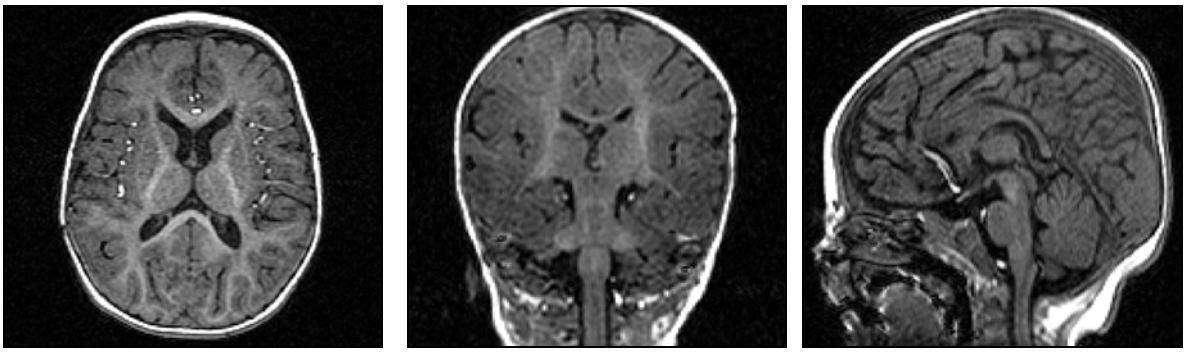


**Abbildung 19: Darstellung der MRT-Schichten (axial, koronal, sagittal) als Ergebnis der obigen Sequenzeinstellungen.**

Eine MRT-Untersuchung des Kopfes dauert bei der Standardeinstellung in der Abteilung Pädiatrische Radiologie der Klinik für Strahlenheilkunde, Charité Campus Virchow, durchschnittlich etwa 30 Minuten. Die zusätzliche Untersuchungszeit für die oben genannte MRT-Sequenz beträgt 7,3 Minuten (438 Sekunden). Während der Untersuchung sind die Kinder entweder mit Chloralhydrat sediert oder befinden sich in Allgemeinnarkose.

Bei einer Schichtdicke von 1,6 mm ergaben sich in der Regel rund 170 Schichten pro Schädel. In der weiteren Vorgehensweise wurden davon nur jene Schichten bearbeitet, die den für eine Korrekturoperation des Schädels relevanten Bereich darstellen. Dieser Ausschnitt schließt die gesamte Kalotte bis zum oberen Orbitadrittel ein, berücksichtigt jedoch nicht den darunter gelegenen Anteil des Gesichtsschädel.

### 2.1.2 Computergestützte Datenverarbeitung

Die sich anschließende computergestützte Verarbeitung der vorliegenden Bilddaten wurde mit der vom ZIB und Mercury Computer Systems gemeinsam entwickelten Software *Amira*® (amira.zib.de) durchgeführt. *Amira*® ist ein objektorientiertes System zur Verarbeitung, Visualisierung, Analyse und Modellierung dreidimensionaler wissenschaftlicher Daten.

Alle Berechnungen für diese Arbeit wurden auf einem DELL Precision M50 Notebook mit 2GHz Pentium 4M Prozessor, 1GB RAM und Quadro4-500 Go Grafikkarte unter Windows XP Professional durchgeführt. Der Datenimport erfolgte durch Einlesen der MRT-Bildstapel über die *Amira*®-eigene DICOM-Schnittstelle von der lokalen Festplatte.

*Amira*® liefert eine Methode, um Oberflächenmodelle von dreidimensionalen Objekten, die in Bilddaten enthalten sind, zu erzeugen. Dazu stellt *Amira*® Werkzeuge zur Segmentierung, Gittergenerierung sowie zur Weiterverarbeitung und Darstellung solcher Gitter bereit. Das *Amira*®-System ist erweiterbar, so dass auch die für diese Arbeit vom ZIB spezifisch entwickelten Module zur statistischen Analyse leicht integriert werden konnten.

**Segmentierungen und Gittergenerierungen**

Die Vorraussetzung für die dreidimensionale Modellierung ist die Segmentierung der relevanten Strukturen aus den MRT-Bilddaten. Ziel der Segmentierung ist es, jeden Bildpunkt *(Voxel)* einer anatomischen Struktur zuzuordnen. Da sich der Knochen der sehr jungen Patienten im MRT nicht gut abhebt, ist eine Segmentierung allein auf Grund der Intensitäten (Schwellwertsegmentierung) nicht möglich. Stattdessen wurde eine Kombination aus dreidimensionalem halbautomatischen Regionenwachstum *(3D-region-growing)* und schichtbasiertem manuellen Markieren des Knochengewebes angewendet.

Das Prinzip des *3D-region-growing* in *Amira*® wird mit dem *Magic-Wand*-Werkzeug[29] ausgeführt. Ausgehend von einem manuell gewählten Startpunkt werden rekursiv solche benachbarten Bildpunkte selektiert, deren Intensität nur innerhalb einer vorgegebenen Toleranz von der Intensität des Startpunktes abweicht. Damit ist es möglich, zusammenhängende dreidimensionale Objekte in wenigen Schritten zu extrahieren.

Das Ergebnis der Segmentierung ist eine Markierung der Bildpunkte, die das Innere des Kopfes einschließlich des Knochens beschreiben. Diese Klassifikation wird in *Amira*® in einem speziellen Datentyp, dem *labelfield*, gespeichert. Das *labelfield* dient als Eingabe der

[29] Magic-Wand-Werkzeug: Zauberstab-Werkzeug

Flächengenerierung. Das *Amira*®-Modul *SurfaceGen* erzeugt eine triangulierte Fläche, die benachbarte Voxel verschiedener Klassifikationen voneinander separiert. In diesem Fall entspricht sie der Knochenoberfläche des Schädels. Dieser Abschnitt der Datenverarbeitung ist in Abbildung 20 illustriert.

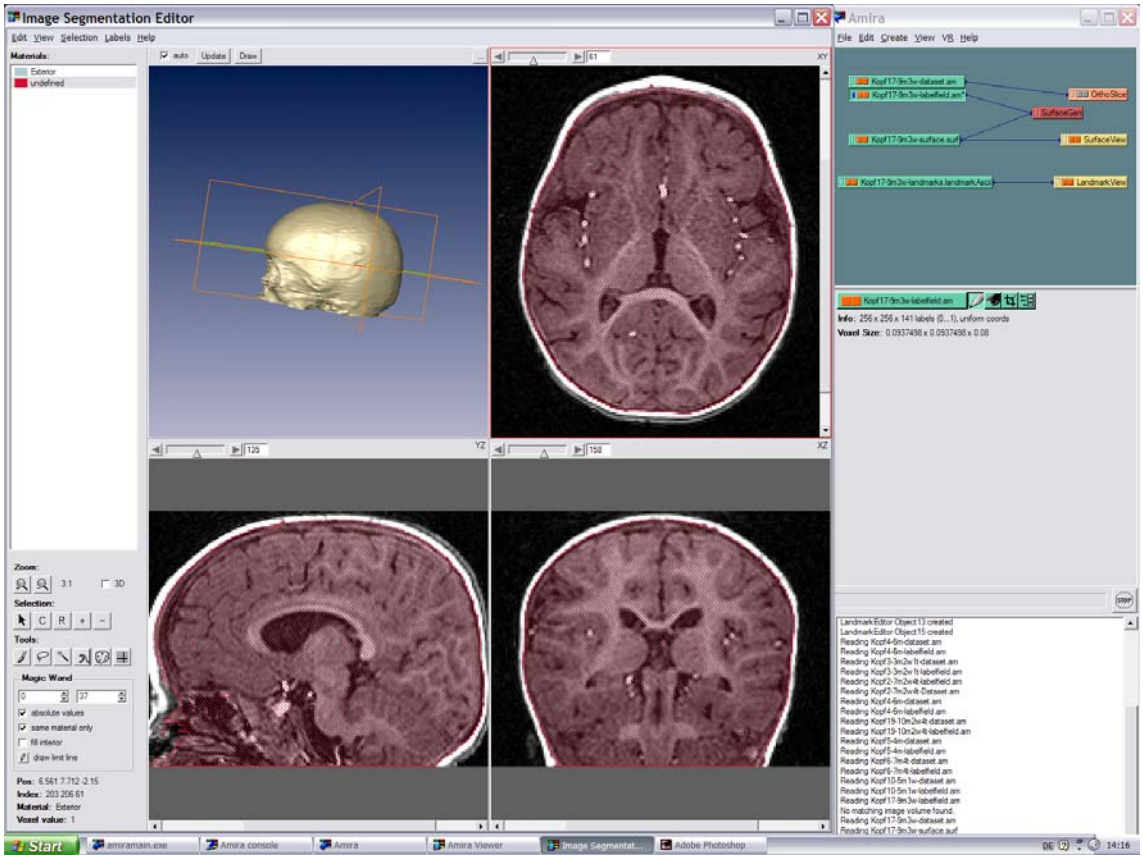



**Abbildung 20: Segmentierung im *Image Segmentation Editor*[30] in drei verschiedenen Orientierungen und Oberflächengenerierung aus dem *labelfield* mittels *SurfaceGen* (links oben).**

Der Aufwand einen Schädel zu segmentieren nimmt circa 6 Stunden in Anspruch. Dabei wurde der Großteil der Zeit für die kritischen Bereiche der Orbitaränder, der Gehörgänge und des Nasions aufgewendet. Der Rest der Schädelkalotte ließ sich befriedigend innerhalb kurzer Zeit manuell herausarbeiten. Die automatische Oberflächengenerierung aus dem *labelfield* dauerte einige Sekunden. Die Segmentierung ist nur einmalig zur Erstellung des Referenzkollektivs erforderlich und muss nicht für den individuellen, operationsbedürftigen Patienten durchgeführt werden.

[30] Image Segmentation Editor: Bildsegmentierungseditor

## 2.2 Methodik der statistischen Formanalyse

### 2.2.1 Überblick

Die Erstellung von statistischen 3D Modellen und deren Nutzung zur 3D Formanalyse ist derzeit Gegenstand der Forschung in diversen Bereichen, wie z.B. der Anthropometrie, der medizinischen Bildanalyse und Ergonomiestudien (CAESAR; Cootes *et al.*, 1994). In der Literatur existieren eine Reihe von Verfahren zur Extraktion relevanter statistischer Parameter, die zum Aufbau eines solchen statistischen Formmodells verwendet werden (Basilevsky 1994). Ein statistisches 3D Formmodell beschreibt dabei die mittlere Form eines Objektes sowie die Gesamtheit aller in einem Normkollektiv enthaltenen Formen und beliebiger Kombinationen davon. Das statistische Formmodell kann dabei nur innerhalb des durch das Normkollektiv vorgegebenen Variationenspielraums variieren.

Die statistische Formanalyse beinhaltet folgende Schritte: Zunächst wird eine Abbildung der einzelnen Schädel aufeinander berechnet ***(Korrespondenzfunktion)***. Dazu wird ein *Remeshing* durchgeführt, so dass alle Schädel sich durch einen ***Koordinatenvektor*** gleicher Dimension darstellen lassen. Diese Vektoren bilden den Formenraum, der anschließend durch die ***Hauptkomponentenanalyse*** auf typische Variationen untersucht wird. Mittelung und Erzeugung von Repräsentanten sind damit möglich (Lamecker *et al.*, 2003/2004a/2004b).

### 2.2.2 Korrespondenzfindung

Ziel der Korrespondenzfindung ist es, für jeweils zwei Schädel eine Funktion zu errechnen, die jeden Punkt des einen Schädels auf einen anatomisch korrespondierenden Punkt des anderen Schädels abbildet (siehe Abbildung 21).

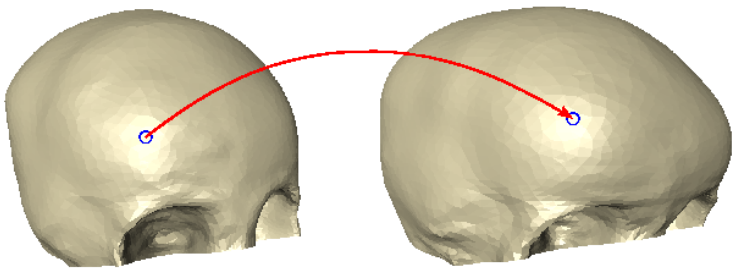


**Abbildung 21: Die Auffindung korrespondierender Punkte ist Voraussetzung für die statistische Analyse.**

Hierzu ist die interaktive Kennzeichnung einiger anatomischer Punkte *(Landmarken)* und Linien Vorraussetzung. Folgende Landmarken wurden für sinnvoll und eindeutig festlegbar erachtet (siehe Abbildung 22):

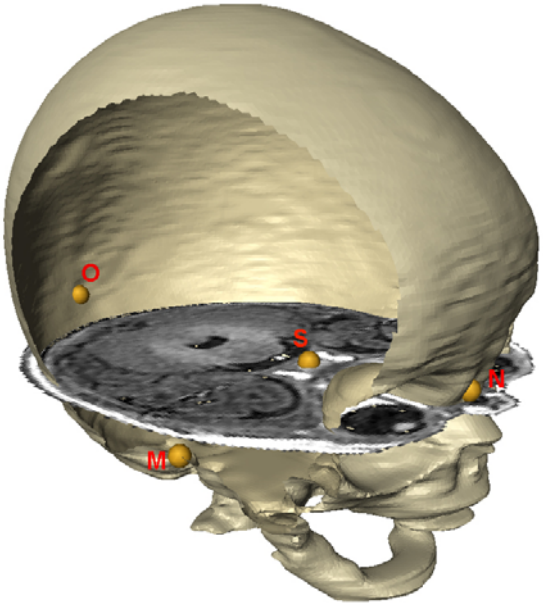



**Abbildung 22: Darstellung der Landmarken: Okziput (O), Sella turcica (S), Nasion (N), Meatus acusticus externus (M).**

- ***Nasion (N)***: Messpunkt an der Nasenwurzel, in dem die Sutura nasofrontalis die Mediansagittalebene schneidet (Zetkin und Schaldach 1999).
- ***Protuberantia occipitalis externa oder Inion (O):*** Tastbarer Knochenvorsprung auf der Außenseite der Hinterhauptschuppe; liegt am Treffpunkt von rechter und linker Linea nuchalis suprema.
- ***Sella turcica (S):*** Sattelförmige Grube auf dem Keilbeinkörper, in der die Hypophyse liegt. Der Punkt (S) liegt in der Median-Sagittalebene im Zentrum der knöchernen Krypte der Sella turcica. Zum Auffinden des Punktes wird der größte Durchmesser der Sella turcica halbiert.
- ***Meatus acusticus externus[31] (M):*** Der Punkt (M) wurde am Eingang in den knöchernen Gehörgang beidseits am oberen und vorderen Winkel gewählt.

[31] „Meatus acusticus externus: Syn: äußerer Gehörgang; ca. 3,5 cm langer Gang von der äußeren Ohröffnung [Porus acusticus externus] bis zum Trommelfell; das vordere Drittel wird von Knorpel [Meatus acusticus externus cartilagineus] gebildet, die hinteren zwei Drittel liegen in der Pars tympanica des Schläfenbeins [Os temporale]“ In: Reuter, P., Springer-Lexikon Medizin. Berlin: Springer Verlag, 2004.

Diese wurden mit Hilfe des *Landmark*-Editors in *Amira*® manuell in allen Schädeln definiert. Die einzelnen Landmarken auf der Oberfläche eines Schädels werden verwendet um räumliche Schnittebenen zu definieren. Diese zerlegen die Gesamtoberfläche in einzelne Flächenstücke (Patches), deren Begrenzung die Schnittlinien der Ebenen mit der Oberfläche sind (siehe Abbildung 23). Zusätzlich wurden die Orbitae als einzelne Patches behandelt, deren Begrenzung semi-automatisch entlang der größten lokalen Krümmung verläuft. Während die Korrespondenz der einzelnen Landmarken auf jeweils zwei Schädeln aus der Definition folgt, muss sie für alle anderen Punkte berechnet werden. Dazu wurde ein spezielles am ZIB entwickeltes Verfahren verwendet (Zöckler *et al.*, 2000; Lamecker *et al.*, 2003/2004a/2004b). Dieses bildet die zwischen den Landmarken liegenden Flächenstücke unter minimaler Verzerrung aufeinander ab.

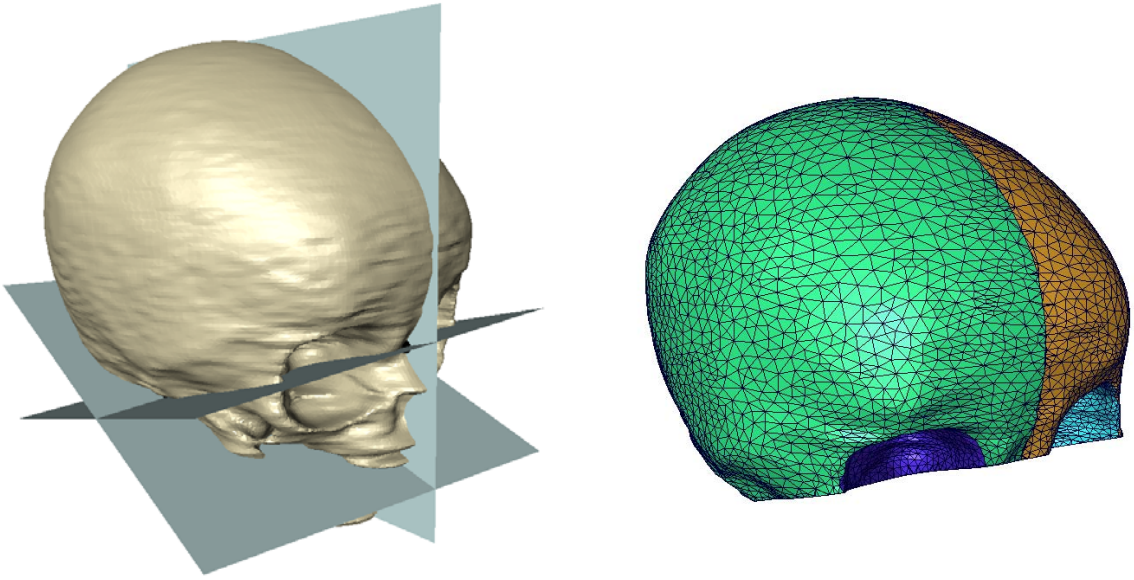


**Abbildung 23: Darstellung der Schnittebenen und der Patches.**

### 2.2.3 Hauptkomponentenanalyse (PCA)

Die Hauptkomponentenanalyse *(**P**rincipal **C**omponents **A**nalysis)* ist eine Methode zur Identifizierung von Grundmustern in Datensätzen und zur Darstellung dieser Daten unter Herausstellen der Ähnlichkeiten und Unterschiede. Sie ist insbesondere zur Analyse von hochdimensionalen Daten geeignet und effektiv, bei denen Muster schwer zu finden sind und eine graphische Darstellung nicht verfügbar ist. Nach Identifikation eines Grundmusters, liegt ein weiterer Vorteil in der potenziellen Kompression der Daten, z.B. durch Reduktion der Dimensionen, ohne großen Verlust relevanter Informationen.

Das Ergebnis ist ein lineares Modell der im Normkollektiv enthaltenen Formvariationen, im Folgenden statistisches Formmodell genannt. Dieses statistische Formmodell beschreibt die Gesamtheit aller im Normkollektiv enthaltenen Formen, sowie beliebiger Kombinationen davon, mit Hilfe einer Zahl von Formgewichten. Die mathematischen Details der PCA sind im Anhang I beschrieben.

### 2.2.4 Leave-one-out-Test

Obwohl das statistische Modell aus 21 individuellen Datensätzen gewonnen wurde, sollte sich eine beliebige nicht-pathologische Schädelform damit möglichst genau beschreiben lassen. Der sogenannte *leave-one-out-Test* soll zeigen, wie gut das statistische Formmodell aus 21 segmentierten Schädelformen, einen neuen, dort nicht enthaltenen Datensatz beschreibt. Dabei werden für jeden einzelnen der 21 Datensätze folgende Schritte durchgeführt. Zunächst wird ein Formmodell aus den übrigen 20 Schädeloberflächen erstellt. Dann werden die Formgewichte dieses Modells in einem Optimierungsprozess automatisch so berechnet, dass der einzelne Schädel möglichst wenig vom statistischen Formmodell abweicht. Diese Abweichung (Distanz) wird durch den mittleren quadratischen Flächenabstand gemessen und ist ein Maß für die Güte, mit der das statistische Formmodell den individuellen Datensatz beschreibt. Ist diese Abweichung für eine relevante Zahl von individuellen Schädeln gering, so kann geschlossen werden, dass das statistische Formmodell beliebige mit dem Normkollektiv konsistente Schädelformen darstellen kann. Das zur Distanzbestimmung verwendete symmetrische Flächenabstandsmaß (RMS-Abstand) wird im Anhang II beschrieben.

## 2.3 Realisierungskonzept (Modellbau)

Die bisherige Methodik orientiert sich an der später angestrebten Erstellung vieler Modelle. Sie wird in dieser Arbeit an einem einzelnen Stereolithographie-Prototyp erprobt. Die Schritte, die notwendig sind, um dieses Projekt auf viele Modelle auszubauen sind im Ausblick erwähnt, nicht jedoch Gegenstand dieser Dissertation.

In dieser Arbeit wurde ein einzelnes mittleres Modell einer operationsrelevanten Altersstufe als Prototyp hergestellt, um die Tauglichkeit der vorgeschlagenen Operationstechnik in der handwerklichen Umsetzung zu erproben.

Aus dem Patientengut, das in der kraniofazialen Sprechstunde an der Charité Campus Virchow-Klinikum eine chirurgisch behandlungsbedürftige Craniosynostose aufwies, wurde ein Kind

ausgewählt, dass einer frontoorbitalen Modellierung unterzogen werden sollte und für eine Erstanwendung passend erschien. Es handelte sich um einen sieben Monate alten männlichen Säugling (siehe Abbildung 36) mit deutlichem Trigonozephalus (Frontalnahtsynostose).

Aus dem vorliegenden statistischen Formmodell in Amira® wurde dann ein individuelles Schädelmodell generiert. Dieses individuelle Modell sollte an die gegebene Kopfform bzw. die unveränderlichen Ränder der verbleibenden Schädelbasis des Patienten angepasst werden. Gleichzeitig wurde durch die Verwendung des statistischen Formmodells sichergestellt, dass diese Zielform einer gesunden, nicht-pathologischen Kopfform entspricht.

Dazu wurden 13 Tage vor der geplanten OP die folgenden Maße am äußeren Kopf des Patienten ermittelt, die sich durch die Schädelumformung nicht verändern würden und gut in die virtuellen Daten integriert werden können:

- Breite zwischen den Eingängen der Gehörgänge
- Länge von Nasion zu Okziput
- Höhe zwischen Vertex und dem Mittelpunkt der Verbindung der beiden Gehörgänge

Nachfolgend wurden die Gewichte des statistischen Formmodells so bestimmt, dass die Maße an der resultierenden Oberfläche mit den ermittelten Werten - reduziert um die Dicke des Skalps und des Knochens - übereinstimmten.

Anschließend wurde aus den dreidimensionalen Datensätzen ein maßstabgetreues, sterilisierbares Kunststoffmodell in Stereolithographietechnik produziert (Herstellung: Firma cp[32]).

## 2.4 Operationsplanung und -technik

Bei bisher üblichem Vorgehen wird ein größeres umzuformendes Knochenfragment individuell über verschiedenste individuelle Teilinzisionen destabilisiert, geknickt oder entlang einer gedachten Krümmungsänderung durchtrennt und die Fragmente in korrigiertem Winkel durch Platten verbunden. Dabei wird eine Konturveränderung durch Fraktur und Winkelbildung zwischen benachbarten verschieden großen Knochensegmenten mit jeweils unpassendem Krümmungsradius erzeugt.

Beim hier konzipierten Vorgehen wird das Knochenfragment in regelmäßige schmale Streifen

[32] Centrum für Prototypenbau GmbH, Straßburger Allee 15, 41812 Erkelenz

geschnitten, die parallel zum änderungsbedürftigen Krümmungsradius angeordnet sind. Die einzelnen Streifen werden von innen ausgedünnt oder engmaschig perforiert bis die erforderliche Biegsamkeit erreicht ist und dann anhand des Formmodells modelliert. Die resorbierbaren Stützelemente werden ebenfalls gleichmäßig auf das Formmodell aufgebracht und für einige Zeit belassen. Nach abgeschlossener Formgebung, das heißt, wenn eine gleichmäßige Kontur in allen Ebenen erzielt ist, werden die Knochenfragmente in der festgelegten Anordnung auf die formidentisch gehärteten Stützelemente aufgebracht und stabil miteinander verschraubt (siehe Abbildung 24). Die so entstandenen umgeformten, fertigen Kombinationsimplantate werden dann en bloc eingesetzt, an den Anschlussflächen ausgerichtet und den Übergängen zur verbliebenen Kalotte angepasst und mit ebenfalls resorbierbaren Platten fixiert. Die verwendeten Materialien sind alle resorbierbar und verhindern so einen Zweiteingriff zur Materialentfernung. Sie besitzen dadurch zusätzlich den Vorteil, an den Innenseite des Knochens eingesetzt werden zu können und keine störenden Ausbuchtungen der Haut zu verursachen.

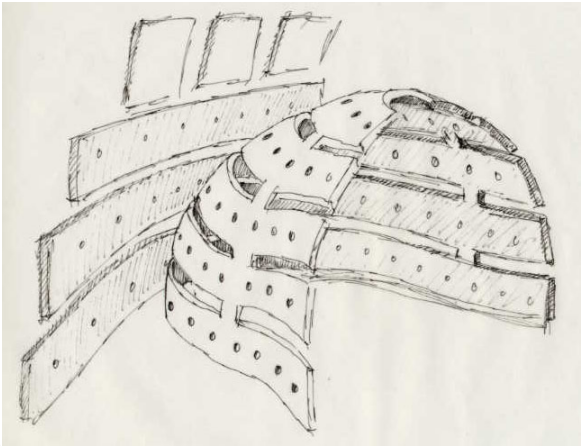
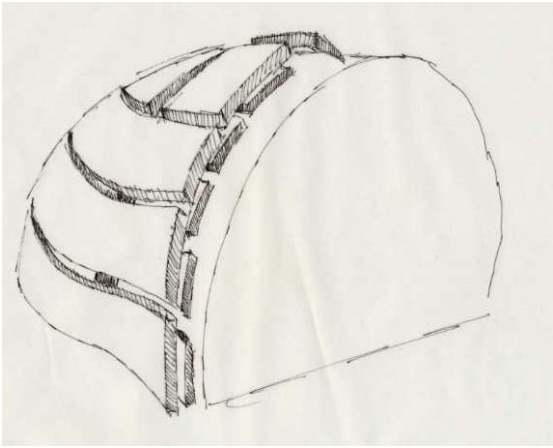
a.  b. 

**Abbildung 24: a. Vorgeformte Stabilisierungselemente und vorbereitete Knochenfragmente b. Stabilisierungselemente und Knochenfragmente in Position auf dem Formmodul.**