

**Aus der Hals-Nasen-Ohren-Klinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Dr. h.c. J. Schipper**

**Einfluss der individuellen Patientenanatomie
auf die Risikoevaluation bei minimalinvasiver Chirurgie
der Otobasis**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Vorgelegt von Vanessa Schieferbein

2019

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. N. Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. J. Schipper

Zweitgutachter: PD Dr. med. Cornelius

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Schieferbein V, Bredemann J, Schmitt R, Stenin I, Klenzner T, Schipper J, Kristin J (2019) Influence of patient-specific anatomy on medical computed tomography and risk evaluation of minimally invasive surgery at the otobasis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 276:375–382. doi: 10.1007/s00405-018-5249-0

Zusammenfassung

Im Rahmen des Projektes Multi-Port-Knochenchirurgie der Otobasis (MUKNO) sollen mehrere Bohrkanäle an der Otobasis geplant und angelegt werden, um ein minimalinvasives, bildgestütztes, neues und innovatives operatives Verfahren zu ermöglichen. Für diese Arten der minimalinvasiven Chirurgie im Bereich des Felsenbeins ist eine Evaluierung der patientenspezifischen Risiken notwendig. Das Risiko einer ungewollten, mechanischen Verletzung sensitiver Strukturen in der Otobasis setzt sich aus der Messunsicherheit der Bildgebung, der Unsicherheiten im Bohrvorgang und der Unsicherheiten in der Navigation zusammen. Besonders der Prozess der Bildgebung wird von vielen verschiedenen Faktoren beeinflusst, die zu Unsicherheiten (Streuungen) in der Darstellung von Form und Lage der Risikostrukturen führen. Keine Berücksichtigung findet dabei bisher der Einfluss der patienten-spezifischen Anatomie auf das Messergebnis des CT-Geräts. Das Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss der Patientenanatomie, auf die Messunsicherheit der Bildgebung zu untersuchen.

Es wurden sechs in Formalin fixierte Felsenbeinpräparate genutzt, die beidseitig mit je fünf Fiducials in Form von Titanschrauben versehen wurden. Anschließend wurden pro Präparat je 20 CT-Aufnahmen in unterschiedlichen Positionen des Kopfes generiert. Definierte anatomische Strukturen in den Schichtaufnahmen wurden manuell segmentiert. Die entstandenen 20 3D-Bilder pro Präparat werden durch die Software VGSTUDIO MAX 3.0 übereinander gelagert, um die Abweichungen zwischen diesen ermitteln zu können. Durch eine Varianzanalyse wird der Einfluss der untersuchten Faktoren (Patientenanatomie, Patientenseite, Gauß-Filter) auf die Messunsicherheit ermittelt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen zum ersten Mal, dass die individuelle Patientenanatomie einen signifikanten Einfluss auf die Messunsicherheit medizinischer CT-Geräte hat. Die Patientenseite und der benutzte Gauß-Filter zeigen dagegen keinen Effekt. Daraus folgt, dass die individuelle Patientenanatomie bei zukünftigen Risikoevaluationen im Rahmen minimalinvasiver und bildgesteuerter Chirurgie als wichtiger Einflussfaktor berücksichtigt werden muss.

Conclusion

In the scope of the project minimally invasive surgery of the otobasis (MUKNO) the possibility of multiport minimally invasive access to the temporal bone is currently investigated in order to create a new and innovative surgical procedure. To implement such new minimally invasive and image-guided methods in surgery, it is necessary to evaluate the resulting risk for the patient.

The major influencing factors for the risk to unintentionally injure a sensitive anatomical structure are uncertainty of imaging, uncertainty of the drilling process and uncertainty of the navigation process.

The uncertainty of imaging is affected by many different factors. These factors influence the uncertainty (variation) in the representation of position and shape of anatomical structures. What have not been taken into consideration is the effect of patient-specific anatomy on the measured result of the CT-scan. It is therefore the objective of this work to evaluate the influence of different factors on the measurement uncertainty.

For this purpose six formalin-fixed temporal bones were used, which were provide with five fiducials on both sides in the form of titanium screws.

20 CT-scans of each temporal bone were generated and the position was modified after every scan procedure. Previously defined anatomical structures were manually segmented.

The generated 3D images were overlaid using the software VKSTUDIO MAX 3.0 to determine the deviation. An analysis of variance was performed to evaluate the tested factors' (patient's anatomy, side, Gaussian filter) influence on the measurement uncertainty.

The results demonstrate for the first time, that patient-specific anatomy has a significant influence on the measurement uncertainty of medical CT. The side of the patient and the applied Gaussian filter show no effect. It follows that the patient's individual anatomy has to be considered as an important factor of influence during every kind of risk evaluation concerning minimally invasive and image-guided surgery.

Abkürzungsverzeichnis

MUKNO Multi-Port-Knochenchirurgie am Beispiel der Otobasis

CT Computertomografie

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Minimalinvasive Chirurgie.....	1
1.2 Multi-Port-Knochenchirurgie am Beispiel der.....	6
Otobasis (MUKNO).....	6
1.3 Risikoevaluation und Messunsicherheit in bildgestützter, minimalinvasiver Chirurgie.....	7
1.4 Segmentierung	10
1.5 Ziele der Arbeit	12
2 Influence of patient-specific anatomy on medical computed tomography and risk evaluation of minimally invasive surgery at the otobasis, Vanessa Schieferbein, Judith Bredemann, Prof. Dr. ing. R. Schmitt, Dr. med. I. Stenin, Prof. Dr. med. T. Klenzner, Prof. Dr. med. Schipper, Dr. med. Julia Kristin, European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Heady & Neck, Volume: 246, 375-382 (2019).....	14
3 Diskussion.....	23
3.1 Diskussion der verwendeten Methodik	25
3.2 Ausblick	29
3.3 Schlussfolgerung	31
4 Literaturverzeichnis	33
5 Danksagung	37

1 Einleitung

Die im folgenden Kapitel aufgeführte Einleitung gliedert sich wie folgt: Zunächst wird der Hintergrund der Arbeit im Hinblick auf neue minimalinvasive chirurgische Methoden und bildgesteuerte Eingriffe erläutert, sowohl im Allgemeinen, als auch speziell in Bezug auf das Gebiet der lateralen Schädelbasis. Ein besonderer Fokus liegt dabei auf dem Projekt Multi-Port-Knochenchirurgie am Beispiel der Otobasis (MUKNO). Im Zuge dessen wird auch ein kurzer Überblick über die Anatomie der Otobasis gegeben und die darin begründete Schwierigkeit minimalinvasiver Zugangswege in diesem Bereich aufgezeigt. Anschließend wird der momentane Stand der Forschung im Bereich der präoperativen Risikoevaluation bei minimalinvasiven Eingriffen an der Otobasis beschrieben, sowie der Begriff der Messunsicherheit im industriellen Zusammenhang und der Prozess der Segmentierung erklärt. Im Unterkapitel 1.7 wird das Ziel der Arbeit erläutert und ein Überblick über die Gliederung der weiteren Arbeit gegeben.

1.1 Minimalinvasive Chirurgie

Seit der Einführung der minimalinvasiven Chirurgie Ende der 1980er Jahre, steigt deren Nutzung und Weiterentwicklung stetig [1], sodass in vielen verschiedenen Fachbereichen minimalinvasive Techniken etabliert sind.

Unter minimalinvasiven Eingriffen versteht man chirurgische Techniken mit kleinsten Zugängen und minimaler Verletzung des Gewebes unter Verwendung spezieller Instrumente und spezieller Formen der Bildgebung. Hierdurch reduzieren sich das operative Trauma und die Komplikationsraten. Zusätzlich zeigen sich durch minimalinvasive Eingriffe reduzierte Hospitalisierungszeiten [2–4].

Durch technische Neuerung und die Weiterentwicklung minimalinvasiver Methoden und der dazugehörigen Instrumente in den verschiedenen Fachbereichen, wächst auch die Nutzung von computer-assistierten oder bildgesteuerten Verfahren. Diese Verfahren basieren auf der computergestützten Planung operativer Zugänge anhand der präoperativen Bildgebung und der

Übertragung dieser Information auf die intraoperative Situation anhand von bildgestützten Navigationssystemen [5].

Ein Gebiet, das die Entwicklung neuer minimalinvasiver Chirurgie vor eine besondere Herausforderung stellt, ist die Otobasis.

Im Bereich der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde liegt der operative Fokus vor allem auf der vorderen Schädelbasis, oder Frontobasis, und der seitlichen oder lateralen Schädelbasis beziehungsweise Otobasis. Die Frontobasis ist der Teil der Schädelbasis, der vor allem an die Nasennebenhöhlen grenzt [6] und entspricht im Wesentlichen der knöchernen Begrenzung der vorderen Schädelgrube. Sie umfasst demnach die Lamina cribrosa, das Dach des Os ethmoidale, das Dach des Sinus sphenoidales sowie die Hinterwand des Sinus frontalis, das Dach der Nasenhaupthöhlen und einen Teil des Orbitadachs [7].

Die Otobasis ist der Teil der Schädelbasis, der vor allem an die Hohlräume des Os temporale grenzt [6]. Der endokranielle Anteil wird begrenzt durch das Planum sphenoidale, den Clivus, die hintere Oberkante des Pars petrosa ossis temporalis, das Foramen jugulare und das Foramen magnum. Der extrakranielle Anteil entspricht am ehesten der Temporookzipitalregion [7]. Zwischen diesen beiden Anteilen verlaufen eine Vielzahl von knöchernen Kanälen, die Venen, Gefäße und Nerven enthalten. Dazu gehören der Sinus cavernosus, das Foramen rotundum mit dem Nervus maxillaris, das Foramen ovale mit Nervus mandibularis, das Foramen jugulare mit den kaudalen Hirnnerven (N. glossopharyngeus, N. accessorius, N. vagus) und der Vena jugularis interna sowie der innere Gehörgang, durch den der Nervus facialis und der Nervus vestibulocochlearis in das Felsenbein eintreten [7]. Außerdem besteht durch den engen Kontakt der Otobasis zu den Hohlräumen des Os temporale eine enge räumliche Beziehung zum Innenohr mit der Cochlea, den Bogengängen und zu den Gehörknöchelchen des Mittelohrs.

Die Otobasis enthält damit also eine Vielzahl an wichtigen Strukturen und weist zudem noch eine sehr hohe Variabilität auf, was jegliche operative Behandlungen in diesem Bereich erschwert [6]. Kleinste Abweichungen in der Bewegung der Instrumente können zu schwerwiegenden Verletzung wichtiger Strukturen, wie dem Nervus facialis oder der Arteria carotis interna, führen und damit weitreichenden Folgen, wie schwere Blutungen oder Paresen, für den Patienten

haben. Auch das Innen- und das Mittelohr gehören zu diesen sensiblen Strukturen, wobei Verletzungen zum Beispiel zu Hörminderung, Ertaubung, Schwindel, Tinnitus und Ähnlichem führen können, wodurch der Patient in seiner Lebensqualität stark eingeschränkt wäre.

Anders als bei z. B. laparoskopischen Verfahren, bei denen die Anlage eines Pneumoperitoneums einen größeren Handlungsspielraum ermöglicht, lässt die Knochenstruktur der Otobasis nur wenig Platz für Manipulationen und bietet nicht die Möglichkeit durch Gas oder Flüssigkeit expandiert zu werden.

Trotz dieser schwierigen Grundvoraussetzungen steht die Otobasis seit einigen Jahren im Fokus der Forschung bezüglich neuer minimalinvasiver Zugangswege und bildgesteuerter Operationsverfahren. Momentan stehen für die klinische Routine keine richtigen minimalinvasiven Zugangswege an der Otobasis zur Verfügung. Im klinischen Alltag werden an der Otobasis bisher in der Regel Zugangswege wie beispielsweise eine Mastoidektomie angewandt. Bei dieser wird nach einem retroaurikulären Hautschnitt das Planum mastoideum freigelegt und das Periost abgeschoben. Anschließend werden die Knochenzellen des Warzenfortsatzes bis zum Antrum mastoideum aufgebohrt, wobei die relevanten anatomischen Strukturen dargestellt werden, dazu gehören unter anderem die Gehörknöchelchen, die Bogengänge und das runde Fenster [8]. Neue minimalinvasive Operationstechniken könnten durch kleineren Zugangswege, wie einfache lineare Bohrkanäle, das Gewebetrauma für den Patienten verringern und so zu weniger Schmerzen, geringeren Infektionsraten und kürzeren Verweildauern im Krankenhaus beitragen, ähnlich wie dies von anderen minimalinvasiven Operationsmethoden bekannt ist [2–4].

Labadie et al. haben erst vor Kurzem einen solchen minimalinvasiven, bildgesteuerten Ansatz zur Implantation eines Cochlea-Implantats vorgestellt. Nachdem sie das Verfahren bereits *in vitro* erfolgreich durchgeführt hatten [9], zeigten sie nun die erste klinische Umsetzung der minimalinvasiven Implantation an neun Patienten [10]. Anstatt des konventionellen Verfahrens bei dem die beschriebene Mastoidektomie mit Freilegung aller bedeutenden Strukturen durchgeführt werden muss, wird bei diesem neuen Ansatz ein einzelner, linearer Tunnel durch den Knochen gebohrt, durch den dann die Elektrode eingeführt werden kann. Dieser Tunnel führt von der Außenseite des Mastoids bis ins

Mittelohr und erlaubt so den Zugang zum Einbringen der Elektrode in die Cochlea [10].

Um während des Bohrvorgangs, den der Operateur nur über die bildgesteuerte Navigation verfolgen kann, keine der wichtigen, umliegenden anatomischen Strukturen zu verletzen, ist eine intensive präoperative Planung des Bohrkanals notwendig. Dafür werden präoperativ CT-Bilder der Patienten generiert und eine automatische Segmentierung der zu schonenden Strukturen durchgeführt. Anhand dieser Bildinformationen kann dann ein Pfad virtuelle geplant werden, der die gewünschte Region erreicht ohne die durch die Segmentierung dargestellten Strukturen zu verletzen. Intraoperativ erfolgt dann, ebenfalls anhand der segmentierten CT-Bilder, eine Navigation des Bohrers entlang des vorher geplanten Kanals [10]. Das Verfahren konnte bei fünf von neun Patienten erfolgreich und ohne Zwischenfälle durchgeführt werden und zeigt damit zum ersten Mal klinische Umsetzbarkeit eines solchen Ansatzes. Bei drei Patienten kam es allerdings zu Schwierigkeiten bei der Einbringung der Elektrode und bei einem Patienten trat postoperativ eine Fazialisparese auf [10].

Ähnliche Ansätze zur Einbringung von Cochlea-Implantaten durch einen minimalinvasiven Zugang wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen durchgeführt [11, 12].

Caversaccio et al. zeigten die Machbarkeit einer klinischen Umsetzung der minimal-invasiven Einbringung eines Cochlea-Implantats durch einen einzelnen Bohrkanal unter Verwendung eines robotergesteuerten Systems an einem Patienten[13]. Dieser Ansatz basiert ebenfalls auf einer Planung anhand präoperativer Bildgebung unter Verwendung von Referenzmarkern und einer semiautomatischen Segmentierung. Das robotergesteuerte Bohrsystem in Form eines am Operationstisch befestigten Roboterarms soll die Unsicherheit des Bohrvorgangs verringern und erreicht laut Caversaccio et al. eine Genauigkeit von 0.15 ± 0.08 mm. Eine Verbesserung der Genauigkeit des Bohrprozesses soll dazu beitragen, dass einerseits der Abstand zu den umliegenden anatomischen Strukturen, insbesondere zum N. Fazialis, gewährleistet ist und der Bohrkanal andererseits zuverlässig groß genug für die Einbringung der Elektrode ist. Außerdem wird ein Bohrprotokoll angewandt, dass eine geringere Wärmeentwicklung durch den Bohrprozess und so eine geringere Gefahr für

hitzebedingte Verletzungen gewährleisten soll. Das Cochlea-Implantat konnte erfolgreich und ohne Komplikationen eingebracht werden [13].

Wanna et al. haben ebenfalls ein minimalinvasives Verfahren für die Felsenbeinspitze vorgestellt. Sie zeigen einen *in vitro* Ansatz, bei dem an 10 Felsenbeinpräparaten ein einzelner, gebohrter Kanal geplant und angelegt wurde, der von der Außenfläche des Mastoids bis zur Felsenbeinspitze führt [14]. Dazu wurden zunächst Fiducials an den Felsenbeinen angebracht und CT-Bilder generiert, anhand derer die Planung des Kanals durchgeführt werden konnte. Nach dem Anlegen der Kanäle wurde erneut eine CT-Aufnahme von jedem Felsenbein generiert und die Abweichung des angelegten Bohrkanals von dem zuvor geplanten Pfad gemessen. In allen 10 Felsenbeinen konnte die Felsenbeinspitze erreicht werden, ohne wichtige anatomische Strukturen zu verletzen. Die mittlere Abweichung zwischen angelegtem und geplantem Bohrkanal betrug 1.02 ± 0.39 mm (Mittelwert \pm Standardabweichung) [14]. Der minimalste Abstand zu umliegenden anatomischen Strukturen (N. facialis, Cochlea, A. carotis interna, V. jugularis) lag bei 1,40 mm [14].

Eine andere Methode zur minimalinvasiven Einbringung eines Cochlea-Implantats präsentierten Nguyen et al. [15]. Bei diesem Verfahren kann der Operateur die Richtung des Bohrers unter CT-Kontrolle und in Echtzeit anpassen, sodass auf eine umfassende präoperative Planung des Bohrpfades verzichtet wird. Dazu wurden CT-Bilder von fünf Felsenbeinpräparaten, mit angebrachten Fiducials angefertigt. Ein Kanal von Mastoidoberfläche bis zur Cochlea wurde angelegt, wobei der Operateur den Bohrer in Echtzeit durch ein *computer-assisted surgery System* kontrollieren konnte. Eine präoperative Planung des Pfades wurde nicht vorgenommen. In allen fünf Präparaten konnte die Cochlea erreicht werden. Die Gehörknöchelchen, der N. facialis und die Chorda tympani waren in allen Fällen intakt, in einem Felsenbein wurde der Fazialiskanal eröffnet.

1.2 Multi-Port-Knochenchirurgie am Beispiel der Otobasis (MUKNO)

Diese Dissertation ist Teil des Projektes Multi-Port-Knochenchirurgie am Beispiel der Otobasis (MUKNO). Es wird die Möglichkeit eines minimalinvasiven Multi-Port-Zugangs zum Felsenbein untersucht, der auf einer bildgestützten Planung und Navigation beruht [16]. Bei diesem Ansatz soll zunächst eine Segmentierung von präoperativ generierten CT-Bilder erfolgen. Anschließend wird eine spezielle Planungssoftware genutzt um alle Pfade zu zeigen, die einen Zugang zu der gewünschten Region ermöglichen, ohne dabei zuvor ausgewählte anatomische Strukturen zu verletzen. Die zu schonenden Strukturen können manuell ausgewählt werden, um diese für den individuellen Patienten und die individuelle Situation anzupassen. Bei einem Patienten, bei dem zum Beispiel kein Resthörvermögen besteht, ist es möglich die Gehörknöchelchen als zu schonende Struktur auszuschalten, also bei der Planung der Bohrpfade nicht zu berücksichtigen und damit deren Verletzung zu riskieren, wenn beispielsweise nur so ein operativer Zugang zu realisieren wäre. Zusätzlich wird um jeden Bohrfad ein minimaler Sicherheitsabstand zur nächstgelegenen anatomischen Struktur berechnet und als durchsichtiger Zylinder um den Pfad herum dargestellt. Aus der Gesamtzahl an von der Planungssoftware berechneten möglichen Pfaden können dann drei Wege manuell ausgewählt werden. Entlang dieser werden anschließend intraoperativ Kanäle durch den Knochen gebohrt, wobei der Fortschritt des Bohrers durch Aufnahmen mittels eines C-Bogens kontrolliert werden kann. Die Kanäle laufen in einem Zielpunkt, also der Region, die für die Operation von Interesse ist (z.B. der innere Gehörgang), zusammen. Dadurch können über zwei der Kanäle Instrumente eingeführt werden und über den verbleibenden Kanal kann unter Benutzung eines Endoskops eine Visualisierung realisiert werden. Dies ist vergleichbar mit laparoskopischen Eingriffen, bei denen es ebenfalls verschiedene Zugänge für Kamera und Instrumente gibt. Durch den so entstehenden, größeren Manipulationsspielraum und die bessere intraoperative Darstellung verglichen mit Ansätzen bei denen nur ein Bohrkanal zur Verfügung steht, ist der Einsatz für weitere Indikationen,

wie zum Beispiel Biopsien oder sogar Tumorresektionen möglich [16]. Darüber hinaus können so verschiedene und erstmals auch tiefer liegende Bereiche der Otobasis über die Bohrpfade erreicht werden. Die meisten der oben beschriebenen Single-Port-Ansätze konnten lediglich Pfade bis zur Erreichung des runden Fensters realisieren. Das MUKNO-Verfahren würde den Einsatz eines minimal-invasiven Verfahrens für die operative Therapie von Pathologien zum Beispiel am Kleinhirnbrückenwinkel ermöglichen. Hier entstehen zum Beispiel Akustikusneurinome oder Cholesterolgranulome, die so für eine Resektion durch einen Multi-Port-Ansatz erreichbar wären.

Außerdem wurde die Machbarkeit von nicht-linearen Bohrkanälen an der Otobasis untersucht und anhand von CT-Datensätzen echter Felsenbeine, sowie CT-Datensätzen von angefertigten, anatomischen Modellen gezeigt, dass die prä- und intraoperative Planung nicht-linearer Bohrkanäle möglich ist [17].

1.3 Risikoevaluation und Messunsicherheit in bildgestützter, minimalinvasiver Chirurgie

Neue chirurgische Ansätze im Bereich der bildgestützten, minimalinvasiven Chirurgie der Otobasis, wie sie in den vorangegangenen Unterkapiteln (1.1 und 1.2.) beschrieben wurden, lassen die Frage nach dem resultierenden Risiko für den Patienten aufkommen. Sie sind nur dann im klinischen Alltag umsetzbar, wenn dieses Risiko und auch der Nutzen für den Patienten absehbar wird und den Einsatz der minimalinvasiven Methode statt eines konventionellen Verfahrens rechtfertigt. Das Risiko bei einem minimalinvasiven Eingriff sensible anatomische Strukturen zu verletzen soll präoperativ für jeden Patienten bestmöglich rechnerisch abgeschätzt werden. Anhand dieser Risikoevaluation soll es möglich sein, zu entscheiden, ob ein minimalinvasives Verfahren für den individuellen Patienten als Alternative zu einem konventionellen Vorgehen vertretbar ist und somit überhaupt in Frage kommt. Außerdem soll die Risikoevaluation es ermöglichen bei der Planung der Bohrpfade einen Sicherheitsabstand zu den gefährdeten Strukturen einzuberechnen, der die Unsicherheitsbeträge des Verfahrens berücksichtigt.

Im Zuge dessen entstanden verschiedene Ansätze zur Ermittlung des Risikos für den Patienten im Rahmen der vorgestellten, neuen minimalinvasiven Verfahren im Bereich der Otobasis.

Bredemann et al. [18] haben gezeigt, dass die Haupteinflussfaktoren auf das Risiko für den Patienten, dass sensible Strukturen während eines minimalinvasiven, bildgesteuerter Eingriffes an der Otobasis verletzt werden, die Genauigkeit der Bildgebung und der Bildverarbeitung, der Navigationsvorgang und der Bohrvorgang sind.

Die Unsicherheiten, die aus dem Bohrprozess und der Planungssoftware entstehen, wurden in verschiedenen Ansätzen untersucht [19, 20]. Die aus dem Navigationsprozess entstehende Unsicherheit, sowie deren Einflussfaktoren wurden von Nau et. al analysiert [21]. Dabei wurde gezeigt, dass die Unsicherheit der Navigation im Wesentlichen abhängt von der Unsicherheit des Positionierungssystems. Die Standardunsicherheit der linearen Achsen des Positionierungssystems wird von Nau et al. mit Ausnahme von einer Messung als unter $1,5 \mu\text{m}$ angegeben.

Ein weiterer Aspekt ist die Messunsicherheit der Bildgebung und der Bildverarbeitung, die für die Planung und die Navigation verwendet werden, sowie die Faktoren, die diese beeinflussen. Bei den oben beschriebenen neuen minimalinvasiven Verfahren im Bereich der Otobasis spielt hier vor allem die Messunsicherheit der medizinischen CT eine Rolle.

Pollmanns [22] hat bereits einen messtechnischen Ansatz zur Ermittlung der Unsicherheit medizinischer CT-Geräte vorgestellt. Dieser Ansatz bezieht sich auf Eingriffe am inneren Gehörgang und nutzt den oberen Bogengang als relevante anatomische Struktur. Es wurden dabei 20 CT-Aufnahmen eines Prüfkörpers verwendet, dessen Material die radiometrischen Eigenschaften menschlichen Gewebes nachbilden soll. Nau-Hermes [23] gibt eine Unsicherheit von $0,724 \text{ mm}$ bei einem Vertrauensniveau von $99,8 \%$ für die Bildgebung und Bildverarbeitung an. Eine Aussage zur Interpretation der Höhe dieser Zahl wird allerdings aufgrund fehlender Vergleichswerte nicht getroffen.

Dieser Unsicherheitsbetrag soll, zusammen mit den entsprechenden Beträgen für die anderen genannten, relevanten Unsicherheiten, präoperativ in die

Festlegung des Sicherheitsabstandes zwischen Bohrfad und sensitiven anatomischen Strukturen einfließen.

In diesen Ansätzen wird der mögliche Einfluss verschiedener Patienten, mit individuellen anatomischen Unterschieden auf die Genauigkeit der Bildgebung und Bildverarbeitung noch nicht berücksichtigt.

Informationen aus der Messtechnik und der Industrie legen nahe, dass auch diese die Messunsicherheit der Bildgebung beeinflussen und daher bei Risikoevaluationen berücksichtigt werden müssen.

Aus diesem Grund haben wir diesen Aspekt in der vorliegenden Arbeit untersucht.

Der Begriff der Messunsicherheit gibt die Streuung einer Messung um den wahren Wert an. Das heißt, den Bereich in dem sich die Messwerte bei wiederholter Durchführung der gleichen Messung verteilen. Bei einer Messung ist der tatsächliche, reale Wert, oder wahre Wert der Messgröße nicht bekannt und kann auch durch die Messung nicht genau ermittelt werden, da jede Messung einer solchen Unsicherheit, das heißt einer Abweichung unterliegt [24]. Bei mehrmaligem Messen kann es dadurch zu unterschiedlichen Werten kommen. Daher gehört zu dem Ergebnis einer Messung im Regelfall die zusätzliche Angabe der dazugehörigen Messunsicherheit.

Auch die medizinische Bildgebung stellt im weiteren Sinne eine Messung dar, sodass es relevant ist eine entsprechende Messunsicherheit anzugeben.

Es wurde bereits in anderen Arbeiten gezeigt, dass die Messunsicherheiten der Bildgebung, sowie Unsicherheiten im Bohrvorgang und Unsicherheiten in der Navigation Einfluss auf das Risiko haben, während eines Bohrvorgangs sensible Strukturen in der Otobasis eines Patienten zu verletzen [18]. Daher findet die Messunsicherheit der Bildgebung auch im Zusammenhang mit minimalinvasiven Eingriffen an der Otobasis Bedeutung.

Die Messunsicherheit der Bildgebung wird wiederum, wie aus der Industrie bekannt, von fünf weiteren Faktoren beeinflusst. Diese Faktoren sind die Standardunsicherheit der Kalibrierung, die Standardunsicherheit aus dem Werkstück, das zur Kalibrierung genutzt wird, die Standardunsicherheit aus der systematischen Abweichung, die Standardunsicherheit aus dem Messprozess

und die Standardunsicherheit durch Variation in Material und Produktion des zu messenden Werkstücks [23].

Es ist also bereits von der industriellen CT-Messung bekannt, dass die Variation von Material und Produktion des Werkstücks die Messunsicherheit der Bildgebung beeinflusst. Es unterscheiden sich zum Beispiel zehn Zylinder, obwohl sie nach dem gleichen Produktionsverfahren und unter gleichen Einstellungen gefertigt wurden, in verschiedenen Aspekten wie zum Beispiel der Rauheit ihrer Oberfläche. Werden von diesen zehn Zylindern CT-Bilder generiert, so zeigt sich, dass diese unterschiedliche Rauheit der Oberfläche einen Einfluss auf die Messunsicherheit des CT-Gerätes hat. Dies bestätigt die Variation von Material und Produktion als einen Einflussfaktor der Messunsicherheit des CT-Scans.

Im medizinischen Zusammenhang ist die Variation des Werkstücks, gleichzusetzen mit der Variation, also der individuell unterschiedlichen Anatomie, verschiedener Patienten. Unterschiedliche Menschen weisen trotz gleicher Anlage der einzelnen Strukturen im Felsenbein, oder auch in anderen Körperregionen, bekannter Maßen feine anatomische Unterschiede auf. Dies legt die Vermutung nahe, dass eine mit der Industrie vergleichbare Beeinflussung der Messunsicherheit medizinischer CT-Scans durch die individuelle Variation der Patientenanatomie vorliegen könnte. Damit könnte diese einen weiteren Faktor darstellen, der bei Risikoevaluationen im Rahmen bildgesteuerter Chirurgie betrachtet werden muss. Ein solcher Einfluss der Patientenanatomie auf die Messunsicherheit medizinischer CT-Geräte wurde bislang nicht untersucht.

1.4 Segmentierung

Als Segmentierung bezeichnet man in der Bildverarbeitung die Zusammenführung von benachbarten Bildpunkten oder Voxel, um zusammengehörende Regionen darzustellen. Dabei werden die Regionen zusammengefasst, die sich in einem bestimmten, vorher festgelegten Kriterium gleichen, die also das gleiche Homogenitätskriterium aufweisen. Diese Kriterien werden rein aus dem Eingangsbild selbst abgeleitet und können zum Beispiel ähnliche Grauwerte oder ähnliche Texturen sein. Auf diese Weise lassen sich

zum Beispiel alle Voxel, die zu einer anatomischen Struktur in einem CT-Bild gehören und sich daher in Textur oder Grauwerten gleichen, als zusammenhängend kennzeichnen. Damit gehört die Segmentierung zum Teilgebiet der Bildanalyse. Das Ziel der Bildanalyse ist es, die weitere Verarbeitung der Bilder zu ermöglichen. Dadurch stellt sie den Übergang zwischen der rohen Pixelinformation, wie sie aus dem Eingangsbild zu entnehmen ist, und der für die weiteren Schritte notwendigen Beschreibung der Bildinformation dar. Einen weiterführenden Schritt der Bildanalyse stellt streng genommen die Zuordnung von inhaltlichen Bedeutungen zu den durch die Segmentierung zusammengefassten Regionen dar. Dazu gehört zum Beispiel die Benennung der segmentierten Strukturen mit anatomischen Bezeichnungen, oder die Interpretation dieser. Man bezeichnet diesen Schritt als Mustererkennung oder Bildinterpretation. Er lässt sich aber von dem Prozess der Segmentierung nicht klar trennen und wird daher in der Literatur zum Teil auch zu der Segmentierung gerechnet [25].

Die Segmentierung von medizinischen Bilddateien ist ein wichtiger Teilschritt in der Realisierung bildgesteuerter Operationen und findet daher auch in verschiedener Form in allen zuvor vorgestellten Ansätzen zur minimalinvasiven, bildgesteuerten Chirurgie der Otobasis Anwendung. Sie dient hier vor allem als Schnittstelle zwischen der präoperativen Bildgebung und der Software, die für die Planung von Zugangswegen und die intraoperative Navigation verwendet wird und in die dann das segmentierte Ausgangsbild eingespeist werden kann.

Es bestehen verschiedene technische Möglichkeiten für die Durchführung einer Segmentierung. Für die Datenerfassung dieser Arbeit wurde eine rein manuelle Segmentierung verwendet. Bei dieser Methode wird jeder Bildpunkt der oben beschriebenen Regionen mit gleichen Homogenitätskriterien manuell ausgewählt und so zu einer Region zusammengefasst. Zusätzlich wurde in dieser Arbeit ein Gauß-Filter angewandt. Dieser dient in der Bildverarbeitung zur Weichzeichnung des Bildinhalts. Er kann durch die Variation seiner Parameter verändert werden, sodass das Bild je nach Parametereinstellung unterschiedlich stark geglättet wird.

Des Weiteren existieren Methoden der halb automatischen Segmentierung und der automatischen Segmentierung. Bei der halb automatischen Segmentierung

wird zum Teil noch das manuelle Eingreifen gefordert, der größte Teil der Segmentierung wird aber vergleichbar mit der automatischen Segmentierung, von dem Programm übernommen. Bezüglich des manuellen Anteils müssen zum Beispiel verschiedene mathematischen Parametern manuell eingestellt werden, einige Konturen werden initial manuell gesetzt, die Fortschritte der Segmentierungssoftware werden manuell überwacht und manuelle Anpassung können durchgeführt werden [26]. Bei der automatischen Segmentierung ist im Idealfall kein manuelles Eingreifen notwendig. Diese kann zum Beispiel atlasbasiert, also durch die computergesteuerte Übertragung und Anpassung von Atlasdaten auf ein CT-Bild, gestaltet sein. Es gibt aber auch Modelle die über die Form oder über die Intensität der einzelnen Bildanteile die Erkennung von unterschiedlichen anatomischen Strukturen ermöglichen [27].

1.5 Ziele der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Dissertation ist es den Einfluss der Patientenanatomie auf die Messunsicherheit für die Risikoevaluation von minimalinvasiven Operationen an der Otobasis zu ermitteln. Es werden in wiederholten CT-Aufnahmen von sechs Felsenbeinen in drei verschiedenen Kadaverschädeln, die wichtigsten anatomischen Strukturen im Bereich der Otobasis manuell segmentiert.

Zu diesen relevanten anatomischen Strukturen gehören die Arteria carotis interna, die Vena jugularis interna, der N. facialis, die Chorda tympani, die Gehörknöchelchen, die Cochlea und die Bogengänge, sowie der innere und der äußere Gehörgang.

Anhand dieser segmentierten Daten aus 20 Wiederholungsmessungen pro Felsenbein werden dann die Messunsicherheiten berechnet, um anschließend verschiedene Faktoren im Hinblick auf deren Einfluss auf die Messunsicherheit medizinischer CT-Geräte zu untersuchen. Diese Faktoren sind einerseits die individuelle Patientenanatomie, aber auch die unterschiedlichen Körperseiten des Patienten, sowie die Anwendung verschiedener Einstellungen für den Gauß-Filter, der während der präoperativen Segmentierung der CT-Datensätze

benutzt werden kann, um das segmentierte Bild zu glätten. Die Arbeit wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf geprüft und genehmigt (Studennummer: 4713).

Die dadurch gewonnenen Erkenntnisse dienen dazu, das allgemeine Gesamtrisiko für den Patienten präoperativ vor minimalinvasiven, bildgesteuerten Eingriffen an der Otobasis und speziell vor einem MUKNO-Prozedere besser abschätzen zu können. Das Risiko eine Struktur im Felsenbein zu Verletzen hängt unter anderem von der Messunsicherheit des CT-Gerätes ab, dass für die prä- und intraoperative Planung genutzt wird. Daher ist ein etwaiger Einfluss der Patientenanatomie auf diese Messunsicherheit für die Risikoevaluation relevant.

Die vorliegende Dissertation gliedert sich in 3 Kapitel. Kapitel 1 enthält die Einleitung sowie die Erläuterung der Ziele der Arbeit. Im darauffolgenden Kapitel 2 ist die Publikation aufgeführt. Darin ist unter anderem die Beschreibung der durchgeführten Experimente, der Materialien und Methoden sowie die Darstellung der Ergebnisse enthalten. In Kapitel 3 erfolgt dann die ausführliche Diskussion der Ergebnisse, die sich wiederum in die Unterkapitel 3.1 Diskussion der verwendeten Methodik, 3.2 Ausblicke und 3.1 Schlussfolgerungen aufteilt.

2 Influence of patient-specific anatomy on medical computed tomography and risk evaluation of minimally invasive surgery at the otobasis, Vanessa Schieferbein, Judith Bredemann, Prof. Dr. ing. R. Schmitt, Dr. med. I. Stenin, Prof. Dr. med. T. Klenzner, Prof. Dr. med. Schipper, Dr. med. Julia Kristin, European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck, Volume: 246, 375-382 (2019)



Influence of patient-specific anatomy on medical computed tomography and risk evaluation of minimally invasive surgery at the otobasis

Vanessa Schieferbein¹ · Judith Bredemann² · R. Schmitt² · I. Stenin¹ · T. Klenzner¹ · Jörg Schipper¹ · Julia Kristin¹

Received: 22 August 2018 / Accepted: 12 December 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

Purpose With the increasing use of new minimally invasive approaches in temporal bone surgery, the need arises for evaluation of the risk of injury to sensitive anatomical structures. The factors that influence the measurement uncertainty (variation in representation of position and shape of anatomical structures) of imaging are of relevance. We investigate the effect of patients' anatomy on the measurement uncertainty of medical CT.

Methods Six formalin-fixed temporal bones were used, fiducial markers were bone-implanted, and 20 CT scans of each temporal bone were generated. Surgically threatened anatomical structures of importance were defined. Manual segmentation was performed to create 3D surface models, and different Gaussian filters were applied. Analysis points were established along the border of the superior semicircular canal to determine the deviation between the 3D images of the labyrinth. The standard uncertainty was calculated, and one-way analysis of variance was performed (significance level = 5%) to evaluate the effect of certain factors (patient, side, Gaussian filter) on the measurement uncertainty.

Results The influence of patient-specific anatomy on the measurement uncertainty of medical CT ($p = 0.049$) was demonstrated for the first time. The applied Gaussian filter ($p = 0.622$) and the patient's side ($p = 0.341$) showed no significant effect.

Conclusion The applied method and the results of the statistical analysis suggest that the patient's individual anatomical conditions affect the measurement uncertainty of medical CT. Thus, the patient's anatomy must be considered as an important influencing factor during risk evaluation concerning minimally invasive and image-guided surgery.

Keywords Image-guided surgery · Measurement uncertainty · Medical computed tomography · Risk evaluation

Introduction

With increased technology in medicine and more minimally invasive methods, which may reduce postoperative recovery time and tissue damage compared to open access surgery [1, 2], the use of computer-assisted and image-guided surgery is increasing [3].

After presenting minimally invasive access to the cochlea in vitro [3], Labadie et al. recently performed the first

clinical realization of an image-guided approach to cochlear implantation using a single drilled tunnel to the middle ear [4] instead of the conventional surgical procedure that requires a wide mastoidectomy. The linear trajectory to the cochlea was planned based on a preoperative CT scan and automatic segmentation to spare important anatomical structures. The defined drilling path was transferred to a second intraoperatively generated CT scan. Intraoperatively fixed fiducials were utilized to facilitate comparison of the patient's anatomy to the CT images. All five drilling channels, used during the in vitro approach, reached the cochlea without injuring the facial nerve. One of five trajectories injured the chorda tympani [3]. The in vivo approach was carried out successfully on five of nine patients. One patient showed a post-operative paralysis of the facial nerve and in three patients, certain difficulties appeared during the insertion of the electrode. Similar approaches of image-guided surgery were performed by different groups [1, 2, 5–8].

✉ Vanessa Schieferbein
vanessa.schieferbein@uni-duesseldorf.de

¹ Department of Otorhinolaryngology, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

² Laboratory for Machine Tools and Production Engineering WZL, Chair of Production Metrology and Quality Management, RWTH Aachen University, Aachen, Germany

Caversaccio et al. have demonstrated a robotic system that provides an accuracy of 0.15 ± 0.08 mm [2]. Wanna et al. showed an accuracy of 1.02 ± 0.39 mm [7].

Our project, minimally invasive surgery of the otobasis (MUKNO), is currently exploring the possibility of a multiport access to the temporal bone on anatomic specimens that is also based on an image-guided navigation [9]. In this multiport approach, three save trajectories were defined, and boreholes were inserted alongside these paths, leading through the temporal bone and converging at the area of interest. Compared to a single-port approach, the multiport approach allows the utilization of an endoscope and instruments simultaneously and the use for different indications as a result of an increased scope for manipulation and improved visualization [9]. Furthermore, reaching diverse areas of the lateral skull base by the created drilling paths became possible. After manual segmentation of important anatomic structures in the acquired CT images, a special planning tool [10] calculated all the trajectories that will not injure previously selected anatomic structures. From these various trajectories, three save paths can be chosen manually. It has been further investigated whether it is possible to plan nonlinear paths at the lateral skull base [11].

From these new approaches, the question of patients' risk of injury to sensitive anatomical structures arises. This question applies not only to minimally invasive surgery of the lateral skull base, but also to any other kind of computer-assisted and image-guided surgery. Since the lateral skull base contains several critical anatomical structures, such as the facial nerve and internal carotid artery, it provides little space for manipulation. Therefore, extensive preoperative planning and intraoperative navigation using patient-specific CT images are necessary to prevent damage to sensitive structures during minimally invasive methods.

Bredemann et al. [12] purposed a model for assessing the risk of unintentional mechanical injuries during an image-guided surgery of the lateral skull base in the planning phase on a patient-specific basis. The model is based on the assumption that an injury occurs if the planned safety distance between a planned drill trajectory and a risk structure is not large enough to compensate all uncertainties along the surgical process. It has been shown that the major influencing factors for patient's risk are image acquisition and processing, the navigation process and the drilling process and the temperature that is generated during drilling [12]. Uncertainty regarding the robotic system or the drilling process was considered in different approaches [13, 14], and the uncertainty of the navigation process and influencing factors was analyzed by Nau et al. [15].

Another aspect of patient-specific risk that must be taken into consideration is the measurement uncertainty of medical computed tomography and its relevant influencing factors. This uncertainty contribution is especially important,

since deviations of the shape and the position of the visualized risk structures from their real shape and position lead to wrong starting conditions for the navigation process. Pollmanns [16] previously reported an approach based on industrial standards to evaluate the uncertainty of medical CT imaging using a specimen composed of material with radiometric characteristics similar to those of human tissues. Although this approach is promising, it remains to be determined whether all the factors that influence the uncertainty of medical CT measurements are covered within the uncertainty approach proposed by Pollmanns. According to Pollmanns u_{img} , the combined measurement uncertainty of medical imaging and image processing is calculated as follows (Eq. 1):

$$u_{img} = \sqrt{u_{cal}^2 + u_p^2 + u_b^2 + u_w^2}. \quad (1)$$

The uncertainty u_{img} depends on four different uncertainty contributions: the standard uncertainty of the calibration of the test specimen u_{cal} , the standard uncertainty resulting from the measurement process u_p , the standard uncertainty of the correction of the systematic error u_b and the standard uncertainty resulting from the variation in size, anatomy and tissue of different patients u_w . The contributions u_{cal} , u_b and u_p were determined with the help of repeat measurements of the test specimen by Pollmanns. Since the concept of measurement uncertainty is widely unknown in the medical domain, the patient's effect on the measurement uncertainty of CT measurements is unknown, but it is reported that there is an influence of the patient size on the quality of head CT [17]. Therefore, u_w was estimated within an expert discussion to be roughly $2/3 u_p$ in a first step [16]. To determine the measurement uncertainty of the imaging as precise as possible, it has to be investigated whether there is an influence of the patient on the measurement uncertainty of medical CT measurements. If so, the uncertainty contribution needs to be estimated. In this paper, we show that a significant relationship exists between patient-specific anatomy and the measurement uncertainty of medical computed tomography and quantify the uncertainty contribution.

Materials and methods

Ethical consideration

The study was approved by the local ethics committee (study number: 4713).

Preparation of the anatomic specimen

Three formalin-fixed skull cadavers were used for the research. Five self-tapping titanium screws as fiducials were

fixed to each side of the skull. A CT scan was created using a medical CT scanner (Somatom Definition AS, Software Syngo VA44A, slice thickness 0.6 mm). Twenty scans of each skull were generated and the position of the skull was modified randomly after every scan procedure. This random change of position should simulate different positions of patients during a CT scan to achieve better comparability with daily clinical practice. Anatomical structures that could be damaged during minimally invasive surgery were defined. These structures include the internal carotid artery, jugular vein bulb, facial nerve, chorda tympani, ossicles, cochlea, labyrinth, internal and external auditory canal.

Segmentation

The CT scans were loaded into the segmentation program ITK-Snap freeware [18]. The selected anatomical structures and fiducial markers were manually segmented in each layer of every CT scan to create 3D surface models (Fig. 1). The entire segmentation process was performed by the same person and controlled by a second person to avoid deviations resulting from the involvement of several people. The segmentation was conducted primarily using the axial images. Coronal and sagittal images that were developed by multiplanar reconstruction were used for verification. A

Gaussian filter was applied to increase the smoothness of the 3D image. To calculate the filter's influence on measurement uncertainty, the parameter of the smoothing filter was modified. In doing so, three different parameter settings of the filter were used for each segmentation (0; 0.67; 0.8).

Uncertainty estimation

After the segmentation process, the uncertainty of medical CT measurements was estimated for one defined measurement task. Following the work of Pollmanns [16], the determination of the inner diameter of the superior semicircular canal was chosen as the measurement task. Since one of the planned drill trajectories leads through the superior semicircular canal for the scenario of MUKNO surgeries, the determination of this diameter is an important measurement task from a metrological perspective.

Analysis and visualization software, VGSTUDIO MAX 3.0 (Volume Graphics GmbH, Heidelberg, Germany), was used to calculate the deviation between the 3D images of the labyrinth. Therefore, all 20 3D files, including the segmented labyrinth and fiducials, were loaded into the software. The 3D images were overlaid using the fiducials as reference points to align the images correctly. Afterwards, one file was defined as reference data and 12 analysis points were

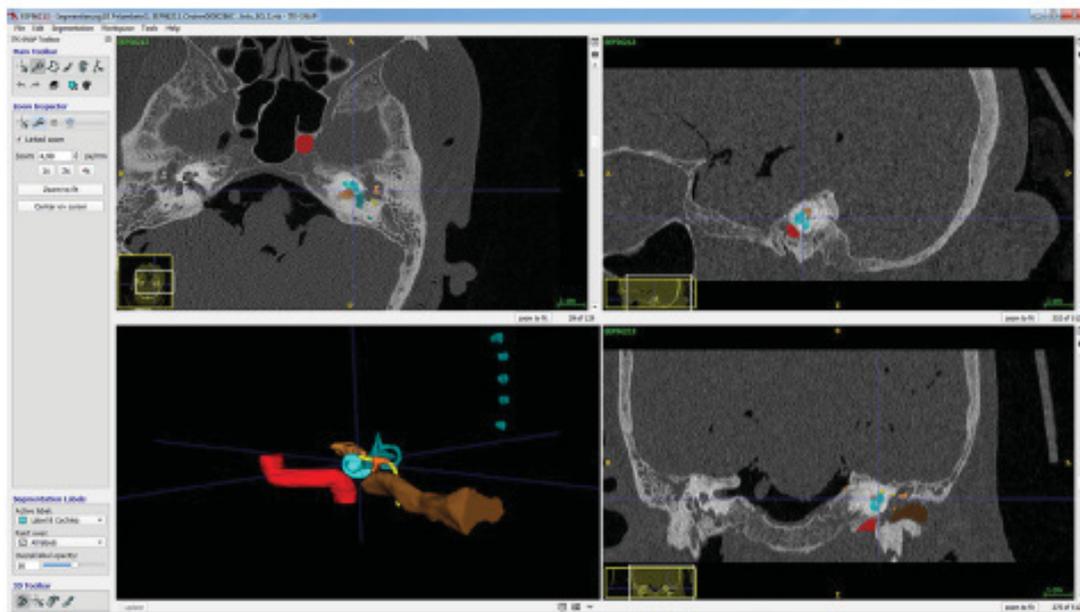


Fig. 1 Screenshot ITK-SNAP: CT image of skull 3, segmentation 18 left. The main window of ITK-SNAP, divided into four areas. Three showing different cross-sections of the input image and the fourth

visualizing the 3D view of the segmented structures (red: internal carotid artery, yellow: facial nerve, orange: ossicles, light brown: internal auditory canal, light blue: cochlea, dark blue: labyrinth)

placed along the inner boundary of the superior semicircular canal in the reference data (Fig. 2). The deviation between the reference data and each of the remaining 19 files was calculated based on the analysis points. The resulting measurement values were transferred and the standard uncertainty was calculated for each analysis point. Afterwards, the mean standard deviation was calculated. The entire process was performed on $n=6$ temporal bones.

Statistics

Statistical analysis was performed using MiniTab statistical software (MiniTab GmbH, Germany). A one-way analysis of variance (ANOVA) was used to evaluate the influence of different factors on measurement uncertainty. The significance level was set at 5%. Investigated influencing factors are as follows: (1) patient, (2) side (right or left), (3) Gaussian filter parameter. The one-way ANOVA is a standard method

to determine the influence of parameters on the variance of one or more variables.

Results

The results of the uncertainty analysis for the temporal bone of Patient 1 without Gaussian filter are summarized in Table 1 as an example. Based on the point deviations of the individual repeat measurements, the standard uncertainties of the measurement process are calculated for every analysis point. All standard uncertainties are summarized to the mean measurement uncertainty of the temporal bone. The mean measurement uncertainties of the temporal bones are the basis of the performed ANOVA. Table 2 illustrates the determined measurement uncertainties of each temporal bone.

From the data we obtained, we showed that the specific anatomy of the individual patient affects the measurement uncertainty of medical computed tomography ($p=0.049$). It

Fig. 2 Screenshot VG Studio Max: 3D image of labyrinth and 12 analysis points along the superior semicircular canal

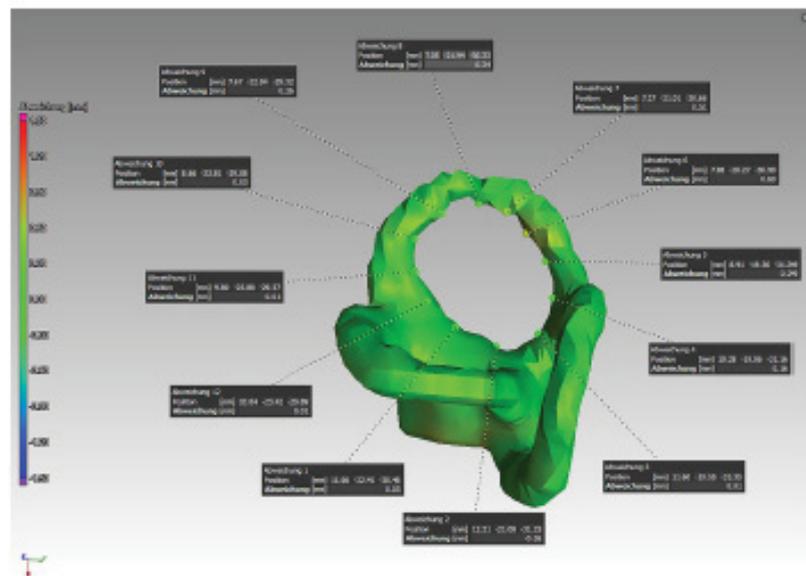


Table 1 Results of the uncertainty analysis for the temporal bone of Patient 1 (left side, parameter of Gaussian filter: 0)

	Analysis points											
	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
Standard uncertainty (mm)	0.079	0.127	0.158	0.102	0.104	0.127	0.114	0.136	0.129	0.234	0.246	0.217
Variance (mm ²)	0.006	0.016	0.025	0.010	0.011	0.016	0.013	0.018	0.017	0.055	0.060	0.047
Range (mm)	0.36	0.49	0.59	0.35	0.46	0.50	0.39	0.46	0.58	0.78	1.04	0.83
Mean measurement uncertainty (mm) (analysis points 1–12)	0.157											

Table 2 Determined measurement uncertainties

Patient	Side	Filter	Meas. unc. (mm)
P1	Right	0	0.144
		0.67	0.140
		0.8	0.145
	Left	0	0.157
		0.67	0.162
		0.8	0.169
P2	Right	0	0.226
		0.67	0.290
		0.8	0.328
	Left	0	0.166
		0.67	0.165
		0.8	0.170
P3	Right	0	0.196
		0.67	0.175
		0.8	0.185
	Left	0	0.193
		0.67	0.218
		0.8	0.239

Filter: parameter of Gaussian filter

meas. unc. measurement uncertainty (mm), P1/P2/P3 patient 1/2/3

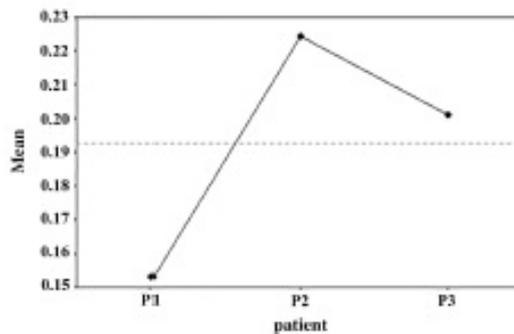


Fig. 3 Main effect plot for measurement uncertainty (patient)

would therefore appear that there is a significant difference between the measurement uncertainties of the individual anatomical specimens. However, in our sample, no difference was detected between the right and left temporal bone of one patient ($p=0.341$). The applied Gaussian filter (0; 0.67; 0.8), which should increase the smoothness of the 3D images, also showed no significant influence ($p=0.622$).

For a graphical representation of the statistical calculations, a main effect plot for the different anatomical specimens, the different sides and the different Gaussian filters was created. These main effect plots (Fig. 3) show that a main effect exists for "patient" as the categorical variable.

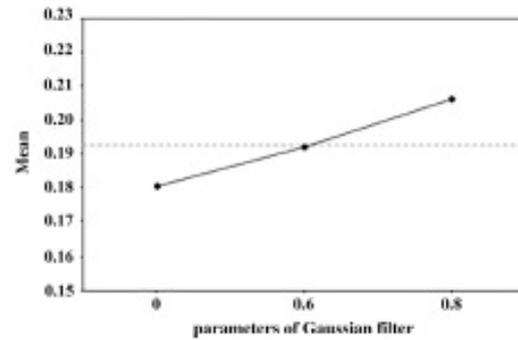


Fig. 4 Main effect plot for measurement uncertainty (filter)

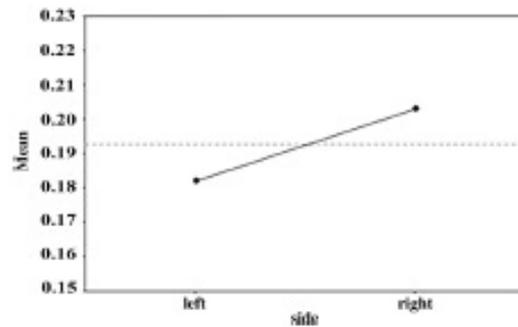


Fig. 5 Main effect plot for measurement uncertainty (side)

The measurement uncertainty is not the same across different patients. The slope of the line between the points indicates the intensity of the main effect. In contrast, the graphs of the main effect plots for "side" and "filter" as variables show a much lower gradient (Figs. 4, 5). This finding agrees with the results of the ANOVA, which determined no effect because of the side or filter.

Since the patient's anatomy does have an influence on the measurement uncertainty, its contribution is estimated based on the results of the uncertainty analysis for the three patients. With the help of the ANOVA, the standard uncertainty resulting from the variation in size, anatomy and tissue of different patients u_w is calculated to be $u_w = 0.05$ mm. The uncertainty of the measurement process u_p is calculated to be 0.24 mm. The uncertainty of the measurement process is the standard deviation of the repeat measurements due to many different influencing factors and components like the X-ray source, the detector, the environment, the user, the software and the data evaluation. Taking into account the uncertainty contributions of the calibration and the uncertainty resulting from systematic errors determined by

Pollmanns ($\mu_{\text{cat}} = 0.005$ mm and $\omega_0 = -0.054$ mm) [16], the uncertainty of the whole imaging process is calculated to be 0.25 mm (see Eq. 1).

Discussion

For the first time, we showed that the patient does influence the measurement uncertainty of medical computed tomography, whereas the Gaussian filter and side of the temporal bone showed no effect in one patient.

The 3D data of anatomical structures, which was necessary for the calculation, was acquired by manual segmentation. Manual segmentation is considered to be the "gold standard" [9], even though it is time consuming and likely not suitable for daily clinical practice. Other possibilities would have been automatic segmentation, such as an atlas-based solution that applies a deforming atlas to perform the segmentation [19]. Stapleford et al. described the possibility of using automatic segmentation [20], and Labadie et al. [4] also used an automatic procedure. However, deviation between the anatomy of the patient and the anatomy of the atlas could produce errors in segmentation [18]. For example, Reda et al. [21] showed that an automatic segmentation program developed for adult patients simply cannot be used to segment pediatric scans. Additionally, automatic segmentation is only truly effective if a large grayscale deviation exists between a structure of interest and the surrounding tissue [22], such a deviation is not always the case. A further point is that automatic segmentation neither allows participation in the process nor the ability to obtain an overview of the patient's anatomy [23]. A nother possibility is the use of semiautomatic segmentation programs, e.g., active contour models that are able to trace the contours of anatomical structures automatically when the boundary was selected manually [23]. The usability of these methods is restricted because they are strongly dependent on a large difference in contrast between selected structures and surrounding area, such a difference is not always the case with medical CT images. Additionally, the accuracy of manual segmentation depends on the quality of the image. In our case, because of the resolution of the screen and blurriness of the images, it was sometimes challenging to demarcate the important structures clearly. Furthermore, we used formalin-fixed skulls that differ in certain aspects from living patients.

We used ITK-SNAP software for segmentation because we used this software in the preliminary studies. This software is a free open-source application that is easy to use and does not require mathematical skills [18]. The user interface is well-structured, making it simple to use the program even without having extensive experience. Other segmentation programs may supply additional features, but they frequently include more complicated and unintuitive user interfaces

[24]. However, one disadvantage of ITK-Snap is that it is not possible to perform partial volume segmentation [18], resulting in an imprecise representation of very small structures such as the chorda tympani.

The basic thinking behind the implementation and improvement of new minimally invasive and image-guided surgery, such as MUKNO [9] or single-port cochlear implantation [3], is to reduce tissue damage and complication rates for the patient. However, new surgical procedures always raise the question of the resulting risk and are suitable only if the risk is known and does not outweigh the benefits for the patient. Standardized models, which are regularly used in the technical industry, are currently not available for evaluating the risks of surgical interventions at the lateral skull base.

Although there are different studies that define the relevant influencing factors on the surgical risk, the objective of this study is to preoperatively define the general risk for the patient before a "MUKNO-procedure".

To avoid unintended injuries to sensitive structures, the distance between the planned drilling trajectory and the nearest risk structure must be large enough to compensate for uncertainties throughout the surgical process—from the preoperative planning to the drilling of the boreholes. In this context, Bredemann et al. [12] noted three principle errors that influence the risk of unintended mechanical injuries: navigation error, imaging error and drilling process error. By knowing the values of every error, the surgical risk can be calculated for each patient individually when the distance between the planned trajectory and the closest risk structure is known. In our study, we focus on the imaging error that is quantified by the measurement uncertainty of the medical imaging process.

As known from industrial standards, the uncertainty of CT measurements depends on five different uncertainty contributions: the standard uncertainty of the calibration, the standard uncertainty of the drift in the workpiece shape that the calibration referred to, the standard uncertainty resulting from the measurement process, the standard uncertainty of the correction of the systematic error and the standard uncertainty resulting from the variation in materials and production.

Thus, it is known from industrial CT measurements that the workpiece or rather the patient for medical CT measurements can influence the uncertainty of measurement. For example, ten cylinders that were fabricated under similar conditions and fabrication parameters differ in the roughness and form as a result of random influences. If the diameter of the cylinder is measured based on CT images, the differences in form and roughness affect the measurement uncertainty. The same effect is expected when CT measurements are performed for different patients.

We confirmed for the first time that the individual anatomy of a patient influences the measurement uncertainty

of medical computed tomography in a manner similar to the influence of the variation of a workpiece in materials and production. Therefore, the patient's influence has to be included in the calculation of patient risk.

Our study is based on three cadaver heads. From a statistical point of view, this is a relatively small sample. Further studies are necessary to investigate whether the influence can be detected more clearly for a larger group of patients when the study covers patients of different sizes and age.

We determined the uncertainty u_w to 0.05 mm which is a smaller contribution than estimated by Pollmanns. The uncertainty budget of the imaging uncertainty needs to be adjusted accordingly. To analyze whether the measurement uncertainty varies with the patient's anatomy, size or tissue properties, detailed analysis of the CT data is necessary which is a part of our further studies. Different measurement tasks and other factors of influence, for instance, the segmentation process will also be analyzed.

Because the imaging error or the uncertainty of medical computed tomography is an important part in calculations of risk during image-guided surgery [25], patient-specific anatomy also affects the risk and should be considered in every kind of risk evaluation.

Against the background of a subsequent use in daily clinical practice, the individual risk of each patient is essential. It should not be forgotten that the development of technical possibilities introduces new, partly unknown risks for the patient. The patient-specific risk will decide whether the use of the minimally invasive method is acceptable for the individual patient, or whether a conventional surgical procedure should be applied.

There are certain inherent risks in minimally invasive and image-guided procedures [26], but by knowing and considering all relevant influencing factors, including the individual patient's anatomy, it becomes possible to prevent complications and increase patient's safety.

Conclusion

To assess the resultant risk during new minimally invasive and image-guided surgical procedures, it is essential to investigate every possible parameter that could affect the intraoperative risk. We showed for the first time that patient-specific anatomical conditions affect the measurement uncertainty of the imaging process and patient-specific risk for damage to essential structures in the temporal bone. Therefore, the influence of patient-specific anatomy should be considered in every kind of risk evaluation regarding the MUKNO procedure or other image-guided surgical approaches. The Gaussian filter that could be applied to smooth the 3D image during segmentation and the patient's side of head showed no effect.

Acknowledgements We would like to thank the German Research Foundation DFG for the support and the funding of the depicted research within the research group MUKNO, the Volume Graphics GmbH for the provision of the software VK STUDIO MAX 3.0 and the image material and the Department for Radiology at the University Hospital Duesseldorf for providing the CT scanner.

Funding This research is funded by the German Research Foundation DFG within the research group MUKNO [SCHI 310/15-2].

Compliance with ethical standards

Ethical consideration The study was approved by the local ethics committee (study number: 4713).

Conflict of interest There is no conflict of interest for Schieferbein, Bredemann, Schmitt, Stenin, Klezner, Schipper or Kristin.

References

- Majdani O, Rau TS, Baron S, Eilers H, Baier C, Heimann B, Ortmaier T, Bartling S, Lenz T, Leinung M (2009) A robot-guided minimally invasive approach for cochlear implant surgery: preliminary results of a temporal bone study. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 4:475–486. <https://doi.org/10.1007/s11548-009-0360-8>
- Caversaccio M, Gavaghan K, Wimmer W, Williamson T, Ansö J, Mantokoudis G, Gerber N, Rathgeb C, Feldmann A, Wagner F, Scheidegger O, Kompis M, Weisstanner C, Zoka-Assadi M, Roesler K, Anschuetz L, Huth M, Weber S (2017) Robotic cochlear implantation: surgical procedure and first clinical experience. *Acta Otolaryngol* 137:447–454. <https://doi.org/10.1080/00016489.2017.1278573>
- Labadie RF, Noble JH, Dawant BM, Balachandran R, Majdani O, Fitzpatrick JM (2008) Clinical validation of percutaneous cochlear implant surgery: initial report. *Laryngoscope* 118:1031–1039. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e31816b309e>
- Labadie RF, Balachandran R, Noble JH, Blachon GS, Mitchell JE, Reda FA, Dawant BM, Fitzpatrick JM (2014) Minimally invasive image-guided cochlear implantation surgery: first report of clinical implementation: minimally invasive image-guided CI Surgery. *Laryngoscope* 124:1915–1922. <https://doi.org/10.1002/lary.24520>
- Ke J, Zhang S-X, Hu L, Li C-S, Zhu Y-F, Sun S-L, Wang L-F, Ma F-R (2016) Minimally invasive cochlear implantation assisted by bi-planar device: an exploratory feasibility study in vitro. *Chin Med J* 129:2476–2483. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.191787>
- Labadie RF, Balachandran R, Mitchell J, Noble JH, Majdani O, Haynes D, Bennett M, Dawant BM, Fitzpatrick JM (2010) Clinical validation study of percutaneous cochlear access using patient customized micro-stereotactic frames. *Otol Neurotol* 31:94–99. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3181c2f81a>
- Wanna GB, Balachandran R, Majdani O, Mitchell J, Labadie RF (2009) Percutaneous access to the petrous apex in vitro using customized micro-stereotactic frames based on image-guided surgical technology. *Acta Otolaryngol* 130:1–6
- Nguyen Y, Miroir M, Vellin J-F, Mazalaigue S, Bensimon J-L, Bernardeschi D, Ferrary E, Sterkers O, Grayeli AB (2011) Minimally invasive computer-assisted approach for cochlear implantation: a human temporal bone study. *Surg Innov* 18:259–267
- Stenin I, Hansen S, Becker M, Sakas G, Fellner D, Klezner T, Schipper J, rg (2014) Minimally invasive multiport surgery of the lateral skull base. *Biomed Res Int* 2014:379295–379295. <https://doi.org/10.1155/2014/379295>

10. Stenin I, Hansen S, Becker M, Hirschfeld J, Klenzner T, Schipper J (2012) MUKNO - Multi-Port-Knochenchirurgie am Beispiel der Otobasis - Virtuelle Planung und Machbarkeitsanalyse multian-gultrier Bohrkanäle. In: CURAC
11. Fauser J, Sakas G, Mukhopadhyay A (2018) Planning nonlinear access paths for temporal bone surgery. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 13:637–646. <https://doi.org/10.1007/s11548-018-1712-z>
12. Bredemann J, Voigtmann C, Schmitt R, Stenin I, Kristin J, Klenzner T, Schipper J Determining the patient's risk in minimally invasive surgery to the lateral skull base, vol 155. Universität und Inselspital Bern, Bern
13. Gerber N, Bell B, Gavaghan K, Weisstanner C, Caversaccio M, Weber S (2014) Surgical planning tool for robotically assisted hearing aid implantation. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 9:11–20. <https://doi.org/10.1007/s11548-013-0908-5>
14. Stenin I, Hansen S, Nau-Hermes M, El-Hakimi W, Becker M, Bredemann J, Kristin J, Klenzner T, Schipper J (2017) Minimally invasive, multi-port approach to the lateral skull base: a first in vitro evaluation. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 12:889–895. <https://doi.org/10.1007/s11548-017-1533-5>
15. Nau M, Pollmanns S, Schmitt R (2013) Assessing the risk of minimally-invasive surgery: a metrological approach. *Int Congr Metrol*. <https://doi.org/10.1051/metrology/201307002>
16. Pollmanns S (2014) Bestimmung von Unsicherheitsbeiträgen bei medizinischen Computertomografiemessungen für die bildbasierte navigierte Chirurgie: Ergebnisse aus der Produktionstechnik. Apprimus Wissenschaftsverlag, Aachen
17. Huda W, Lieberman KA, Chang J, Roskopf ML (2004) Patient size and X-ray technique factors in head computed tomography examinations. I. Radiation doses. *Med Phys* 31:588–594. <https://doi.org/10.1118/1.1646232>
18. Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, Smith RG, Ho S, Gee JC, Gerig G (2006) User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage* 31:1116–1128. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.015>
19. Davatzikos C, Genc A, Xu D, Resnick SM (2001) Voxel-based morphometry using the RAVENS maps: methods and validation using simulated longitudinal atrophy. *NeuroImage* 14:1361–1369. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0937>
20. Stapleford LJ, Lawson JD, Perkins C, Edelman S, Davis L, McDonald MW, Waller A, Schreiber E, Fox T (2010) Evaluation of automatic atlas-based lymph node segmentation for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77:959–966. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.023>
21. Reda FA, Noble JH, Rivas A, McRackan TR, Labadie RF, Dawant BM (2011) Automatic segmentation of the facial nerve and chorda tympani in pediatric CT scans. *Med Phys* 38:5590. <https://doi.org/10.1118/1.3634048>
22. Strauß G, Hertel I, Dornheim J, Corde s J, Burgert O, Schulz T, Meixensberger J, Winkler D, Preim U, Dietz A, Preim B (2006) Dreidimensionale Darstellung von CT-Datensätzen des Halses für die chirurgische Planung: Eine Machbarkeitsstudie. *Laryngorhinootologie* 85:746–754. <https://doi.org/10.1055/s-2005-921234>
23. Schenk A, Prause G, Peitgen H-O (2000) Efficient semiautomatic segmentation of 3D objects in medical images. In: International conference on medical image computing and computer-assisted intervention. Springer, New York, pp 186–195
24. Cates J, Lefohn A, Whitaker R (2004) GIST: an interactive, GPU-based level set segmentation tool for 3D medical images. *Med Image Anal* 8:217–231. <https://doi.org/10.1016/j.media.2004.06.022>
25. Widmann G, Stoffner R, Bale R (2009) Errors and error management in image-guided craniomaxillofacial surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* 107:701–715. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.02.011>
26. Labadie RF, Davis BM, Fitzpatrick JM (2005) Image-guided surgery: what is the accuracy? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 13:27–31

3 Diskussion

In dieser Arbeit wurde der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Messunsicherheit medizinischer CT-Geräte untersucht. Diese Einflussfaktoren sind die individuelle Patientenanatomie, die unterschiedlichen Körperseiten des Patienten, sowie die verschiedenen Filtereinstellungen des Gauß-Filters, der zur Glättung der segmentierten Bilder genutzt wurde. Dazu wurden jeweils 20 CT-Aufnahmen von sechs Felsenbeinen in unterschiedlichen Positionen und aus drei verschiedenen Schädeln generiert. Anschließend wurde eine manuelle Segmentierung der wichtigsten anatomischen Strukturen (A. carotis interna, die V. jugularis interna, der N. facialis, die Chorda tympani, die Gehörknöchelchen, Cochlea und Bogengänge, der innerer und der äußere Gehörgang) im Bereich der Otobasis durchgeführt.

Das Ziel dieser Arbeit ist es das allgemeine Risiko für den Patienten präoperativ für ein „MUKNO-Verfahren“ besser abschätzen zu können.

Zum ersten Mal konnten gezeigt werden, dass die spezifische Patientenanatomie die Messunsicherheit medizinischer CT-Geräte beeinflusst. Die verschiedenen Einstellungen des Gauß-Filters und die verschiedenen Seiten des Felsenbeins innerhalb eines Patienten zeigten keinen Effekt auf die Messunsicherheit.

Der Grundgedanke bei der Einführung und Verbesserung neuer minimalinvasiver und bildgesteuerter chirurgischer Verfahren, sowie die Multi-Port-Knochenchirurgie am Beispiel der Otobasis [16] oder der *Single-Port-Ansatz* zur Einbringung eines Cochlea-Implantats [28] ist es, Gewebetraumata und Komplikationsraten für den Patienten zu verringern. Jedoch werfen neue chirurgische Verfahren auch immer die Frage nach dem Risiko auf, das dadurch für den Patienten im Vergleich zu einem konventionellen Verfahren entsteht. Bei bildgesteuerten Verfahren wie dem MUKNO-Eingriff besteht zum Beispiel ein Verletzungsrisiko für sensible Strukturen in der Otobasis dadurch, dass der Operateur das Operationsfeld selbst nicht einsehen kann und sich daher vollständig auf die Genauigkeit der Bildgebung, der Navigation und des Bohrers verlassen muss. Solche Eingriffe sind daher nur dann umsetzbar, wenn dieses Risiko bekannt ist und die Vorteile, die der Patient von einer minimalinvasiven

Operation im Vergleich zu einem konventionellen Verfahren hat, nicht durch das Risiko des Eingriffs überstiegen werden.

Standardisierte Methoden zur Risikoevaluation während minimalinvasiver chirurgischen Interventionen an der Otobasis sind derzeit nicht verfügbar.

Allerdings gibt es verschiedene Studien, die sich mit der Ermittlung von Methoden zur Risikoevaluation bei solchen Eingriffen beschäftigen und die Einflussfaktoren auf das Risiko untersuchen [18] [21] [22].

Um ungewollte Verletzungen von sensiblen anatomischen Strukturen während eines MUKNO-Eingriffs zu vermeiden, muss der Sicherheitsabstand zwischen dem geplanten Bohrkanal und der am nächsten gelegenen anatomischen Struktur so groß sein, dass alle Unsicherheiten, die bei der Planung und Ausführung des Eingriffes entstehen können durch diesen kompensiert werden. In diesem Zusammenhang nennen Bredemann et al. [18] drei Hauptfehlerquellen oder Unsicherheiten, die das Risiko ungewollt eine anatomische Struktur zu verletzen hauptsächlich beeinflussen. Diese sind die Unsicherheit durch die Navigation, die Unsicherheit durch die Bildgebung und Bildverarbeitung, sowie die Unsicherheit durch den Bohrprozess.

Indem man die Werte für all diese Unsicherheiten kennt, kann man das Risiko eine Struktur in der Otobasis während des Eingriffes ungewollt mechanisch zu verletzen präoperativ für jeden Patienten berechnen und den Sicherheitsabstand zu der am nächsten gelegenen anatomischen Struktur entsprechend anpassen, beziehungsweise entscheiden, ob ein solcher Sicherheitsabstand machbar und damit das MUKNO-Prozedere für diesen individuellen Patienten umsetzbar ist.

Nau et al. [21] fasst dies in einer Größe zusammen, die auf Verfahren der Messtechnik beruht und als therapeutisches Sicherheitsmaß bezeichnet wird. In dieses therapeutische Sicherheitsmaß fließen die Unsicherheitsbeträge der oben genannten Einflussfaktoren ein. Es enthält dadurch einen sogenannten oberen und unteren Spezifikationsbereich, der übertragen auf die medizinische Situation als notwendiger Abstand des Bohrkannels von der nächst gelegenen anatomischen Struktur gewertet werden kann.

Da die Messunsicherheit der Bildgebung, also im Falle eines MUKNO-Verfahrens die Messunsicherheit des medizinischen CT-Gerätes, das zur prä- und intraoperativen Planung genutzt wird, einen wichtigen Faktor in der

Risikoevaluation darstellt [29], bedeutet der gezeigte Einfluss der Patientenanatomie auf diese Messunsicherheit auch einen Einfluss der individuellen Anatomie auf das Verletzungsrisiko während eines solchen Eingriffs. Daher sollte diese auch bei der Risikoberechnung berücksichtigt werden.

Momentan wird der Einfluss der Patientenanatomie in der Kalkulation des patienten-spezifischen Risikos während minimalinvasiver und bildgesteuerter Eingriffe an der Otobasis noch nicht eingeschlossen.

Minimalinvasive und bildgesteuerte Verfahren bringen durch die eingeschränkte Visualisierung des Operationsgebiets immer ein gewisses Risiko [30] mit sich, nur indem man alle relevanten Einflussfaktoren, einschließlich der individuellen anatomischen Verhältnisse, kennt und betrachtet, wird es möglich Komplikationen zu vermeiden und die Patientensicherheit zu vergrößern.

3.1 Diskussion der verwendeten Methodik

Im Folgenden soll die für diese Arbeit verwendete Methodik diskutiert werden.

Die 3D Daten der anatomischen Strukturen, die der Berechnung der Messunsicherheit in dieser Arbeit zugrunde liegen, wurden durch eine manuelle Segmentierung generiert. Die manuelle Segmentierung wird als „Goldstandard“ angesehen [16]. Sie ist allerdings sehr zeitaufwendig und im klinischen Alltag eher ungeeignet.

Eine andere Möglichkeit der Segmentierung wären zum Beispiel vollautomatische Segmentierungsprogramme, bei denen unter anderem atlasbasierte Methoden verwendet werden. Diese übertragen die Daten aus einem digitalen Anatomieatlas auf das zu segmentierende Bild, die dann automatisch verformt und angepasst werden, um eine bestmögliche Übereinstimmung zu erlangen. Auf der Basis dieses Bildatlas wird dann die Segmentierung automatisch durchgeführt [27]. Stapleford et al. beschreiben beispielsweise eine solche vollautomatischen Segmentierung anhand eines atlasbasierten Systems im Zusammenhang mit der Segmentierung von Lymphknoten im Kopf- und Halsbereich [31]. Vollautomatische

Segmentierungsprogramme werden auch bei einer Reihe von Studien im Bereich der minimalinvasiven Chirurgie der Otobasis verwendet. Labadie et al. [10] nutzten zum Beispiel eine solche vollautomatische Segmentierung bei der präoperativen Planung ihres Single-Port Cochlea Zugangs. Nachteil der atlasbasierten, automatischen Segmentierung ist, dass Fehler entstehen können, wann immer die Anatomie des Patienten von der Anatomie des verwendeten Atlas abweicht [26]. Reda et al. [32] haben zum Beispiel gezeigt, dass ein Programm für die automatische Segmentierung, das für erwachsene Patienten entwickelt wurde, nicht genutzt werden kann, um CT-Aufnahmen von Kindern zu segmentieren, da hier die anatomischen Unterschiede zwischen dem verwendeten Atlas und dem zu segmentierenden Bild zu groß sind und dadurch Fehler in der automatischen Segmentierung entstehen. Da gerade im Bereich der Otobasis die interindividuelle Variabilität relativ groß ist [6] können hier ebenfalls leicht Fehler durch größere Unterschiede zwischen der Atlasanatomie und der Anatomie des Patienten auftreten. Außerdem sind Programme für die automatische Segmentierung häufig auf einen hinreichend großen Unterschied der Grauwerte zwischen der zu segmentierenden Struktur und dem umgebenden Gewebe angewiesen [33]. Solch ein großer Unterschied liegt aber in vielen Fällen nicht vor, wodurch wiederum Ungenauigkeiten in der Segmentierung entstehen können.

Im Rahmen des MUKNO-Projekts wurde die Möglichkeit einer automatischen Segmentierung anhand eines *Probabilistic Active Shape Models* im Vergleich zur manuellen Segmentierung diskutiert. Bei dieser speziellen Art des *Active Shape Model* wird eine Software verwendet, die eine Reihe von Durchschnittsformen für verschiedenen Strukturen enthält, welche in das CT-Bild eingefügt werden und sich dann anhand von Bildinformationen wie Kontrast und Grauwertunterschied entsprechend anpassen. Diese Durchschnittsformen erlernt das Programm zuvor anhand von Trainingsstrukturen [34].

Bei der Anwendung des Modells zeigten sich jedoch Fehler der automatischen Segmentierung, vor allem bei Strukturen oder Teilstrukturen, die einen geringen Kontrast zur Umgebung aufwiesen. Dazu gehört zum Beispiel der N. facialis, der Übergang zwischen Cochlea und Bogengängen und Anfangs- und Endbereiche der A. carotis interna. Aufgrund dieser relativ großen Fehler stellt das *Probabilistic*

Active Shape Model bisher noch keine gute Alternative zur manuellen Segmentierung dar.

Ein weiterer Punkt ist, dass die automatische Segmentierung es nicht erlaubt am Segmentierungsprozess aktiv teilzunehmen und so einen eigenen Überblick über die Anatomie des Patienten zu bekommen [20].

Außer der manuellen und der vollautomatischen Segmentierung besteht noch die Möglichkeit eine halb automatische oder semiautomatische Segmentierung zu verwenden. Zu solchen halb automatischen Methoden gehören zum Beispiel *active contour* Modelle. Diese machen es möglich Konturen einer Struktur automatisch zu erfassen, wenn die Begrenzungen zuvor manuell ausgewählt werden [35]. Die semiautomatische Segmentierung ist damit zwischen den beiden anderen Methoden einzuordnen und erlaubt auf der einen Seite ein schnelleres Segmentieren als die manuellen Ansätze, gibt aber auf der anderen Seite mehr Möglichkeit zum aktiven Eingreifen in den Prozess, als die vollautomatischen Lösungen. Der Nachteil an vielen Programmen für die semiautomatische Segmentierung ist, dass sie sehr komplizierte Benutzeroberflächen beinhalten und es notwendig ist eine Vielzahl von mathematischen Parametern anzugeben beziehungsweise einzustellen, um ein zufriedenstellendes Segmentierungsergebnis zu erhalten [26]. Dadurch sind auch die meisten semiautomatischen Segmentierungsprogramme für den klinischen Alltag wahrscheinlich schwer einsetzbar oder erfordern eine lange Einarbeitungszeit. Die Anwendung solcher Methoden ist außerdem eingeschränkt, da sie ebenfalls stark abhängig von einem großen Unterschied im Kontrast zwischen der ausgewählten Struktur und der umliegenden Region sind und ein solcher Kontrast bei medizinischen CT-Bildern häufig nicht vorliegt.

Aber auch die Genauigkeit der manuellen Segmentierung hängt natürlich von der Qualität der zu Grunde liegenden Bildgebung ab. In unserem Fall war es manchmal, aufgrund der Unschärfe der CT-Bilder und der Auflösung des Bildschirms, herausfordernd die wichtigen Strukturen klar zum umliegenden Gewebe abzugrenzen, vor allem wenn es sich dabei um sehr feine Strukturen, wie beispielsweise die Chorda tympani handelt. Allerdings verwendeten wir formalin-fixierte Felsenbeine, die sich in einigen Aspekten von lebenden Patienten unterscheiden und zum Beispiel in der CT-Bildgebung aufgrund der

Fixierung leicht abweichende Dichtewerte aufweisen. Dennoch sind die Eigenschaften der fixierten Kadaverschädel in der Bildgebung denen lebender Patienten, auch im Vergleich zu dem in anderen Ansätzen benutzten Prüfkörper [22] relativ ähnlich.

Ein weiterer Punkt ist die Abhängigkeit der manuellen Segmentierung von der Person, die die Segmentierung durchführt. In unserem Ansatz wurden alle Segmentierungen von der gleichen Person durchgeführt, um Abweichungen durch unterschiedliche Untersucher zu verhindern. Des Weiteren könnte man anbringen, dass auch die medizinische Erfahrung beziehungsweise das Fachwissen des Segmentierenden einen Einfluss auf die Genauigkeit der Segmentierung haben könnte. Unsere Segmentierungen wurden nicht von einem erfahrenen Arzt, sondern von einem Medizinstudenten eines höheren Semesters durchgeführt. Die Frage ob es einen signifikanten Unterschied in dem Ergebnis der manuellen Segmentierung durch einen erfahrenen Arzt und einen Medizinstudenten gibt, wurde von Pollmanns [22] untersucht. Dabei zeigte sich zwar bei dem erfahrenen Arzt eine geringere Abweichung der Segmentierung vom Kalibrierwert, als bei dem Medizinstudenten, allerdings konnte in 5 von 6 Fällen kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Lediglich in einem von 6 Fällen zeigte sich eine signifikante Abweichung der Segmentierungsergebnisse.

Um dennoch Fehler in unserer manuellen Segmentierung zu minimieren wurden alle Segmentierungsergebnisse von einem erfahrenen Arzt kontrolliert.

Für die manuelle Segmentierung wurde zur Erhebung der Daten dieser Arbeit die Software ITK-Snap verwendet, hauptsächlich da diese auch in vorhergehenden Studien genutzt wurde [26]. Bei dieser Software handelt es sich um eine freie, *open source* Anwendung, die sehr einfach anzuwenden ist und keine umfassende mathematischen Fähigkeiten oder lange Einarbeitungszeiten erfordert. Die Benutzeroberfläche ist gut strukturiert und macht die Bedienung des Programms einfach, auch ohne weitreichende Erfahrung im Bereich der Bildverarbeitung und Bildanalyse zu besitzen. Andere Segmentierungsprogramme stellen zwar unter Umständen mehr zusätzliche Funktionen zur Verfügung, dies führt aber häufig zu komplizierteren und wenig intuitiven Benutzeroberflächen [36], was wiederum in einer anspruchsvolleren

Bedienung und längeren Einarbeitungszeiten resultiert. Ein Nachteil von ITK-Snap ist allerdings, dass es nicht möglich ist eine partial Volumen Segmentierung durchzuführen [26], was zu einer unpräzisen Darstellung von sehr kleinen Strukturen, wie zum Beispiel der Chorda tympani, führen kann.

Für die Überlagerung der 3D-Dateien und die Berechnung der Abweichung in den 12 gewählten Analysepunkten wurde die Software VGSTUDIO MAX 3.0 (Volume Graphics GmbH, Heidelberg, Germany) verwendet. Dabei handelt es sich um eine Software für die Visualisierung und Analyse von CT-Daten. Die Software wird vornehmlich für die Verarbeitung industrieller CT-Daten, beispielsweise in der Messtechnik genutzt und wurde bisher nur in wenigen medizinischen Arbeiten verwendet [37, 38]. Da das von uns verwendete Verfahren aber viele Parallelen zum Bereich der Messtechnik aufweist, eignet sich die Software gut für unseren Ansatz. Durch eine Vielzahl an Funktionen zur Bearbeitung der CT-Datensätze, ermöglicht es VGSTUDIO MAX 3.0 die segmentierten Bogengänge zu überlagern und anhand der Referenzmarker auszurichten sowie die 12 Analysepunkte zu setzen und die Abweichungen in diesen Punkten zu berechnen, ohne das weitere Bearbeitungsprogramme notwendig sind. Allerdings müssen die Referenzmarker in jeder Datei einzeln, manuell ausgewählt werden, um eine genaue Überlagerung der Dateien zu ermöglichen, und auch die 12 Analysepunkte müssen manuell gesetzt werden. Dies bedeutet einen hohen Zeitaufwand.

3.2 Ausblick

Der Effekt der individuellen anatomischen Verhältnisse eines Patienten fließt noch nicht in der bisherigen Überlegung zur Evaluation des Verletzungsrisikos bei minimalinvasiven Eingriffen an der Otobasis ein. Diese Arbeit macht einen ersten Schritt hin zur besseren Einbeziehung dieses Faktors in die Risikoevaluation. In Zukunft sollte dieser Faktor weiter untersucht und bei Evaluationen der Unsicherheit aus der Bildgebung berücksichtigt werden. Denkbar wäre zum Beispiel eine zukünftige Einbeziehung des Faktors Patient in die Berechnung des oben erwähnten therapeutischen Sicherheitsmaßes [21] und

damit in die Planung des notwendigen Abstands zwischen geplantem Bohrkanal und umliegenden Strukturen.

Die Anzahl von sechs Felsenbeinen stellt statistisch gesehen eine relativ kleine Stichprobe dar, sodass weitere Untersuchungen mit einer größeren Anzahl an Felsenbeinen in Zukunft durchgeführt werden sollten. Diese weiteren Untersuchungen sollten auch genauer darauf eingehen, wie hoch der Einfluss der Patientenanatomie anzusetzen ist, um eine Einbeziehung in die Berechnung des therapeutischen Sicherheitsmaßes möglich zu machen. Durch die Weiterentwicklung automatischer und semiautomatischer Segmentierungsprogramme wird es dann vielleicht auch möglich sein den hohen Zeitaufwand durch die manuelle Segmentierung zu verringern. Trotz der geringen Anzahl konnten wir jedoch einen Effekt der Patientenanatomie zeigen. Ein Effekt der Patientenseite und des Gaußfilters ließ sich nicht nachweisen, was wiederum durch die kleine Stichprobengröße bedingt sein könnte. Dies schränkt die Aussagekraft bezüglich dieser beiden Einflussfaktoren ein.

Außerdem könnte die Übertragung dieser Erkenntnisse auf andere Messaufgaben oder andere Operationsverfahren ein Ansatzpunkt für weitere Untersuchungen sein. So wurde hier nur der Durchmesser des oberen Bogengangs für die Berechnung der Messunsicherheit herangezogen, in anderen Arbeiten wurde aber gezeigt, dass die Darstellung in der Bildgebung und Segmentierung unterschiedlichen anatomischen Strukturen mit unterschiedlich hohen Messunsicherheiten behaftet sind, sodass der Einfluss der individuellen Patientenanatomie sich eventuell ebenfalls für unterschiedliche Messaufgaben unterschiedlich stark zeigen könnte. Bredemann et al. beschreiben beispielsweise, dass die Durchmesserbestimmung des N. facialis größere Unsicherheitsbeträge aufweist, als die Durchmesserbestimmung der Bogengänge, was auf dessen kleineren Durchmesser zurückgeführt wird [39]. Im Hinblick auf die Anwendung des MUKNO-Prozederes im klinischen Alltag ist es sicherlich notwendig die Möglichkeit der automatischen Segmentierung beispielsweise durch eine Anpassung des Active Shape Model als Alternative zur manuellen Segmentierung weiter zu untersuchen, um den zeitlichen Aufwand zu minimieren.

Außerdem soll es möglich sein in Zukunft auch nicht-lineare Bohrpfade anzulegen, um einen höheren Abstand zu Risikostrukturen zu erzielen und das MUKNO-Verfahren so für mehr Patienten anwendbar zu machen. Die Möglichkeit der Planung nicht-linearer Bohrkanäle wurde bereits untersucht [17], in einem nächsten Schritt muss nun die Entwicklung eines entsprechenden Bohrsystems folgen, das auch die praktische Umsetzung nicht-linearer Bohrkanäle möglich macht.

3.3 Schlussfolgerung

Die vorliegende Dissertation zeigt, dass die patienten-spezifische Anatomie die Messunsicherheit medizinischer CT-Geräte und damit das Risiko bei einem minimalinvasiven bildgesteuerten Eingriff an der Otobasis eine sensitive Struktur zu verletzen beeinflusst. Ein Einfluss des Gauß-Filters und der Patientenseite konnte nicht gezeigt werden.

Neue chirurgische Verfahren bedeuten auch immer neue, zum Teil noch unbekannte Risiken, denen die Patienten ausgesetzt werden.

Um das Risiko während solcher chirurgischer Verfahren zu beurteilen, ist es daher wichtig alle relevanten Parameter zu untersuchen, die das intraoperative Risiko beeinflussen können.

Die Messunsicherheit der Bildgebung stellt einen wichtigen Faktor in bisherigen Überlegungen zu solchen Risikoevaluationen dar [29]. Daraus folgt, dass der Einfluss der Patientenanatomie bei zukünftigen Risikoberechnungen berücksichtigt werden sollte, um zur besseren präoperativen Risikoevaluation vor einem MUKNO-Verfahren beizutragen.

Die präoperative Risikoevaluation dient dazu, bei der Planung der Bohrkanäle im Zuge eines MUKNO-Verfahrens einen Sicherheitsabstand festzulegen, der als zusätzlicher Abstand vom Bohrkanal bis zu der nächstgelegenen sensitiven anatomischen Struktur dient und alle Unsicherheitsbeträge des Vorgangs berücksichtigen soll. Außerdem soll die Risikoevaluation genutzt werden, um grundsätzlich zu entscheiden, ob ein MUKNO-Prozedere bei einem individuellen Patienten als Alternative zu konventionellen Verfahren mit vertretbarem Risiko einsetzbar ist oder nicht. Eine genauere Einschätzung des Risikos anhand der

Ergebnisse dieser Arbeit bedeutet also eine genauere Planung dieses Sicherheitsabstandes beziehungsweise eine bessere Einschätzung der Einsetzbarkeit des Verfahrens und damit mehr Sicherheit für den einzelnen Patienten.

4 Literaturverzeichnis

1. Siddaiah-Subramanya M, Tiang KW, Nyandowe M (2017) A New Era of Minimally Invasive Surgery: A Review of Progress and Development of Major Technical Innovations in the Last Decade. *SM Min Inv Surg* 1:1002
2. Sauerland S, Lefering R, Neugebauer E a. M (2004) Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev* CD001546 . doi: 10.1002/14651858.CD001546.pub2
3. Keus F, de Jong J a. F, Gooszen HG, van Laarhoven CJHM (2006) Laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. *Cochrane Database Syst Rev* CD006231 . doi: 10.1002/14651858.CD006231
4. Li X, Zhang J, Sang L, et al (2010) Laparoscopic versus conventional appendectomy--a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol* 10:129 . doi: 10.1186/1471-230X-10-129
5. Eggers G, Mühling J, Marmulla R (2006) Image-to-patient registration techniques in head surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 35:1081–1095 . doi: 10.1016/j.ijom.2006.09.015
6. Probst R [Herausgeber] (2008) Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde : 58 Tabellen ; [inklusive CD mit Hörbeispielen zu Stimm-, Sprech- und Sprachstörungen], 3., korrigierte und aktualisierte Aufl. Thieme, Stuttgart u.a.
7. Strutz J [Herausgeber] (2010) Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie : 265 Tabellen, 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. Thieme, Stuttgart u.a.
8. Theissing G, Hoppe F (2006) HNO-Operationslehre: mit allen wichtigen Eingriffen. Georg Thieme Verlag
9. Warren FM, Balachandran R, Fitzpatrick JM, Labadie RF (2007) Percutaneous cochlear access using bone-mounted, customized drill guides: demonstration of concept in vitro. *Otol Neurotol* 28:325–329
10. Labadie RF, Balachandran R, Noble JH, et al (2014) Minimally invasive image-guided cochlear implantation surgery: First report of clinical implementation: Minimally Invasive Image-Guided CI Surgery. *The Laryngoscope* 124:1915–1922 . doi: 10.1002/lary.24520
11. Ke J, Zhang S-X, Hu L, et al (2016) Minimally Invasive Cochlear Implantation Assisted by Bi-planar Device: An Exploratory Feasibility Study in vitro. *Chin Med J (Engl)* 129:2476–2483 . doi: 10.4103/0366-6999.191787

12. Majdani O, Rau TS, Baron S, et al (2009) A robot-guided minimally invasive approach for cochlear implant surgery: preliminary results of a temporal bone study. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 4:475–486 . doi: 10.1007/s11548-009-0360-8
13. Caversaccio M, Gavaghan K, Wimmer W, et al (2017) Robotic cochlear implantation: surgical procedure and first clinical experience. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 137:447–454 . doi: 10.1080/00016489.2017.1278573
14. Wanna GB, Balachandran R, Majdani O, et al (2010) Percutaneous access to the petrous apex in vitro using customized micro-stereotactic frames based on image-guided surgical technology. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 130:458–463
15. Nguyen Y, Miroir M, Vellin J-F, et al (2011) Minimally invasive computer-assisted approach for cochlear implantation: a human temporal bone study. *Surg Innov* 18:259–267
16. Stenin I, Hansen S, Becker M, et al (2014) Minimally Invasive Multiport Surgery of the Lateral Skull Base. *BioMed Res Int* 2014:e379295 . doi: 10.1155/2014/379295
17. Fauser J, Sakas G, Mukhopadhyay A (2018) Planning Nonlinear Access Paths for Temporal Bone Surgery. *ArXiv180207546 Cs*
18. Bredemann J, Voigtmann C, Schmitt R, et al Determining the patient's risk in minimally invasive surgery to the lateral skull base. *Univ Inselspital Bern* 155
19. Stenin I, Hansen S, Nau-Hermes M, et al (2017) Minimally invasive, multi-port approach to the lateral skull base: a first in vitro evaluation. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 1–7 . doi: 10.1007/s11548-017-1533-5
20. Gerber N, Bell B, Gavaghan K, et al (2014) Surgical planning tool for robotically assisted hearing aid implantation. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 9:11–20 . doi: 10.1007/s11548-013-0908-5
21. Nau M, Pollmanns S, Schmitt R (2013) Assessing the risk of minimally-invasive surgery: a metrological approach. In: Filtz J-R, Larquier B, Claudel P, Favreau J-O (eds). *EDP Sciences*, p 07002
22. Pollmanns S (2014) Bestimmung von Unsicherheitsbeiträgen bei medizinischen Computertomografiemessungen für die bildbasierte navigierte Chirurgie: Ergebnisse aus der Produktionstechnik. *Apprimus Wissenschaftsver*
23. Nau-Hermes M (2014) Ein messtechnischer Beurteilungsansatz für das Verletzungsrisiko anatomischer Strukturen bei bildgestützten minimalinvasiven Eingriffen, 1. Aufl. *Apprimus-Verl, Aachen*

24. Keferstein CP (2018) Fertigungsmesstechnik : Alles zu Messunsicherheit, konventioneller Messtechnik und Multisensorik, 9. Aufl. 2018. Springer Fachmedien Wiesbaden, Wiesbaden
25. Lehmann T (1997) Bildverarbeitung für die Medizin : Grundlagen, Modelle, Methoden, Anwendungen. Springer, Berlin u.a.
26. Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, et al (2006) User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *NeuroImage* 31:1116–1128 . doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.015
27. Davatzikos C, Genc A, Xu D, Resnick SM (2001) Voxel-Based Morphometry Using the RAVENS Maps: Methods and Validation Using Simulated Longitudinal Atrophy. *NeuroImage* 14:1361–1369 . doi: 10.1006/nimg.2001.0937
28. Labadie RF, Noble JH, Dawant BM, et al (2008) Clinical Validation of Percutaneous Cochlear Implant Surgery: Initial Report: The Laryngoscope 118:1031–1039 . doi: 10.1097/MLG.0b013e31816b309e
29. Widmann G, Stoffner R, Bale R (2009) Errors and error management in image-guided craniomaxillofacial surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* 107:701–715 . doi: 10.1016/j.tripleo.2009.02.011
30. Labadie RF, Davis BM, Fitzpatrick JM (2005) Image-guided surgery: what is the accuracy? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 13:27–31
31. Stapleford LJ, Lawson JD, Perkins C, et al (2010) Evaluation of Automatic Atlas-Based Lymph Node Segmentation for Head-and-Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol* 77:959–966 . doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.023
32. Reda FA, Noble JH, Rivas A, et al (2011) Automatic segmentation of the facial nerve and chorda tympani in pediatric CT scans. *Med Phys* 38:5590 . doi: 10.1118/1.3634048
33. Strauß G, Hertel I, Dornheim J, et al (2006) Dreidimensionale Darstellung von CT-Datensätzen des Halses für die chirurgische Planung: Eine Machbarkeitsstudie. *Laryngo-Rhino-Otol* 85:746–754 . doi: 10.1055/s-2005-921234
34. Becker M, Kirschner M, Sakas G Segmentierung von Risikostrukturen der Otobasis für die minimal- invasive multi-port Chirurgie. Tagungsband der 12. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Computer- und und Roboterassistierte Chirurgie e.V. (CURAC), 2013.:
35. Schenk A, Prause G, Peitgen H-O (2000) Efficient semiautomatic segmentation of 3D objects in medical images. In: International Conference

on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention. Springer, pp 186–195

36. Cates J, Lefohn A, Whitaker R (2004) GIST: an interactive, GPU-based level set segmentation tool for 3D medical images. *Med Image Anal* 8:217–231 . doi: 10.1016/j.media.2004.06.022
37. Günther P, Tröger J, Holland-Cunz S, et al (2006) Die computerassistierte Operationsplanung in der Abdominalchirurgie des Kindes. *Radiol* 46:689–697 . doi: 10.1007/s00117-005-1179-0
38. Lopez TT, Michel-Crosato E, Benedicto E de N, et al (2017) Accuracy of mandibular measurements of sexual dimorphism using stabilizer equipment. *Braz Oral Res* 31:e1 . doi: 10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0001
39. Bredemann J, Voigtmann C, Schmitt RH (2017) Unsicherheitsbetrachtung für bildbasierte minimalinvasive Eingriffe an der Otobasis. *Tm - Tech Mess* 84: . doi: 10.1515/teme-2016-0053

5 Danksagung

Im Folgenden möchte ich den nachstehenden Personen meinen persönlichen Dank aussprechen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Jörg Schipper, Direktor der Klinik für Hals- Nasen- Ohrenklinik, für die Bereitstellung des Dissertationsthemas sowie für die Betreuung und Unterstützung.

Ein besonderer Dank gebührt Frau Dr. Julia Kristin für die engagierte Betreuung dieser Arbeit, die mehrfache Durchsicht der Dissertationsschrift, die differenzierten Anmerkungen und die Unterstützung bei der Niederschrift.

Ebenso danke ich Frau Judith Bredemann für die weitreichende Hilfe bei der technischen Durchführung dieser Arbeit, sowie bei der Formulierung der Dissertationsschrift, insbesondere im Hinblick auf messtechnische Fragen, sowie Herrn Prof. Dr. med. Thomas Klenzner für seine wertvollen Ratschläge, Anregungen und Denkanstöße und dem Institut für Radiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf für die Bereitstellung des CT-Geräts.

Ganz besonders möchte ich auch meiner Familie und meinen Freunden für ihre seelische und moralische Unterstützung danken.

Vielen Dank.