

Aus dem Institut für
Biologische und Medizinische Bildgebung
des Helmholtz-Zentrum München
Direktor: Prof. Dr. Vasilis Ntziachristos

**Training und Evaluation eines
modellbasierten automatischen Segmentationsverfahrens
in MRT-Bildern des Kniegelenkknorpels**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorgelegt von Vera Navrota

aus Spassk-Dalnij

2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Karl-Hans Englmeier

Mitberichterstatter: Privatdozentin Dr. Sandra Utzschneider

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Harry Hoellig

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 31.01.2013

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung	4
II	Motivation, Ziel- und Problemstellung	6
III	Grundlagen	7
1	Das Kniegelenk - Anatomie und Funktion	7
2	Veränderungen und Erkrankungen des Kniegelenks	12
2.1	Grundlagen	12
2.2	Veränderungen des alternden und kranken Gelenks	13
2.3	Arthrose	13
2.3.1	Allgemeines	13
2.3.2	Ätiologie und Pathogenese	14
2.3.3	Symptomatik der Gonarthrose	15
2.3.4	Risikofaktoren	15
2.3.5	Therapie	16
2.3.6	Stadieneinteilung der Gonarthrose	19
2.4	Entzündliche Gelenkerkrankungen	19
2.4.1	Rheumatoide Arthritis (RA)	21
2.4.2	Gicht-Arthritis	21
2.4.3	Lyme- Borreliose	22
3	Untersuchungsmöglichkeiten des Kniegelenks: Diagnostik und bildgebende Verfahren	23
3.1	Die radiologische Untersuchung - ein zweidimensionales Bildgebungsverfahren	23
3.2	Arthroskopie	24
3.3	Dreidimensionale Bildgebungsverfahren	26
3.3.1	Computertomographie (CT)	26
3.3.2	Magnetresonanztomographie (MRT)	26

4	Segmentierung in der medizinischen Bildverarbeitung	31
4.1	Begriffsklärung	31
4.2	Verfahren	31
4.2.1	Pixelorientierte Verfahren	32
4.2.2	Kantenorientierte Verfahren	32
4.2.3	Regionenorientierte Verfahren	32
4.2.4	Modellbasierte Verfahren	33
4.3	Grundlagen der automatischen Segmentierungsmethoden	33
IV	Material und Methoden	36
5	Bilddaten	36
6	Methodik	36
6.1	Erstellung der Formmodelle	36
6.1.1	Manuelle Segmentierung der Bilddatensätze und Implementierung der Algorithmen	36
6.2	Meshgenerierung	37
6.3	Meshreduktion, Registrierung und Landmarkengenerierung - Grundlagen	41
6.3.1	Meshreduktion	41
6.3.2	Registrierung	44
6.3.3	Landmarkengenerierung	44
6.4	Vorgehensweise bei der Oberflächenvereinfachung, Registrierung und Landmarkengenerierung	45
6.5	Automatische Segmentierung - Grundlagen	46
6.5.1	Active Contours	46
6.5.2	Active Shape Models (ASM)	47
6.6	Automatische Segmentierung - Evaluierte Methode	47
6.6.1	Training	47
6.6.2	Automatische Schwellwertbestimmung	47
6.6.3	Segmentierung des Femurknochens	48
6.6.4	Knorpelsegmentierung	49
6.6.5	Intensitätsbasierte Verfeinerung der Segmentierung	49
6.7	Evaluation	51
6.7.1	Allgemein	51
6.7.2	STAPLE	52

6.7.3	Dice-Koeffizient	55
V	Ergebnisse	58
VI	Diskussion	62
VII	Zusammenfassung	66
	Abbildungsverzeichnis	68
	Tabellenverzeichnis	68
	Literaturverzeichnis	69
VIII	Danksagung	73

Teil I

Einleitung

In der heutigen Gesellschaft, in der die Lebenserwartung stetig steigt, die Geburtenrate sinkt und somit eine „Vergreisung“ der Gesellschaft stattfindet, erfolgt auch ein Wandel der Häufigkeitsverteilung von Erkrankungen. Mit dem demographischen Wandel sieht sich die Medizin zunehmend mit typischen Alterserkrankungen wie zum Beispiel Arthrose, Osteoporose und Altersdiabetes konfrontiert. Hinzu kommt noch ein zunehmend ungesunder Lebenswandel vieler und vor allem auch zunehmend junger Menschen, der durch falsche Ernährung und Bewegungsmangel zu Adipositas führen kann, dem Hauptrisikofaktor für das metabolische Syndrom, Diabetes Typ II und viele andere Stoffwechselerkrankungen[54]. Durch Adipositas leiden aber nicht nur die inneren Organe sondern auch der Bewegungs- und Stützapparat der Betroffenen wird in Mitleidenschaft gezogen, was sich unter anderem auch durch eine Arthrose manifestieren kann[56].

Unter dem Begriff „Arthrose“ oder auch “Osteoarthrose” (engl. osteoarthritis) wird eine degenerative Erkrankung der Gelenke verstanden, die endogene und exogene Ursachen haben kann und in den Industrienationen heutzutage einen der häufigsten Gründe für körperliche Gebrechen und eingeschränkte Lebensqualität darstellt[37]. Die häufigste Form der Arthrose, die gleichzeitig besonders schwerwiegende Einschränkungen der Lebensqualität der Betroffenen mit sich bringt, ist die Gonarthrose, eine degenerative Erkrankung des Kniegelenks[16].

Die Gonarthrose zeichnet sich durch eine progressive Zerstörung des Gelenkknorpels aus und ist zum heutigen Zeitpunkt weder heilbar noch in ihrem Fortschreiten aufzuhalten. Es ist lediglich eine Linderung der Symptome durch Medikamente und Physiotherapie möglich[27]. Die große Anzahl der an Arthrose leidenden Patienten und die daraus entstehenden Kosten für das Gesundheitssystem - im Jahre 1994 lagen die Kosten der wegen Arthrose durchgeführten Leistungen in der BRD bei 10,5 Milliarden DM[2], im Jahre 2004 bei 6,77 Milliarden Euro[12] - begründen das große Interesse an der Entwicklung und Erprobung neuer Therapieformen und Medikamente zur Behandlung von Arthrose.

Die Diagnostik der Erkrankung erfolgt mit Hilfe klinischer Untersuchungen kombiniert mit bildgebenden Verfahren, wobei zur Stadieneinteilung klinische Kriterien wie Schmerz und Gelenkversteifung, radiologisch der Grad der Knochenveränderungen herangezogen werden.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist aufgrund ihrer offensichtlichen

Vorteile gegenüber der radiologischen Untersuchung wie guter Darstellung von Weichgeweben und fehlender (Röntgen-)Strahlenbelastung zum heutigen Zeitpunkt das wichtigste bildgebende Verfahren zur Diagnostik der Arthrose[19]. War eine Beurteilung des Knorpels in der radiologischen Darstellung bisher nicht, beziehungsweise nur indirekt möglich, so sind Weichgewebe im MRT genau sichtbar und nachvollziehbar, wodurch eine Beurteilung von Qualität und Quantität des Knorpels ermöglicht wird, was wiederum eine frühere Erkennung und genauere Stadieneinteilung möglich macht[42].

Gleichzeitig wird aber auch die Auswertung der gewonnenen Daten komplizierter, da es sich bei der MRT um ein dreidimensionales Bildgebungsverfahren handelt, bei dem jede Schicht betrachtet, verglichen und ausgewertet werden muss, was in den meisten Fällen immer noch Aufgabe des Radiologen oder besonders geschulten Personals ist.

Diese Arbeit befasst sich mit Möglichkeiten der digitalen Verarbeitung und den verschiedenen Ansätzen für die halbautomatische und automatische Auswertung von MRT-Bilddatensätzen, die die typischen Probleme einer manuellen Auswertung wie zeitlichen Aufwand und interindividuelle Unterschiede der auswertenden Personen in Bezug auf anatomisches Wissen und Motivation umgeht. Im speziellen geht es um die Modellentwicklung für eine vollautomatische modellbasierte Segmentationsmethode.

Ziel ist, das eben genannte neu entwickelte Verfahren zur automatischen Segmentierung von MRT - Bilddatensätzen zu evaluieren, mit welchem die Beschaffenheit des Knorpels möglichst genau, reproduzierbar und zeitsparend ermittelt werden kann.

Ein solches Verfahren könnte dann zum Beispiel für die Diagnostik, Verlaufskontrolle und Stadieneinteilung oder die Beurteilung der Wirksamkeit neuer Therapieformen genutzt werden.

Teil II

Motivation, Ziel- und Problemstellung

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen eines Forschungsprojekts der Arbeitsgruppe für Bild- und Signalverarbeitung am Institut für Biologische und Medizinische Bildverarbeitung am Helmholtz Zentrum München in Zusammenarbeit mit dem Klinikum für Orthopädie und Unfallchirurgie am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München und der Asklepios Klinik Lindenlohe. Ziel des Projekts war es, ein Verfahren zur automatischen Erkennung menschlicher Kniegelenkknorpel zu entwickeln, mit dessen Hilfe eine quantitative und qualitative Analyse des Knorpels erfolgen könnte. Anschließend galt es, das entwickelte Verfahren auf Effektivität und Effizienz zu untersuchen um Aufschluss über die Anwendbarkeit der Methode im klinischen Alltag zu erhalten.

Aus dieser Aufgabenstellung heraus wurde ein modellbasierter Segmentierungsansatz erarbeitet, der sich im wesentlichen aus zwei Teilen zusammensetzt:

- 1) Entwicklung eines geeigneten Verfahrens
- 2) Evaluation der entwickelten Methode

Für beide Arbeitsschritte war es vonnöten, ausgehend von MRT-Datensätzen menschlicher Knie Knorpelsegmentierungen und im weiteren Verlauf 3D-Knorpelmodelle zu erstellen, wobei ein vernünftiger Kompromiss zwischen anatomischer Genauigkeit und Rechenaufwand gefunden werden musste. Der erste Arbeitsschritt umfasste die Entwicklung einer modellbasierten automatischen Segmentierungsmethode, wobei die verwendeten Trainingsdatensätze durch manuelle Segmentierung der einzelnen Knorpel hergestellt wurden. Für den zweiten Schritt, die Evaluation, waren ebenfalls aus manuellen Segmentierungen hervorgehende Referenzmodelle notwendig. Der praktische Schwerpunkt meiner Tätigkeit am Helmholtz Zentrum München bestand darin, die genannten Segmentierungen für die Modellerzeugung manuell durchzuführen und anschließend die 3D-Knorpelmodelle zu generieren.

Teil III

Grundlagen

1 Das Kniegelenk - Anatomie und Funktion

Das Tibiofemoralgelenk (Kniegelenk) ist das größte und komplexeste Gelenk des menschlichen Körpers[27]. Es stellt eine aus drei Einzelgelenken bestehende funktionelle Einheit dar, die man wie folgt aufteilen kann:

- Medial und lateral befinden sich zwei Tibiofemoralgelenke, jeweils zwischen dem Condylus lateralis, bzw. medialis femoris und dem Meniscus lateralis bzw. medialis. Bei beiden handelt es sich um Scharniergelenke.
- Intermedial befindet sich das Patellofemoralgelenk zwischen Patella und der Facies patellaris femoris. Das Patellofemoralgelenk ist ein planes Gelenk.

Mögliche Bewegungen des Kniegelenks sind Beugung (Flexion), Streckung (Extension), leichte mediale und laterale Rotation des Unterschenkels[27].

Die Aufzählung der anatomischen Bestandteile des Kniegelenks ist aus dem Anatomieatlas von J.G. Tortora [27] entnommen und lautet wie folgt:



Abbildung 1: Das Kniegelenk[38]- Ansicht von ventral und dorsal

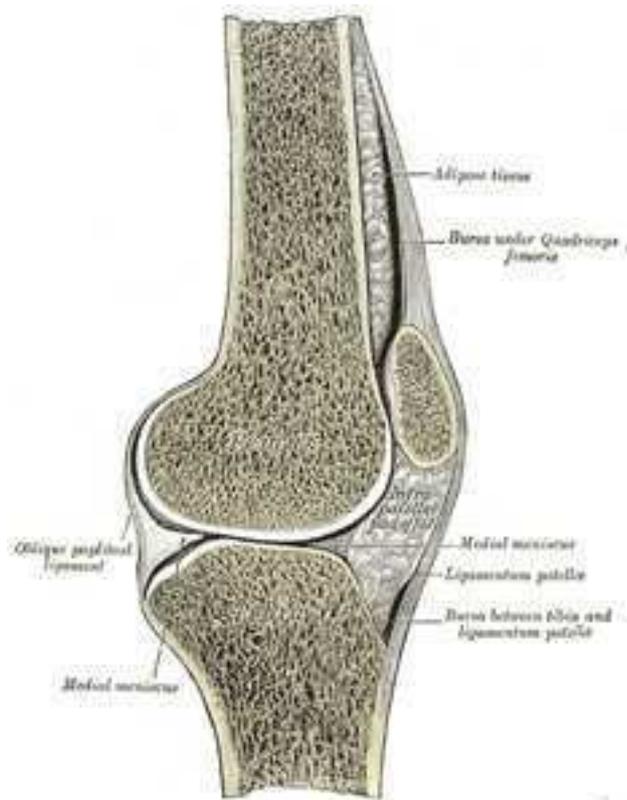


Abbildung 2: Das Kniegelenk[38] - sagittaler Schnitt

1. Capsula articularis - Gelenkkapsel: Es handelt sich nicht um eine komplette Kapsel, sondern um eine aus Muskelsehnen und ihren Verlängerungen bestehende ligamentäre Scheide. Die Knochen werden durch kapsuläre Fasern miteinander verbunden
2. Retinaculum patellae mediale und laterale: Fusionierte Sehnen des Ansatz des M. quadriceps femoris und des M. tensor fasciae latae, sie verstärken die Vorderfläche des Gelenks
3. Ligamentum patellae: Fortsetzung der gemeinsamen Sehne des M. quadriceps femoris, erstreckt sich von der Patella bis zur Tuberositas tibiae, verstärkt die Vorderfläche des Gelenks. Die Hinterfläche des Ligaments und die Synovialmembran werden durch ein infrapatellares Fettpolster voneinander getrennt.
4. Ligamentum popliteum obliquum: Breites, flaches Band, zieht von der Fossa intercondylaris femoris bis zum Tibiakopf. Die Sehne des M. semimembranosus verläuft oberflächlich des Ligaments vom Condylus medialis zum Condylus lateralis des Femur. Ligament und Sehne verstärken die Rückseite des Gelenks.
5. Ligamentum popliteum arcuatum: Verläuft vom Condylus lateralis femoris zum Processus styloideus des Fibulaköpfchens, verstärkt den lateralen Anteil des Gelenks.
6. Ligamentum collaterale tibiale (mediale): breites, flaches Band, befindet sich auf der medialen Gelenkseite, zieht vom Condylus medialis femoris zum Condylus medialis tibiae, wird überquert von den Sehnen des M. sartorius, M. gracilis, M. semimembranosus (unterstützen alle den medialen Gelenkanteil). Das Ligament ist fest mit dem Meniscus medialis verwachsen.
7. Ligamentum collaterale fibulare (laterale): starkes, rundes Ligament, befindet sich auf der lateralen Seite des Gelenks, läuft vom Condylus lateralis femoris zum Condylus lateralis tibiae, stützt den lateralen Gelenkanteil, wird bedeckt von der Sehne des M. biceps femoris. Die Sehne des M. popliteus verläuft unter ihm.
8. Disci articulares – Menisci: zwei fibrocartilaginäre Gelenkknorpel, gleichen unregelmäßige Knochenoberfläche der Gelenkflächen aus, dienen durch ih-

re viskoelastischen Eigenschaften als „Stoßdämpfer“ zum Belastungsausgleich und helfen bei der Verteilung der Synovialflüssigkeit. Meniscus medialis: C-Förmiger Faserknorpel, vorderer Anteil verbunden mit der Fossa intercondylaris der Tibia vor dem VKB, hinterer Anteil an der Fossa intercondylaris tibiae zwischen den Ansätzen des HKB und Meniscus lateralis. Meniscus lateralis: Annähernd kreisförmiger Faserknorpel, vorderer Anteil grenzt an die Eminentia intercondylaris, lateraler und posteriorer Anteil werden von HKB begrenzt; endet posterior am hinteren Ende der Eminentia intercondylaris. Meniscus medialis und lateralis sind durch das Ligamentum transversus miteinander verbunden, durch die Ligamenta coronaria werden sie mit den Rändern des Tibiakopfes verbunden.

9. Intracapsuläre Ligamente (Kreuzbänder): befinden sich innerhalb der Kapsel, verbinden Femur und Tibia, überkreuzen sich auf ihrem Weg von der Area intercondylaris (posterior und anterior) zum Femur. Ligamentum cruciatum anterior (vorderes Kreuzband, VKB): zieht von der Area intercondylaris anterior nach posterior und lateral zum hinteren Anteil des medialen Condylus lateralis femoris, verhindert Überstreckungen (Hyperextension) des Kniegelenks, verhindert ein Vorrutschen der Tibia im Vergleich zum Femur, ist in circa 70% der Fälle bei ernsthaften Knieverletzungen betroffen. Ligamentum cruciatum posterior (hinteres Kreuzband, HKB): Verläuft von der Area intercondylaris posterior und dem lateralen Meniscus nach anterior und medial zum anterioren Anteil des lateralen Condylus medialis femoris, schränkt ein Zurückgleiten der Tibia und ein nach vorne Gleiten des Femur bei Knieflexion ein (Wichtig bei Abstiegsbewegungen).
10. Bursae: Die wichtigsten Bursae des Kniegelenks sind Bursa subcutanea praepatellaris, welche sich zwischen Patella und Faszie befindet, Bursa infrapatellaris profunda, die zwischen Tibia und dem Ligamentum patellae liegt und Bursa suprapatellaris, zwischen Femur und tiefer Oberfläche des M. quadriceps femoris gelegen.
11. Synovialis und Synovia: Die Synovialmembran oder Synovialis überzieht die Innenfläche der Gelenkkapsel und die intraartikulären Knochenabschnitte. Sie produziert Synovialflüssigkeit (Gelenkflüssigkeit) und phagozytiert Fremdbestandteile in der Synovia wie Keime oder Knorpelabrieb. Die Gelenkflüssigkeit (Synovia) dient als Gleit- und Schmiermittel und verhindert die Abreibung der Gelenkknorpel und versorgt den Knorpel mit Nährstoffen.

2 Veränderungen und Erkrankungen des Kniegelenks

2.1 Grundlagen

Im Kniegelenk bilden Knochen, Knorpel, Sehnen- und Bandapparat und Synovia eine funktionelle Einheit. Bei der Entstehung einer Arthrose des Kniegelenks spielt vor Allem der Gelenkknorpel eine zentrale Rolle, welcher die artikulierenden Knochenenden innerhalb des Gelenks überzieht.

Als hypozelluläres, avaskuläres, anurales und alymphatisches Gewebe ist der Knorpel relativ stoffwechsellinaktiv und bei Verletzung oder Abnutzung nur zu einer sehr geringen Regeneration fähig. Im Falle einer Verletzung findet im Knorpel keine Defektheilung durch Einwanderung pluripotenter Zellen statt. Die Chondrozyten, welche den zellulären Bestandteil des hyalinen Knorpels bilden sind fest in die Knorpelmatrix eingebettet und können sich nach ihrer Differenzierung während der Embryonalentwicklung zeitlebens nicht mehr teilen. Die Knorpelmatrix wird von den Chondrozyten gebildet und besteht größtenteils aus Kollagenen und Proteoglykanen. Der Stoffwechsel der Chondrozyten vollzieht sich dabei auf dem Wege der Diffusion: Bei Belastung wird Wasser zusammen mit Stoffwechselabfällen aus der Knorpelmatrix in den Synovialsplatt hinausgepresst, bei anschließender Entlastung strömt Wasser aus der Synovia mit Nährstoffen wieder in den Knorpel und zu den Chondrozyten[9].

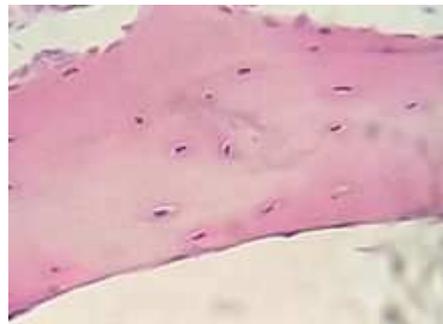


Abbildung 3: Hyaliner Knorpel mit Chondrozyten[7]

2.2 Veränderungen des alternden und kranken Gelenks

Wie in allen anderen Geweben des Körpers vollzieht sich auch im Kniegelenk ein Alterungsprozess. Festzustellen ist eine geringere Produktion der Synovialflüssigkeit, ein Ausdünnen des Gelenkknorpels und eine Verringerung der Elastizität des Bandapparates, wobei die Ausprägung je nach Alter, Beanspruchungsgrad und Heredität stark schwankt. Degenerative Gelenkveränderungen können bereits ab dem 20. Lebensjahr auftreten, wesentlich häufiger sind sie allerdings in älteren Bevölkerungsschichten; mit circa 80 Jahren haben fast alle Menschen degenerative Veränderungen an Knien, Hüftgelenken und der Wirbelsäule[27].

2.3 Arthrose

2.3.1 Allgemeines

Arthrose ist die häufigste Gelenkerkrankung des erwachsenen Menschen [25]. 33% der Erwachsenen zeigen radiologische Zeichen einer Arthrose, der größte Anteil davon entfällt mit 6% auf die Gonarthrose [16]. In der Bevölkerungsgruppe der 70 bis 74-Jährigen liegt der Anteil der an Gonarthrose erkrankten Personen bei 40% [35]. Es haben jedoch nicht alle Patienten mit einer radiologisch diagnostizierten Gonarthrose auch eine entsprechende Symptomatik: nur ca. 15% der Patienten mit einer radiologisch festgestellten Gonarthrose klagen auch tatsächlich über Knieschmerzen [44].

Unter Arthrose versteht man allgemein eine degenerative Erkrankung der Gelenke mit progressivem Verlauf, bei der der Gelenkknorpel der Gewicht tragenden Gelenke verloren geht („Gelenkverschleiß“)[27].

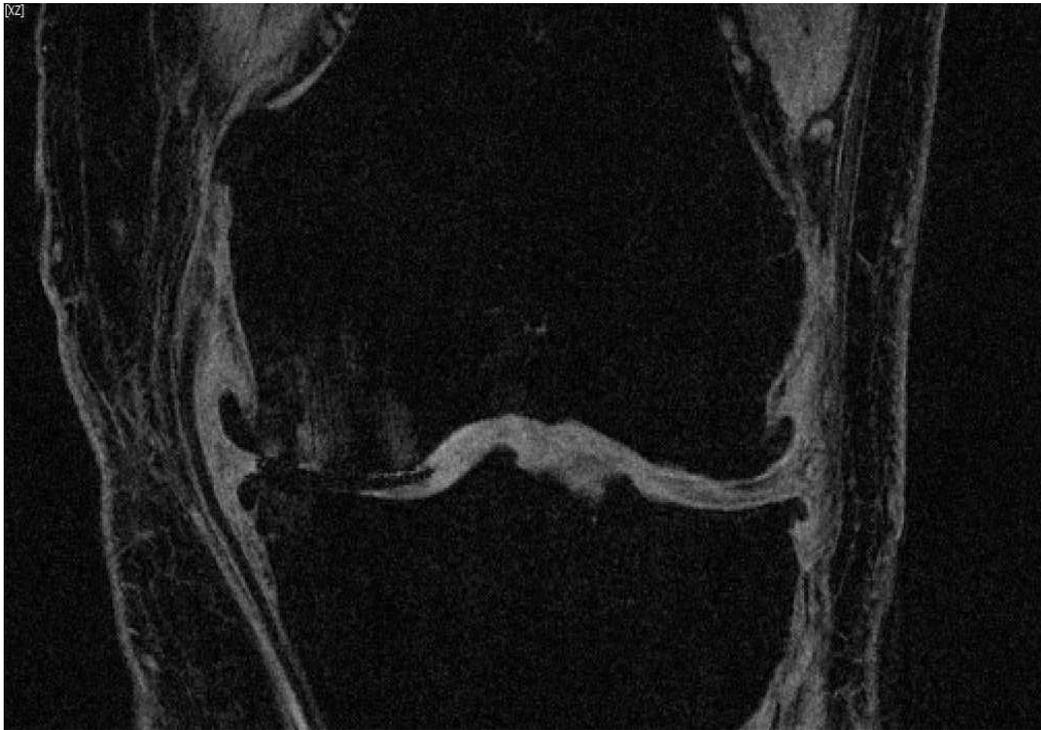


Abbildung 4: MRT-Aufnahme eines arthrotischen Kniegelenks, (screenshot)

2.3.2 Ätiologie und Pathogenese

Ätiologisch unterscheidet man die primäre (idiopathische) und die sekundäre Gonarthrose.

Durch arthroseverursachende Noxen kommt es zu einer schrittweisen Schädigung und Verringerung der hyalinen Knorpelsubstanz. Dabei ist im betroffenen Gewebe das Gleichgewicht zwischen den anabol (gewebsaufbauend) und den katabol (gewebsabbauend) wirkenden Einflussfaktoren zu Gunsten der gewebsabbauenden Faktoren gestört und kann nicht mehr durch den Körper kompensiert werden[36]. Dabei spielen sowohl Metallproteinasen (MMPs) und ihre Antagonisten (TIMPs) als auch nichtkollagene Proteine wie Fibronectin, Wachstumsfaktoren wie IGF-1, BMPs und Entzündungsmediatoren wie $\text{IL-1}\beta$ und $\text{TNF-}\alpha$ eine wichtige Rolle. Im osteoarthrotischen Knorpel und der Synovia konnte eine erhöhte Konzentration von Fibronectinfragmenten und MMP 13 festgestellt werden, die Sensibilität des Knorpels für knorpelprotektive Wachstumsfaktoren scheint mit fortschreitendem Alter abzunehmen[9]. Anstelle des abgebauten Knorpels bil-

det sich nachfolgend neuer Knochen in den subchondralen Zonen (subchondrale Sklerosierung) und am Rand der Gelenke. Sobald es zu einem Knochenkontakt kommt, wird an den Kontaktstellen neuer Knochen als Schutz des Körpers vor Abreibung aufgebaut, worauf sich auf kurz oder lang der Gelenkspalt verringert und eine Bewegungseinschränkung entsteht.

In der Spätphase kommt es zudem noch zu einer sekundären Entzündung der Synovialmembran.

2.3.3 Symptomatik der Gonarthrose

Klinisch kann man unterschiedliche Stadien der Arthrose feststellen. Zum einen gibt es die radiologisch nachweisbare, aber klinisch "stumme" Arthrose, die keine Beschwerden verursacht. Desweiteren gibt es die "aktivierte" Arthrose, welche symptomatisch ist und bei der bereits eine entzündliche Komponente nachweisbar ist. In fortgeschrittenem Stadium spricht man von der "dekompensierten" Arthrose, deren Leitsymptom ein Dauerschmerz ist.

Das typische Beschwerdebild der Gonarthrose umfasst eine sogenannte "Frühtrias" mit Anlaufschmerz, Ermüdungsschmerz und Belastungsschmerz, sowie eine "Spättrias" mit Dauerschmerz, Nachtschmerz und Muskelschmerzen. Begleitet werden die Schmerzen meist von Krepitation, Wetterfühligkeit und Bewegungseinschränkungen. Bei weiterem Fortschreiten der Arthrose kann es zu einer Verdickung der Gelenkkonturen kommen, es findet eine Deformierung des Gelenks statt. Bei aktivierter Arthrose ist das Gelenk geschwollen und überwärmt, Gelenkergüsse sind ebenfalls typisch. Desweiteren kommt es zu Muskelatrophie und daraus folgend auch zu Fehlstellungen und Instabilität des Gelenks[10]. Schlussendlich kann es auch zu einer totalen Versteifung des Kniegelenks kommen[27].

2.3.4 Risikofaktoren

Als Risikofaktoren für die sekundäre Gonarthrose sind fortgeschrittenes Lebensalter, Überbelastung aufgrund von Adipositas (Nachweis eines konkreten Zusammenhangs der Dosis-Wirkung-Beziehung bei adipösen Personen [$BMI > 30$] und der Schwere und Häufigkeit der auftretenden Gonarthrose [40]) Gelenkiritationen, Muskelschwäche, Abrasion durch Beanspruchung bekannt, meist treten jedoch mehrere Gründe gleichzeitig als Ursachenkomplex auf.

Eine genetische Prädisposition ist zwar nachgewiesen (Nachweis von Gelenkerkrankungen bei eineiigen Zwillingen[51]), beschränkt sich jedoch nicht nur

auf ein bestimmtes Gen, sondern es handelt sich vielmehr um ein Zusammenspiel genetischer Veranlagung mit Risikofaktoren[36].

2.3.5 Therapie

Nicht jede Arthrose bedarf einer medikamentösen oder operativen Therapie. Sogenannte “stumme” oder “latente” Arthrosen, wie sie bei der Mehrzahl der Personen mit einer radiologisch manifesten Arthrose bestehen (nur 20-30% der radiologisch festgestellten Arthrosen sind symptomatisch [10]) werden meist als Zufallsbefunde bei Untersuchungen entdeckt; die Patienten sind dabei völlig beschwerdefrei oder haben allenfalls leichte Bewegungseinschränkungen[43]. Die Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie besteht erst in dem Fall, wenn die betroffene Person Schmerzen hat und/oder eine Einschränkung der Lebensqualität besteht.

Bei einer latenten Arthrose kann die Anwendung physikalischer Maßnahmen im Sinne einer Prävention durchaus sinnvoll sein. Zu beachten ist bei der Therapie der Arthrose aber stets, dass es sich bei dieser Erkrankung um eine langfristige, progrediente und zum heutigen Zeitpunkt noch nicht heilbare Erkrankung handelt, die eines ebenso langfristigen und nachhaltig ausgelegten Therapiekonzeptes bedarf[10].

Um eine Arthrose zu behandeln gibt es mehrere Möglichkeiten:

- Allgemeine Maßnahmen
- Physikalische Therapie
- Pharmakotherapie
- Operative Therapie

Ziel der Therapie ist es, den progressiven Verlauf der Erkrankung zu verzögern, Schmerzfreiheit zu gewährleisten, die sekundäre Entzündung zu hemmen oder zu beseitigen und die Funktionalität des Gelenks zu erhalten oder wiederherzustellen.

Allgemeine Maßnahmen: Darunter versteht man alle Maßnahmen, die dazu dienen sollen, eine Verschlimmerung der Erkrankung zu vermeiden. Dabei handelt es sich um Gewichtsreduktion bei adipösen Personen, die Ausübung moderater, gelenkfreundlicher Bewegung wie Schwimmen oder leichter Gymnastik und

Erzeugung eines entsprechenden Mikroklimas am Gelenk, also das Fernhalten von Nässe und Kälte, etwa durch Bandagen[10].

Physikalische Therapie: Basierend auf empirischen Erfahrungswerten und pathophysiologischen Theorien ist das Ziel dieser Therapieform die Erhaltung der Muskel- und Gelenkfunktion. Klinische Studien, die sich mit der Wirkung dieser Therapieform befassen sind allerdings sehr selten. Von Fachleuten wird jedoch aufgrund hervorragender Erfahrungswerte zunehmend eine Gleichstellung der physikalischen Therapiemethoden und der Medikamententherapie postuliert, in manchen Fällen wird gar eine Priorisierung der physikalischen Methoden gefordert. Die Auswahl der verschiedenen physikalischen Methoden ist sehr groß und nicht jede Methode ist für jeden Fall geeignet. Die Auswahl der passenden Therapie muss sehr sorgfältig erwogen werden. Welche Maßnahmen im Einzelfall anzuwenden sind geht aus den Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Verordnung von Heilmitteln (sog. Heilmittelverordnung) hervor.

Unter den Begriff der physikalischen Therapie fallen Maßnahmen wie Krankengymnastisches Training, Wärmetherapie, Ultraschallbehandlung und Balneotherapie. Physiotherapeutische Maßnahmen sind bei stummen Arthrosen im Sinne einer Prävention angezeigt[10].

Pharmakotherapie: Eine manifeste Gonarthrose kann symptomatisch durch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Nicht-Opioidanalgetika, Opioidanalgetika, Glukokortikoide und einer Reihe weiterer Arzneimittel behandelt werden, von denen man sich eine gelenkunterstützende Wirkung erhofft. Bei leichten Beschwerden werden je nach Beschwerdebild als Dauertherapie Antiphlogistika wie nichtsteroidale Antirheumatika (z.B. Ibuprofen, Diclofenac und COX-2-Hemmer) eingesetzt. Bei NSAR - Unverträglichkeiten kann auch das Nicht-Opioidanalgetikum Paracetamol gegeben werden.

Opioidanalgetika sind in der Arthrosetherapie zwar weniger üblich, können jedoch in Einzelfällen erforderlich sein. Bei der Verschreibung kann man sich nach dem WHO-Stufenschema richten (Stufe II und III)[6]. Eine Indikation ist nur dann gegeben, wenn alle anderen therapeutischen Möglichkeiten erschöpft sind, der Patient zum Beispiel inoperabel ist und ein auf keine anderen Medikamente ansprechender Ruheschmerz besteht[10].

Durch Glukokortikoide lässt sich eine Linderung der entzündlichen Komponente erreichen, jedoch kommen sie oral verabreicht als Stoßtherapie oder als

Stufe I	Stufe II	Stufe III
Nicht - Opioid - Analgetika + Unterstützende Maßnahmen + Co-Medikation	Schwache Opioidanalgetika + Nicht - Opioid - Analgetika + Unterstützende Maßnahmen + Co-Medikation	Starke Opioidanalgetika + Nicht - Opioid - Analgetika + Unterstützende Maßnahmen + Co-Medikation

Tabelle 1: Stufenschema der WHO[6]

Langzeittherapeutika selten, allenfalls in schweren Fällen und nach gründlicher Kosten-Nutzen-Abwägung in Betracht. Selbiges gilt für die intraartikuläre Injektion von Kristallkortikoiden (z.B. Dexamethason): bei einer starken entzündlichen Komponente kann selbige erwogen werden und liefert gute Ergebnisse, wobei jedoch auf höchste Sterilität geachtet werden muss, da das Risiko einer Infektion im Gelenk besteht[14].

Weitere in der Behandlung der Arthrose eingesetzte Pharmaka sind die sogenannten SYSADOA (symptomatic slow-acting drug for treatment of osteoarthritis). Dabei handelt es sich um Substanzen wie Glucosamin, Ademetionin, Oxaceprol und Hyaluronsäure. Diesen Medikamenten wird eine NSAR-ähnliche Wirkung zugeschrieben, was noch nicht hinreichend durch ernstzunehmende Studien belegt ist[10].

Forschungsgegenstand sind im Augenblick auch sogenannte DMOAD (disease-modifying osteoarthritis drugs), welche auch als "Chondroprotektiva" bezeichnet werden, Medikamente, die den Verlauf der Arthrose günstig beeinflussen sollen. Es handelt sich hierbei um Stoffe wie Chondroitinsulfat und Hyaluronan, beides Knorpelmatrixbestandteile, sowie Metallproteinase-Inhibitoren wie zum Beispiel Tetracycline sowie auch Zytokine, Zytokinantagonisten und Wachstumsfaktoren[8].

Operative Therapie: Das Spektrum der operativen Eingriffe, die bei einer Arthrose indiziert sein können umfasst Korrekturosteotomien, Gelenklavage oder -débridement und Knorpelverbessernde Operationen bis hin zu gelenkersetzenden Maßnahmen. Die Durchführung erfolgt entweder als Arthroskopischer Eingriff oder als offene OP. Sinn und Zweck diese Eingriffe ist die Beseitigung störender Wucherungen der Synovialis, Entfernung von Detritus aus dem Gelenkspalt, Lösung von Kontrakturen, Beseitigung von Fehlstellungen und Verpflanzung in-

takten Knorpelmaterials in stärker beanspruchte Areale[30].

Bleiben alle konservativen und operativen gelenkwiederherstellenden Maßnahmen ohne Erfolg, ist eine Knieprothese indiziert. Die Gonarthrose stellt die häufigste Indikation für die chirurgische gelenkersetzende Therapie dar[27].

2.3.6 Stadieneinteilung der Gonarthrose

Die Stadieneinteilung der Gonarthrose kann sowohl gemäß klinischer Symptome als auch anhand radiologischer Veränderungen vorgenommen werden. Der WOMAC-Arthroseindex erfasst den klinisch manifesten Schweregrad einer Arthrose mit Hilfe eines Fragebogens für Patienten, in dem die subjektive Einschätzung der Beschwerden durch den Patienten selbst angegeben wird. Kriterien sind hierbei die Stärke des Schmerzes, die Steifigkeit des Gelenks und die Einschränkung durch die Erkrankung im Alltag[15]. Im klinischen Alltag wird der Index kaum in die Behandlung einbezogen, zudem ist er eher wenig etabliert, jedoch liefert er klinisch relevante Daten und kann so zu einer Optimierung der Behandlung beitragen[13].

Die Stadieneinteilung nach Kellgren und Lawrence[33] hingegen erfasst die röntgenologischen Veränderungen des Gelenkspalts und der knöchernen Bestandteile des Gelenks bei Arthrose[33]. Ein Nachteil dieser Einteilung ist zum einen die fehlende Erfassung der Weichgewebe, zum anderen werden die klinischen Symptome außer Acht gelassen.

Für eine Schweregradklassifizierung arthroskopisch festgestellter Knorpelschäden wurden ebenfalls verschiedene Beurteilungskriterien vorgeschlagen[26].

Klinische Relevanz hat aber bisher nur die Einteilung nach Outerbridge[46]. Problematisch ist hierbei allerdings die Tatsache, dass es sich bei der Arthroskopie, wie in Kapitel 3.2 erörtert wird, um ein invasives Verfahren handelt, das durch den Einsatz von MRT und CT heutzutage nur noch in den wenigsten Fällen rein diagnostisch eingesetzt wird.

2.4 Entzündliche Gelenkerkrankungen

Obwohl der Schwerpunkt dieser Arbeit bei der Arthrose liegt werden im Folgenden weitere Erkrankungen des Kniegelenks, beziehungsweise der Gelenke kurz beschrieben. Der Zweck dieses Kapitels ist die Darstellung der unterschiedlichen Ätiologie, Pathogenese und Therapie dieser im Grunde sehr unterschiedlichen,

Grad	Befunde
0	Ohne Befund
1	<ul style="list-style-type: none"> • initiale Arthrose • beginnende Osteophyten an Eminentia
2	<ul style="list-style-type: none"> • mäßige Gelenkspaltverschmälerung • mäßige subchondrale Sklerosierung
3	<ul style="list-style-type: none"> • Gelenkspaltverschmälerung >50% • Entrundung des Femurcondylus • ausgedehnte subchondrale Sklerosierung • ausgeprägte Osteophyten
4	<ul style="list-style-type: none"> • Gelenkdestruktion • Gelenkspalt komplett aufgehoben • Geröllzysten im Tibiakopf und Femurcondylus • Subluxationsstellung

Tabelle 2: Stadieneinteilung nach Kellgren und Lawrence[33]

anhand der Symptomatik aber oft schwer voneinander abgrenzbaren Erkrankungen.

2.4.1 Rheumatoide Arthritis (RA)

Im Gegensatz zur Arthrose ist die RA eine Autoimmunerkrankung, die vorwiegend kleinere Gelenke befällt. Obwohl eine RA des Kniegelenks selten ist, sei sie aber vollständigkeithalber an dieser Stelle auch kurz genannt. Bei dieser häufigen Erkrankung zerstört das Immunsystem den körpereigenen Gelenkknorpel. Symptome der Erkrankung sind massive Gelenkentzündungen mit Schwellung, Schmerzen und Funktionseinschränkung bzw. –verlust. Die RA tritt häufig bilateral an den entsprechenden Gelenken auf (z.B. beide Handgelenke), wobei der Ausprägungsgrad auf beiden Seiten oft unterschiedlich ist. Die Behandlung der Erkrankung erfolgt durch Immunsuppressiva sowie Glucocorticoide und Biologics, eine Heilung ist bisher noch nicht möglich[27].

2.4.2 Gicht-Arthritis

Verursacht wird diese Form der Arthritis durch Natriumuratkristalle, die beim Purinstoffwechsel also bei der Metabolisierung von Nucleinsäuren anfallen. Dem zugrunde liegt eine Störung des Harnsäurestoffwechsels wobei Urat entweder in zu großer Menge gebildet wird oder nicht ausgeschieden werden kann, in exzessiven Mengen im Blut anfällt und mit dem Blut-Natrium reagiert. Das Salz Natriumurat entsteht und lagert sich in den Weichgeweben des Körpers, u.a. auch im Gelenkknorpel ein. Anschließend werden die Kristalle im Gewebe von Leukozyten phagozytiert, welche folglich rupturieren und Radikale, lysosomale Verdauungsenzyme und Entzündungsmediatoren freisetzen, die zu einer Irritation, Entzündung und dem Abbau des Gelenkknorpels führen. Die häufigsten betroffenen Gelenke sind die Fußgelenke und hier vor Allem das Großzehengrundgelenk. Weitere betroffene Strukturen sind der Ohrknorpel und die Nieren. Das Kniegelenk ist zwar selten betroffen, jedoch können in manchen Fällen auch sämtliche Gelenke zerstört werden. Symptome sind Schwellung, Schmerzen und bei mangelnder Behandlung auch eine Verschmelzung der artikulierenden Knochenenden, was eine Versteifung des Gelenks nach sich zieht. Die Therapie ist sowohl symptomatisch (antiinflammatorisch, analgetisch) als auch kausal (Reduzierung der Harnsäure mittels Allopurinol)[27].

2.4.3 Lyme- Borreliose

Bei der Lyme-Borreliose handelt es sich um eine meist durch Zecken übertragene Infektion durch das Bakterium *Borrelia burgdorferi*. Symptome treten nach Tagen bis Wochen auf und sind wie folgt: Erythem (nicht obligatorisch), Gelenksteifheit, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit (Meningismus), Übelkeit, Rückenschmerzen. Als Spätkomplikation tritt eine Arthritis auf, die die größeren Gelenke wie Knie, Hüfte usw. betrifft. Die Therapie umfasst die frühzeitige Gabe hochdosierter Antibiotika[27].

3 Untersuchungsmöglichkeiten des Kniegelenks: Diagnostik und bildgebende Verfahren

In der Diagnostik von Gelenkerkrankungen werden heutzutage nahezu alle bildgebenden Verfahren angewendet. Ziel ist es, eine möglichst gute Abbildung des Objekts bei einer möglichst geringen Strahlenbelastung des Patienten zu gewährleisten. In der modernen Medizin lösen dabei zunehmend die dreidimensionalen Darstellungsverfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT) die zweidimensionale Bildgebung ab, da eine zweidimensionale Darstellung eines dreidimensionalen Objektes eine Projektion darstellt und daher Ursache von Fehlerquellen sein kann.

3.1 Die radiologische Untersuchung - ein zweidimensionales Bildgebungsverfahren

Neben der Fotografie ist das Röntgen heutzutage das älteste und meistgenutzte bildgebende Verfahren in der Medizin. Bei der Diagnostik von Gelenkerkrankungen wird häufig eine radiologische Untersuchung des betroffenen Gelenks durchgeführt. Beim Kniegelenk ist die anterior-posteriore (a.-p.) und die seitliche Abbildung des Knies Standard. Desweiteren gibt es mehrere Spezialverfahren wie Tunnelaufnahme, Defilleeaufnahme der Patella und gehaltene Aufnahme[29]. Wegen der mangelnden Darstellung von Weichgeweben ist das konventionelle Röntgen bei der Diagnostik der Gonarthrose von der MRT unlängst als Goldstandard abgelöst worden[19].



Abbildung 5: Röntgendarstellung des Kniegelenks[7]

Knie-Arthrographie

Als mittlerweile obsolete, vor der Zeit der dreidimensionalen Bildgebungsverfahren aber recht gängige diagnostische Methode speziell für das Knie ist die sogenannte Knie-Arthrographie zu nennen. Hierbei wurde über einen medial oder lateral gelegenen Zugang ein wasserlösliches Röntgenkontrastmittel und zusätzlich ca. 20 cc Raumluft in den Synovialspalt eingebracht. Anschließend wurde das Knie bewegt und die Aufzeichnung gestartet. Das Knie musste leicht zur Seite gedreht werden, wobei ca. 9-18 Aufnahmen der Menisci gemacht wurden. Um den Meniscus sichtbar zu machen wurde das Knie zudem belastet, sodass einerseits eine Schicht Kontrastmittel auf dem Meniscus zu liegen kam und er andererseits von Luft umgeben wurde. Nach der Kontrastmittelinjektion wurde zudem das Knie lateral in liegender und sitzender Stellung des Patienten abgebildet, so erhielt man eine Darstellung des Kreuzbandes[47]. Der Grund weshalb das Verfahren nicht mehr angewendet wird liegt auf der Hand. Zum einen ist die Strahlenbelastung bei mehreren Röntgenaufnahmen immens und heutzutage durch die MRT vermeidbar, zum anderen lässt sich das Infektionsrisiko bei Kontrastmittelinjektion ins Gelenk nicht durch den effektiven Nutzen rechtfertigen.

3.2 Arthroskopie

Bei der Arthroskopie handelt es sich um einen minimalinvasiven chirurgischen Eingriff am Gelenk zum Zweck der Diagnostik oder Therapie von Gelenkerkrankungen. Der Entdecker der Methode ist der schweizer Arzt E. Bircher, der

1921 die ersten arthroskopie-Versuche an der Leiche und später auch an Patienten durchführte. 1931 wurde das Verfahren von M. S. Burman durch Versuche zur Gelenkvisualisierung klinisch anwendbar gemacht und findet seit den 70er Jahren breite Anwendung in der Orthopädie und Unfallchirurgie. Vor Allem bei der Therapie und Diagnose von Verletzungen oder Erkrankungen am Kniegelenk (60% aller arthroskopischen Eingriffe) und Schulter (20%) spielt die Arthroskopie eine wichtige Rolle[18].

Das Vorgehen bei Arthroskopie ist in der Regel wie folgt: Der Patient wird in Rückenlage mit hängendem Unterschenkel operiert, der Oberschenkel wird in einem Beinhalter fixiert. Zur Reduzierung eventueller intraoperativer Blutungen wird am Oberschenkel eine Blutsperremanschette angelegt. Diese wird jedoch nur intraoperativ bei Bedarf gefüllt. Als Portal kann entweder ein zentraler Zugang gewählt werden oder ein anterolateraler und ein anteromedialer Zugang im Wechsel, wobei der zentrale Zugang sich aufgrund der besseren Übersicht bewährt hat. Die Inzision für den zentralen Zugang erfolgt 1 cm oberhalb der ventralen Kante des medialen Tibiaplateaus in der Mitte des Ligamentum patellae. Zusätzlich werden auf gleicher Höhe weiter lateral oder medial Arbeits- und Ablaufportale angelegt. Zur Entfaltung der Gelenkräume wird meist elektrolytfreie Flüssigkeit in den Gelenkspalt gepumpt (das ehemals zur Insufflation verwendete CO₂ hat heute nahezu keine Bedeutung mehr). Anschließend erfolgt der sogenannte "diagnostische Rundgang" nach einem standardisierten Muster wobei alle Gelenkanteile genau beurteilt werden. Zur diagnostischen Arthroskopie gehört auch die Palpation der Knorpeloberflächen, der Menisken und des vorderen Kreuzbandes[11]. Die Indikation für die rein diagnostische Arthroskopie ist dann gegeben, wenn anhand von Anamnese, klinischer Untersuchung und nichtinvasiven Untersuchungsmethoden (Sonographie, Röntgen, MRT) keine Diagnose gestellt werden kann. Durch die Anwendung der dreidimensionalen Bildgebungsverfahren CT und MRT wird die rein diagnostische Arthroskopie immer mehr in den Hintergrund gedrängt, da die Risiken die stets mit einer invasiven Methode einhergehen nicht mit einer eventuell etwas genaueren Darstellung der Gelenkstrukturen gerechtfertigt werden können. Die Arthroskopie findet heute vor allem als minimalinvasive Alternative zu offenen Operationstechniken mit den Vorteilen einer besseren Heilung, geringeren Narbenbildung und niedrigerem Infektionsrisiko Anwendung[18].



Abbildung 6: Therapeutische Arthroskopie[7]

3.3 Dreidimensionale Bildgebungsverfahren

3.3.1 Computertomographie (CT)

Der Computertomographie (CT) liegen die gleichen physikalischen Prozesse zugrunde, wie dem konventionellen Röntgen. Durch unterschiedliche Durchlässigkeiten der Körpergewebe für Röntgenstrahlen werden Areale unterschiedlicher Helligkeit auf dem Detektormedium erzeugt. Bei der CT handelt es sich aber im Gegensatz zur einfachen Röntgenaufnahme nicht um eine Summationsaufnahme mit Projektion der Strukturen übereinander, sondern um eine dreidimensionale Rekonstruktion. Die Röntgendichte einer Struktur im CT wird in Grauwerten wiedergegeben und mit Hilfe der Hounsfield-Skala klassifiziert. Luft hat den Wert -1000, Wasser liegt bei 0, Knochen bei zwischen 400 und über 1000 und Metall bei über 1000 Hounsfield Einheiten (HU). Zur Untersuchung von Gelenkknorpeln eignet sich das CT nur bedingt in Form der CT-Arthrographie, da die Knorpel nur indirekt durch Injektion von Kontrastmitteln dargestellt werden können. Die CT-Arthrographie ist ein invasives Verfahren und findet in der Diagnostik der Arthrose keine Anwendung. Aufgrund der kanzerogenen Wirkung von Röntgenstrahlung ist sowohl beim konventionellen Röntgen als auch beim CT eine Risiko-Nutzen Abwägung erforderlich[20].

3.3.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein dreidimensionales Bildgebungsverfahren, das in der heutigen Medizin zur Untersuchung von Weichgeweben und

pathologischen Veränderungen derselben genutzt wird. Es findet vor Allem Anwendung bei der Tumordiagnostik, bei Erkrankungen des ZNS sowie bei der Diagnostik und Verlaufskontrolle von Gelenkerkrankungen. Ein großer Vorteil der MRT gegenüber der radiologischen Diagnostik ist die Abwesenheit ionisierender Strahlung, desweiteren machen der hohe Weichteilkontrast sowie die multiplanaren Darstellungsmöglichkeiten die MRT bei vielen Fragestellungen unverzichtbar. Entdeckt wurde das Verfahren bereits 1946, damals wurde es für chemische und biologische Analysen verwendet. Paul C. Lauterbur und Sir Peter Mansfield erhielten 2003 den Nobelpreis in Physiologie für die Entwicklung der klinisch anwendbaren Magnetresonanztomographie als dreidimensionales Bildgebungsverfahren[42].

Physikalische Grundlagen Alle Atomkerne, die eine ungerade Anzahl an Kernteilchen, also Protonen und/oder Neutronen besitzen, haben einen Kerndrehimpuls oder Kernspin, der ungleich Null ist. Mit diesem Kernspin ist auch immer ein magnetisches Kernmoment verknüpft, das die Basis der magnetischen Resonanz bildet. Die Atomkerne verhalten sich durch die Rotation der Ladungsverteilung und durch das dabei entstehende magnetische Dipolfeld wie kleinste Magnete. Ist kein äußeres Magnetfeld angelegt, sind die magnetischen Momente ungeordnet, wird jedoch ein äußeres Magnetfeld appliziert, richten sich die magnetischen Momente parallel und antiparallel zum Magnetfeld aus. Im thermischen Gleichgewicht haben diese beiden Zustände unterschiedliche magnetische Energien, der parallele Zustand ist stärker besetzt und hat eine geringere magnetische Energie als der antiparallele. Bei Einstrahlung eines äußeren Magnetfeldes bildet sich eine messbare Magnetisierung in Richtung dieses Feldes. Wenn nun ein elektromagnetisches Wechselfeld mit einer geeigneten Frequenz senkrecht zum äußeren Magnetfeld appliziert wird, dessen Feldenergie gleich der vorherrschenden magnetischen Energie ist, ist die Resonanzbedingung erfüllt. Die Magnetisierung wird durch das Störfeld gedreht und rotiert nun um die Feldrichtung des äußeren Magnetfeldes. Die spezielle Frequenz des Wechselfeldes wird als Resonanzfrequenz oder Larmorfrequenz bezeichnet, die Rotationsbewegung nennt man Präzession. Das Kernspinsystem nimmt durch das einstrahlende Störfeld zusätzliche Energie auf, welche erst wieder abgegeben werden kann, sobald das Störfeld abgeschaltet wird und eine Relaxation des Gewebes mit erneuter Kopplung der Kernmomente an die Umgebung erfolgt, die Kernmomente also ihren Gleichgewichtszustand wieder annehmen. Die Stärke der Kopplung der Kernmomente an die Umgebung wird durch die gewebespezifische T1-Relaxationszeit, auch Spin-

Gitter-Relaxationszeit oder longitudinale Relaxationszeit beschrieben und macht in biologischen Geweben etwa 100 bis 2000 ms aus. Die T2-Relaxationszeit beschreibt das Ausmaß der Kopplung der Kernmomente untereinander und wird auch als Spin-Spin-Relaxationszeit oder transversale Relaxationszeit bezeichnet. Die Werte liegen zwischen 10 und 1000 ms. Die Präzessionsbewegung der Magnetisierung kann mittels Induktion in einer Empfängerspule gemessen werden und bildet die Grundlage der Magnetresonanztomographie[42].

MRT in der Medizin Prinzipiell können alle Atomkerne mit einem von Null verschiedenen Kerndrehimpuls für ein MRT verwendet werden, in der Medizin unterliegen allerdings fast ausschließlich wasserstoffkernreiche Areale genauer Betrachtung, da es sich dabei um Weichgewebe handelt die mit keinem anderen Bildgebungsverfahren in einer vergleichbaren Genauigkeit dargestellt werden können. Die Wasserstoffkerndichte wurde deswegen als Maßstab für das klinisch angewandte MRT gewählt, da Wasserstoff als Proton das mit Abstand häufigste Kernteilchen in biologischen Geweben ist und von allen stabilen Isotopen das größte magnetische Kernmoment hat. Zur Bilderzeugung werden bei der MRT ein Hauptmagnetfeld und zur Ortskodierung senkrecht dazu schwächere Zusatzfelder geschaltet. Das Hauptmagnetfeld ist aufgrund seiner Stärke permanent vorhanden und wird während der Aufnahme nicht abgeschaltet. Für die exakte Bestimmung des Entstehungsortes der Resonanz werden die wesentlich schwächeren ortsabhängigen Gradientenfelder parallel zu den drei Richtungen des Raums appliziert, welche während der Aufnahme wechselweise in schneller Reihenfolge ein- und ausgeschaltet werden. Die Stärke des Hauptmagnetfeldes bedingt dabei eine insgesamt höhere Bildschärfe; eine größere Stärke der Gradientenfelder und eine höhere Schaltgeschwindigkeit ermöglichen eine schnellere Untersuchung und eine höhere Ortsauflösung. Die Signalintensität des Echos, die durch die Protonendichte im untersuchten Material und die Relaxationszeiten T1 und T2 beeinflusst wird, bestimmt die Helligkeit des zugehörigen Raumelements bzw. des zugehörigen Bildpunktes[42, 32].



Abbildung 7: CT eines Knies[7]

Die Rolle der MRT bei der Diagnose und Therapie der Arthrose

Eine der wichtigsten Anwendungen der MRT heutzutage ist die Diagnose und Verlaufskontrolle von Gelenkerkrankungen[20]. Die weichgewebigen Binnenstrukturen der Gelenke können mit Hilfe der herkömmlichen Diagnostik wie Röntgen nicht dargestellt werden. Eine direkte Aussage kann anhand eines Röntgenbildes nur über Veränderungen der knöchernen Strukturen und die Verschmälerung des Gelenkspalts getroffen werden. Der Knorpel, welcher bei Entstehung und Verlauf der Arthrose hauptsächlich betroffen ist, ist bei der Röntgendiagnostik nicht, oder nur indirekt darstellbar (s. Abschnitt 3.1). Durch den hohen Weichteilkontrast des MRT und angesichts der Möglichkeit Schichtbilder und dreidimensionale Abbildungen zu gewinnen kann eine frühere und genauere Diagnose erfolgen. Unterschiedliche Gewebe werden bei verschiedenen gewichteten MRT-Aufnahmen unterschiedlich dargestellt. Kompakter Knochen, Faserknorpel, Bänder und Sehnen werden bei nahezu allen Gewichtungen überlagerungsfrei dargestellt. Weiche Gewebe wie Neuronale Strukturen, Parenchym, Muskulatur und hyaliner Knorpel haben eine niedrige bis intermediäre Signalintensität (SI). Gängige Basisprogramme für die Darstellungen des Knies sind wie folgt: T1w - SE - Sequenz (sagittal und koronal), sagittale STIR oder PDw -FS- TSE - Sequenz. Zur Dar-

stellung des hyalinen Knorpels im speziellen eignet sich die Hochfeld-MRT. Sie stellt eine nicht invasive, valide und präzise Alternative zur rein diagnostischen Arthroskopie dar. Somit ist auch eine genaue Beurteilung der Qualität und Quantität des Knorpels zum Zweck der Diagnostik der Arthrose mit Staging, Verlaufs- und Therapiekontrolle möglich. Trotz der Entwicklung von Hochleistungsspulen, hoch auflösender Scanner und leistungsstarker Rechner ist die MRT des Knorpels eine Herausforderung. Der hyaline Knorpel ist dünn und verlangt somit nach einer besonders guten anatomischen Auflösung, außerdem hat er eine komplexe, stark zonal anisotrope Struktur, wodurch eine kurze, zum Knochen hin abfallende T2 Relaxationszeit bedingt wird, was ein Bildrauschen verursacht. In T1 - w - 3D fettsupprimierten Sequenzen ist das Kontrast-Rausch-Verhältnis verbessert, GRE - (Flash oder SPGR) Sequenzen erlauben homogene SI - reiche Aufnahmen[42].

4 Segmentierung in der medizinischen Bildverarbeitung

4.1 Begriffsklärung

Ausgangspunkt für die digitale Bildverarbeitung zu der auch der Vorgang der Segmentierung gehört sind digitale Bilder. Dabei handelt es sich um Rasterbilder, die aus regelmäßig angeordneten Bildelementen (picture elements = Pixel) bestehen[53]. Unter Segmentierung versteht man einen Teilvorgang des maschinellen Sehens, bei dem die Pixel eines Bildes aufgrund ihrer Zugehörigkeit zu einander zusammengefasst werden. Dabei werden die Pixel entsprechend ihrer inhaltlichen Homogenität zu Segmenten zusammengefasst, beziehungsweise entsprechend ihrer Dishomogenität voneinander abgesondert. Im Zuge der Segmentierung entstehen innerhalb des Eingangsbildes Objekte, es findet eine Strukturierung und somit auch eine mehr oder minder starke Vereinfachung des Bildes statt. Ein Pixel bekommt den Wert 1, wenn es als zu einem Objekt zugehörig erkannt wird; wenn es außerhalb des Objekts liegt, ist der Wert 0. Das Ergebnis ist ein sogenanntes Binärbild[34]. Was für zweidimensionale Bilder gilt, ist prinzipiell auch auf dreidimensionale Aufnahmen anwendbar. Die Bildelemente der resultierenden Volumendatensätze werden dabei als "volume elements" oder Voxel bezeichnet.

4.2 Verfahren

Ganz grundlegend kann man je nach Grad der Rechnerunterstützung beim Prozess der Segmentierung manuelle von semiautomatischen und automatischen Methoden abgrenzen. Während bei der manuellen Segmentierung eine fachkundige Person die Zuordnung der einzelnen Bildpunkte zum gewünschten Objekt oder zum Hintergrund von Hand vornimmt, erfolgt bei den automatischen Segmentierungsmethoden die Zuordnung der Bildpunkte anhand bestimmter vorgegebener Kriterien und Algorithmen mit Hilfe eines Computerprogramms. Unterschieden werden dabei die relativ einfachen pixel- und kantenbasierten Verfahren und die komplizierteren regionen-, textur- und modellbasierten Verfahren, wobei die Grenzen zwischen den einzelnen Methoden fließend sind[28].

4.2.1 Pixelorientierte Verfahren

Das punkt- oder pixelorientierte Verfahren ist der einfachste Lösungsansatz. Punkte werden analog ihrer Intensität zu Segmenten zusammengefasst. Als Ergebnis erhält man üblicherweise vollständige und überdeckungsfreie, aber keine zusammenhängenden Segmentierungen[34]. Ein Beispiel ist das Schwellwertverfahren. Ein bestimmtes eindimensionales Merkmal des Pixels, zum Beispiel der Grauwert, wird mit einem bestimmten Schwellwert verglichen und dabei das Pixel jeweils dem Objekt oder dem Hintergrund zugeordnet, je nachdem ob der Wert über oder unter diesem Schwellwert liegt. Der Vorteil der pixelorientierten Verfahren ist die schnelle und einfache Anwendung und eine gute Qualität des Binärbildes bei gleichmäßig beleuchteten, einfachen Bildern. Ein Nachteil ist die Fehleranfälligkeit des Verfahrens bei Helligkeitsänderungen, da das Verfahren stark von einem Parameter, dem Schwellwert abhängt[28]. Zur Bestimmung eines geeigneten Schwellwerts wird ein Histogramm des zu segmentierenden Bildes erstellt. Dabei handelt es sich um eine graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung von Grau- oder Farbwerten innerhalb eines Bildes[34].

4.2.2 Kantenorientierte Verfahren

Durch die Anwendung kantenorientierter Verfahren erhält man eine zusammenhängende Segmentierung, wobei die Segmente durch Kantenzüge und Konturen voneinander getrennt werden[28]. Hierbei werden die Pixel nicht mehr nur gemäß ihrer Intensität zusammengefasst oder getrennt, sondern vielmehr der Intensitätsunterschied zwischen zwei benachbarten Pixeln untersucht. An Stellen mit besonders großem Intensitätskontrast vermutet man den Verlauf einer Kante. Das Bild muss somit auf lokale Kontrastmaxima untersucht und diese Maxima verfolgt werden um die Kante eines Objekts zu erhalten. Das Ergebnis sind bis hierhin nur Punkte, die zu einer Kontur gehören. Um hieraus dann eine zusammenhängende Segmentierung zu gewinnen ist die Anwendung von Kantenverfolgungsalgorithmen nötig[34].

4.2.3 Regionenorientierte Verfahren

Bei den regionenorientierten Verfahren, die auch flächenorientierte Verfahren genannt werden, werden Pixelmengen als zusammenhängende Objekte betrachtet. Während bei den kantenbasierten Verfahren nach Intensitätsgradienten gesucht wird, erfolgt bei den regionenbasierten Verfahren genau wie bei den pixelorientierten eine Zuordnung analog eines Schwellwerts (region growing, split and

merge). Beim sogenannten “region growing” wird die Zuordnung eines Pixels zu einem Segment nach Vergleich der Intensität desselben mit einem zuvor gesetzten Saatpixel vorgenommen, somit “wächst” ein Segment gemäß einer durch einen Schwellwert vorgegebenen Intensität. Beim “split and merge”- Verfahren werden Regionen (eine Region kann auch aus nur einem einzigen Pixel bestehen) analog eines Homogenitätskriteriums unter Anwendung eines Schwellwerts zusammengefasst (merge) oder getrennt (split) [34, 28].

4.2.4 Modellbasierte Verfahren

Bei den modellbasierten Verfahren ist ein a-priori-Wissen über das Bild vonnöten, es wird zum Beispiel gezielt nach bestimmten Formen gesucht. Dabei wird eine bekannte Form mit den Bildinformationen verglichen. Der Vorteil ist eine bessere Qualität der resultierenden Segmentierung bei qualitativ eher schlechten Ausgangsbildern, bei denen die klassischen Methoden zu einem unbefriedigenden Ergebnis führen. Nachteilig sind die eingeschränkten Anwendungsmöglichkeiten, da die Anwendung eines bestimmten Formmodells nur auf Bilder mit bestimmten Voraussetzungen sinnvoll ist (die Form muss tatsächlich im Bild wiederzufinden sein)[34].

4.3 Grundlagen der automatischen Segmentierungsmethoden

Im Gegensatz zur manuellen Methode, bei der ein Experte die Segmentierung unter Zuhilfenahme eines Rechners vornimmt und basierend auf seinem Wissen, seiner Erfahrung und gemäß seiner visuellen und manuellen Fähigkeiten das Bild in Objekt(e) und Hintergrund aufteilt, wird bei den automatischen Methoden die Segmentierung vollständig durch den Rechner bewerkstelligt. Beide Methoden liefern unterschiedliche Ergebnisse, da sie aufgrund ihrer spezifischen Vor- und Nachteile auf unterschiedliche Arten fehlerbehaftet sind. Die manuelle Segmentierung ist äußerst zeitaufwendig für die ausführenden Personen, darüberhinaus kann aufgrund der intra-individuellen (Unterschiede zwischen Segmentierungen ein und derselben Person) und inter-individuellen (Unterschiede zwischen den Segmentierungen unterschiedlicher Personen) Variabilität der Segmentierungen kein einheitliches Ergebnis erzielt werden[50]. Um diese Probleme zu umgehen wurde nach Möglichkeiten der automatisierten Segmentierung gesucht. Die Fehlerquellen bei den einfacheren automatischen Methoden wie Schwellwertverfahren und bei modellbasierten Methoden, die mit rigiden Modellen arbeiten liegen meist darin begründet, dass in medizinischen Bildern die Form der gesuchten

Struktur oft stark variiert, zudem Aufnahmen mit unterschiedlichen Bildeigenschaften wie Voxelgröße und Auflösung zu Verfügung stehen und außerdem die Bildqualität (schlechter Kontrast, Bildrauschen) zuweilen schlecht ist [31]. Die gesuchte Form ist für das menschliche Auge zwar ebenfalls oft schwer erkennbar und kann nicht mit Sicherheit vom Hintergrund distinguiert werden, jedoch helfen dem Experten Erfahrungswerte und anatomisches Wissen über Form und ungefähre Lokalisation der gesuchten Struktur eine anatomisch korrekte Segmentierung durchzuführen. Durch die Generierung von anatomischen Formmodellen basierend auf dem Prinzip der “Active Shape Models”[22] kann ebendieses Prinzip auch bei der automatischen Segmentierung genutzt werden. Die gewünschte Flexibilität erhält man durch die Anwendung der “Active Contours”[41]. Mit Hilfe dieses Gitternetzmodells lassen sich ausgehend von der Information über die topographische Lage der gesuchten Struktur Segmentierungen anhand eines physikalischen Energiemodells durchführen.

Point Distribution Model (PDM) Als Modell welches das a-priori-Wissen für seine Active Shape Models lieferte, stellte Cootes[21] das Point Distribution Model (PDM) vor. Beim PDM handelt es sich um ein statistisches Formmodell. Den Ausgangspunkt bildet eine repräsentative Anzahl von Segmentierungen des gewünschten Objekts. Aus den gewonnenen Binärbildern werden Volumendatensätze zusammengefügt, die anschließend in Meshes überführt werden. Meshes sind Gitternetzmodelle bestehend aus Dreiecken, deren Eckpunkte als Vertices bezeichnet werden. In einem nächsten Schritt wird die Anzahl der Dreiecke im Mesh reduziert und die Vertices so positioniert, dass sie in den verschiedenen Modellen korrespondieren, sich also in verschiedenen Segmentierungen des gleichen Objekts an der anatomisch gleichen Stelle befinden. Anschließend wird eine bestimmte Anzahl an Landmarken festgelegt, die die Anatomie des Objekts charakterisieren. Als Landmarken werden Vertices ausgewählt, die sich an besonders markanten Stellen des Objekts befinden. Da es sich speziell in medizinischen Fragestellungen häufig um komplexe Strukturen handelt, bei denen selten eine genügende Anzahl geeigneter Landmarken gefunden werden kann und außerdem in den meisten Fällen eine gewisse Formvariabilität vorliegt, unterliegen auch die Landmarken einer topologischen Varianz.

Das PDM fasst die im Trainingsdatensatz vorhandenen Formen somit zu einer mittleren Form x und einer Matrix P zusammen, welche die Variabilität der einzelnen Landmarken repräsentiert[31]. Anschließend kann das PDM als Referenzmodell für die automatische Segmentierung benutzt werden. Es liefert das

notwendige a-priori-Wissen für modellbasierte Methoden sowie eine Beschränkung auf anatomisch plausible Formen bei der Anwendung von “Snakes”. Den Ausgangspunkt für das PDM welches für die vorliegende Arbeit generiert wurde bildeten 17 klinische MRT-Datensätze aus der Asklepios-Klinik Lindenlohe, welche von mir im Rahmen meiner praktischen Tätigkeit am IBMI im Helmholtz Zentrum München manuell segmentiert wurden.

Teil IV

Material und Methoden

5 Bilddaten

Für die Erstellung der Formmodelle sowie für die spätere Evaluation wurden 17 T1- gewichtete 3D FLASH Water - Excitation MR - Aufnahmen von rechten Kniegelenken in koronaler Schichtung benutzt. Die klinischen MRTs wurden von der Asklepios Klinik Lindenlohe zu Verfügung gestellt, sie wurden mit einem Siemens Gerät mit 1,5 Tesla Feldstärke aufgenommen. Die Voxelgröße betrug 0,3125 mm x 0,3125 mm x 1,5mm, die Auflösung 512 x 512 x 96 Bildpunkte.

6 Methodik

6.1 Erstellung der Formmodelle

6.1.1 Manuelle Segmentierung der Bilddatensätze und Implementierung der Algorithmen

Wie bereits zuvor erwähnt, bestand meine praktische Tätigkeit im IBMI des Helmholtz Zentrum München darin, die Segmentierung der Knieknorpel manuell vorzunehmen und die Formmodelle sowohl für das PDM als auch für die Evaluation zu erstellen. Die manuelle Segmentierung habe ich mit Hilfe des Programmes "Amira" vorgenommen. Es handelt sich hierbei um eine kommerzielle, lizenzpflichtige Software der Firma Visage Imaging zur Vorverarbeitung, Segmentierung und Visualisierung biologischer und medizinischer Bilddaten. "Amira" ist für die Systeme Windows, Linux und Mac erhältlich[1].

Insgesamt wurden 17 MRTs von mir manuell segmentiert. Fünf der Segmentierungen dienten zur Erstellung der Formmodelle, zwölf wurden für die Evaluation herangezogen. In jeder MRT-Aufnahme wurden das distale artikulierende Femurknochenende, der Femurknorpel sowie der laterale und mediale Tibiaknorpel segmentiert.

Um die Inter-Observer-Variabilität zu untersuchen, wurden 12 der MRT Aufnahmen sowohl von mir als auch von einem weiteren User jeweils doppelt segmentiert.

Die im Folgenden beschriebene Methode wurde in der Programmiersprache C++ implementiert, wobei für Bildverarbeitung, Visualisierung und Erstellung der Benutzerschnittstelle drei C++- Klassenbibliotheken verwendet wurden: Qt[4], ITK[3], VTK[5]. Es handelt sich hierbei um quelloffene, freie, plattformübergreifende Softwarebibliotheken[31].

Die MRT-Bilddatensätze lagen im HDM sowie im DICOM-Format vor.

Für die Segmentierung der Knorpel innerhalb der MRT-Datensätze existiert eigens eine Applikation, mit deren Hilfe die Segmentierung, das Training des Modells sowie weitere Funktionen durchgeführt werden konnten.

Die Benutzeroberfläche der Applikation hält vier verschiedene Fenster zur Visualisierung der bearbeiteten Daten bereit: Zum einen können drei Fenster mit den zweidimensionalen Darstellungen der einzelnen Schnittbilder in den drei Projektionsrichtungen gewählt werden, in welchen auch die Segmentierung durchgeführt wurde, zum anderen lässt sich das Objekt in einem weiteren Fenster als dreidimensionales Modell darstellen.

Mit Hilfe der o.g. Anwendung waren folgende Funktionen möglich[31]:

- Laden und Speichern der Rohdaten, Segmentierungen und Modellen
- Segmentieren des MRT
- Konvertieren von Meshes in Binärbilder und umgekehrt
- Meshes glätten, dezimieren, Verbinden mehrerer Meshes, Auftrennen eines Meshes in mehrere zusammenhängende Meshes
- Volumenberechnung von Meshes
- Berechnung des Dice-Koeffizienten zwischen zwei Bildern
- Erstellung eines Modells aus einer Anzahl von Meshes
- Pseudolandmarken generieren

6.2 Meshgenerierung

Nach der manuellen Segmentierung fand eine sogenannte Meshgenerierung statt. Aus dem Bildvolumen der Binärbilder wurde dabei eine aus Vertices und Kanten bestehende Oberfläche modelliert. Verwendet wurde das "Marching Cubes"-Verfahren, das 1987 von William E. Lorensen und Harvey E. Cline vorgestellt wurde[55].

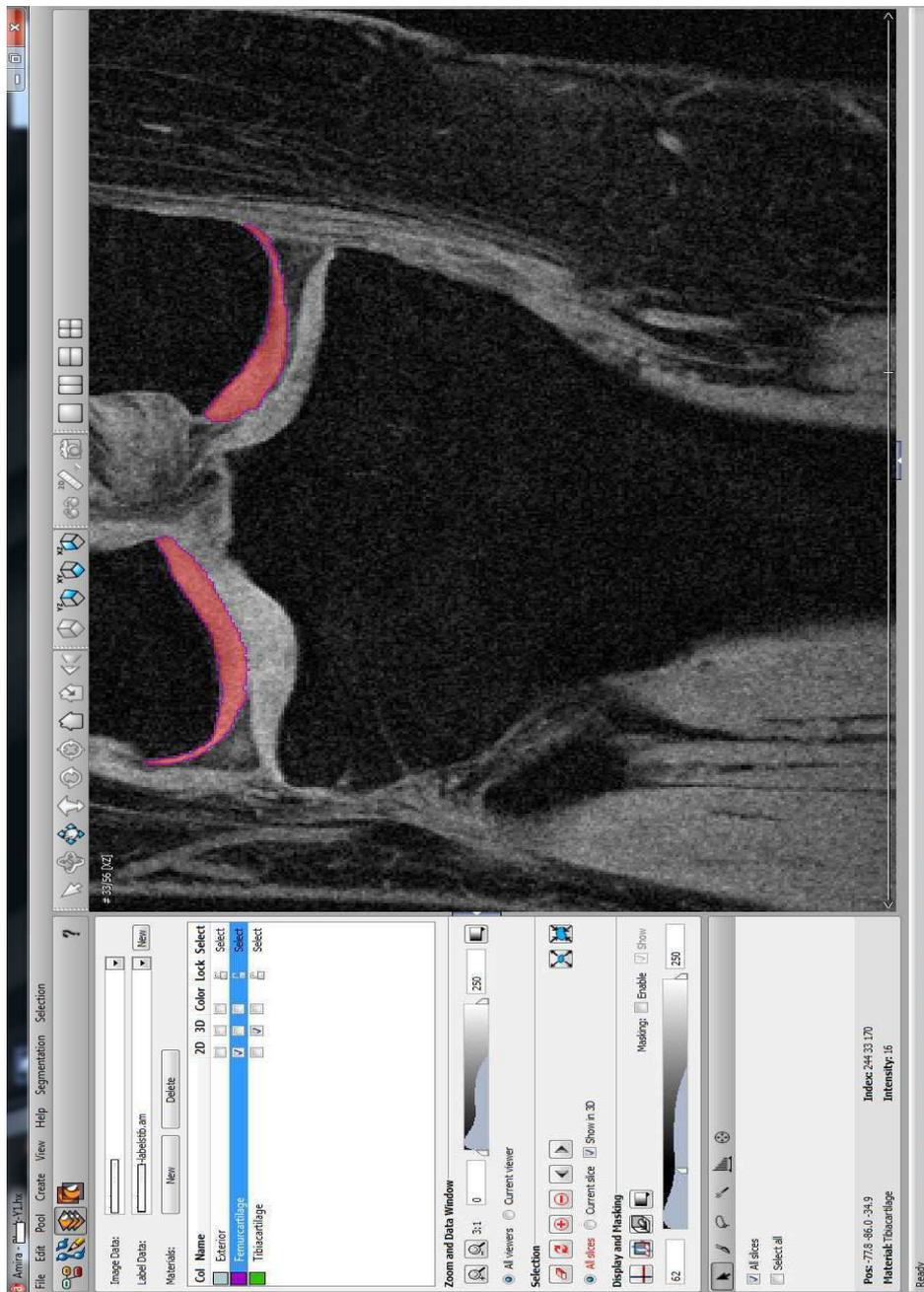


Abbildung 8: Benutzeroberfläche von Amira[1] während der Bearbeitung des Femurknorpels (rot markiert) in koronaler Schichtung (screenshot)

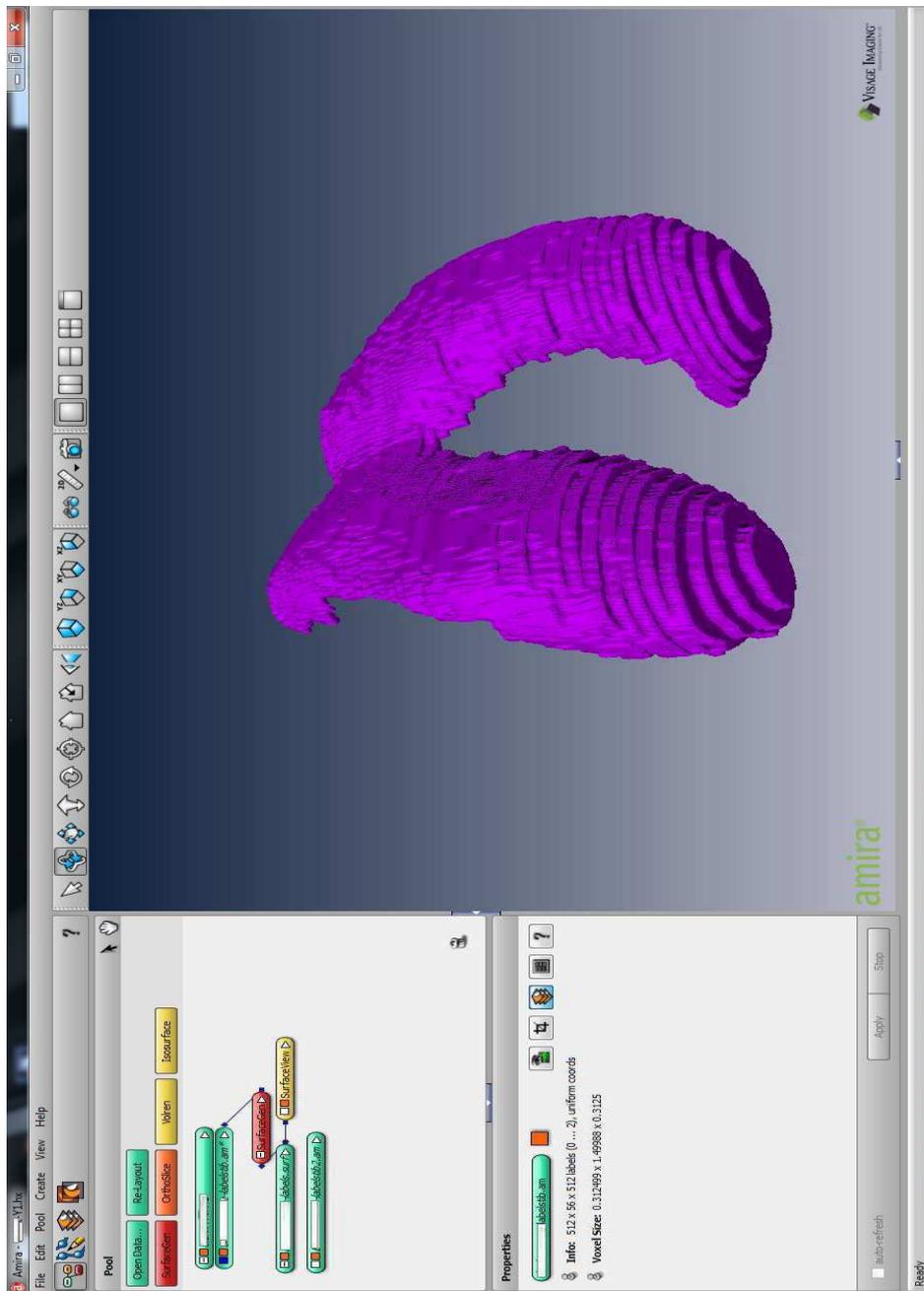


Abbildung 9: Benutzeroberfläche von Amira[1] mit 3-D-Ansicht der Segmentati-
on des Femurknorpels (screenshot)

Marching Cubes[55] Mit diesem Algorithmus werden die aus der Segmentierung hervorgehenden Binärbilder in ein sogenanntes Mesh, ein Gitternetzmodell, umgewandelt. Dazu wird das Modell in kleine Würfel (cubes) zerlegt, die auf bestimmte Weise von der Oberfläche geschnitten werden. Man bestimmt nun Würfel für Würfel die Schnittfläche, es findet sozusagen ein “Marschieren” von einem Würfel zum Nächsten statt. Theoretisch gibt es $2^8 = 256$ Möglichkeiten, wie die 8 Vertices eines Würfels zwei Zustände - innen (Wert 0) und außen (Wert 1) - annehmen können wenn ein Würfel durch eine beliebige Oberfläche geteilt wird, jedoch bleiben nach Ausnutzung der Rotationssymmetrie und Spiegelung nur noch 15 mögliche Varianten. Eine Oberfläche kann also nun über die Schnittvariationen der Kanten in jedem Würfel definiert werden[52, 55]. Dabei wird der Schnittpunkt der Oberfläche mit der Kante linear interpoliert und es entstehen pro Voxel ein bis fünf Dreiecke, welche hochaufgelöste Meshes darstellen[31]. Die so gewonnenen Meshes konnten in dieser Form aufgrund der hohen Anzahl der Vertices und der dadurch benötigten enormen Rechenzeit nicht für die Erstellung der PDMs genutzt werden. Desweiteren waren die Vertices so nicht als Landmarken geeignet, da weder bei den einzelnen Meshes eine topologische Korrespondenz der Vertices vorlag, noch eine anatomische Korrespondenz gewährleistet war. Um die Meshes zu vereinfachen und somit Rechenzeit und benötigte Speicherkapazität zu minimieren wurde eine Meshreduktion durchgeführt. Zur Angleichung der Vertices und Herstellung einer anatomischen Korrespondenz wurde eine Registrierung vorgenommen.

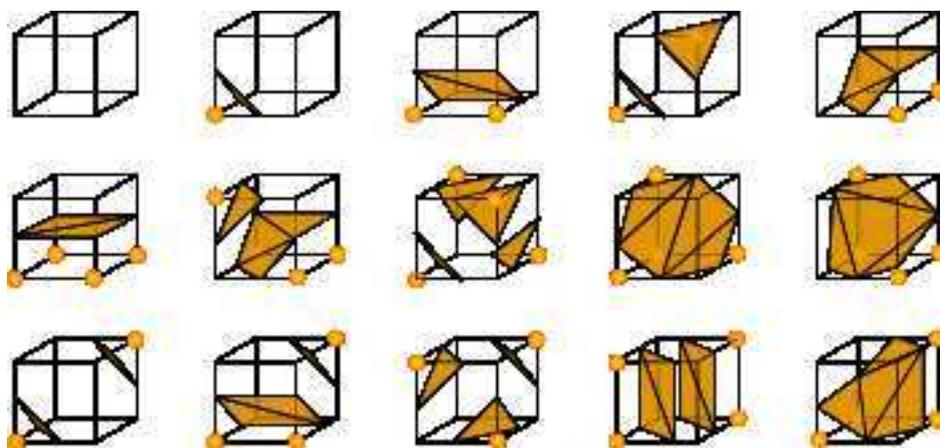


Abbildung 10: Die 15 unterschiedlichen Variationen[55]

6.3 Meshreduktion, Registrierung und Landmarkengenerierung - Grundlagen

6.3.1 Meshreduktion

Zur Meshreduktion wurden zwei unterschiedliche Verfahren verwendet:

- 1) Das von Michael Garland und Paul Heckbert vorgestellte Verfahren zur Vereinfachung von Oberflächen mit Hilfe einer quadratischen Fehlermetrik[39]
- 2) Ein Verfahren zur Meshreduktion durch Vertexdezimierung von Schroeder, Zarge und Lorenzen[57].

Vereinfachung von Oberflächen Zur Vereinfachung der Oberfläche eines detaillierten Modells schlagen Garland und Heckbert einen Algorithmus zur Kontraktion von Vertexpaaren mit Minimierung des Rechenaufwands auf Kosten des Detailreichtums vor. Dabei werden Vertexverbindungen zwischen zwei Vertices aufgelöst und die beiden Vertices zusammengelegt, die Vertexverbindung kollabiert also und aus zwei Vertices wird ein einziger, wodurch eine Vereinfachung des Gitternetzmodells stattfindet. Die Auflösung der Kanten geschieht dabei nicht beliebig, die Kanten erhalten einen Wert, der ein Maß für den durch die Auflösung dieser Kante entstehenden Fehler der Oberfläche darstellt, die Quadratische Fehlermetrik Q . Es wird also für alle Vertices die Fehlermatrix Q berechnet, alle Kanten nach ihrer Wertigkeit sortiert und die Kanten mit der niedrigsten Wertigkeit, also mit der niedrigsten Formeinbuße für das Modell, kollabiert. Anschließend wird für alle verbleibenden Vertices die Matrix Q neu berechnet, die Kanten neu sortiert und der Prozess so lange fortgesetzt, bis die gewünschte Vereinfachung erreicht ist. Der Nachteil dieses Algorithmus ist allerdings, dass mit zunehmender Vereinfachung die ursprüngliche Topologie des Objekts nicht erhalten werden kann[39]. Deswegen wurde zur weiteren Reduktion des Mesh eine Vertexdezimierung verwendet.

Meshreduktion durch Vertexdezimierung Bei diesem Verfahren wird unter weitestgehender Erhaltung der ursprünglichen Topologie und möglichst genauer Annäherung an die ursprüngliche Geometrie des Mesh durch Entfernung bestimmter Vertices die Anzahl der Dreiecke reduziert, wobei die Position der verbleibenden Vertices nicht verändert wird. Damit ein Vertex entfernt werden kann muss er bestimmte Kriterien erfüllen, die aus der topologischen Einbindung des Vertex in das Mesh resultieren. Gemäß dieser Vertextopologie und -geometrie kann man die Vertices folgendermaßen klassifizieren (siehe Tabelle 3). Falls eines

der Entfernungskriterien also auf einen Vertex zutrifft, wird dieser entfernt und es entsteht ein Loch. Das Loch wird anschließend durch Triangulation geschlossen. Dazu wird das Loch entlang einer Linie zwischen zwei nicht benachbarten Vertices in Zwei Hälften aufgeteilt. Jedes der zwei Segmente wird dann erneut geteilt bis das Segment von drei Vertices gebildet wird, die ein neues Dreieck formen[57].

Vertex-Klasse	Topologie	Entfernung möglich	Bedingung
Simple	Der Vertex befindet sich in einem geschlossenen Ring von Dreiecken, wobei jede Kante jeweils zwei Dreiecken gemeinsam ist.	ja	Falls innerhalb eines bestimmten Toleranzabstandes zu der von den verbundenen Dreiecken gebildeten Durchschnittsebene gelegen.
Komplex	Der Vertex ist Teil eines Dreiecks, das nicht zum umgebenden Ring gehört, oder ist mit einer oder mehreren Kanten verbunden, die nicht Teil von genau zwei Dreiecken sind.	nein	
Boundary	Der Vertex befindet sich auf dem Rand eines Mesh.	ja	Falls innerhalb eines bestimmten Toleranzabstandes auf der Geraden zwischen zwei anderen Boundary-Vertices gelegen.
Corner	Simple Vertex, der mit entweder genau einer oder mit genau drei Feature Edges* verbunden ist.	nein	
Interior Edge	Simple Vertex, der mit genau zwei Feature Edges* verbunden ist.	ja	Falls innerhalb eines bestimmten Toleranzabstandes zu der von den zwei angrenzenden auf den Feature Edges liegenden Vertices gebildeten Geraden gelegen.

* Feature Edges: Mit dem Vertex verbundene Kanten, die zu Dreiecken gehören, die einen Winkel besitzen, der größer ist als ein bestimmter Feature Angle.

Tabelle 3: Klassifizierung der Vertices[57, 31]

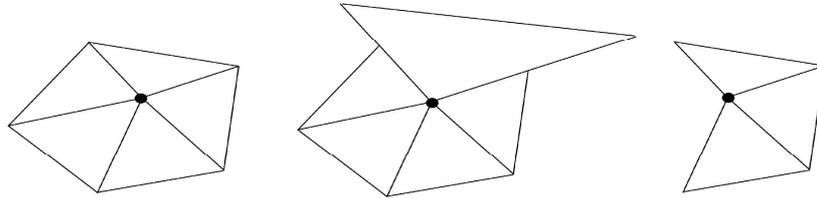


Abbildung 11: Vertexklassen[57]

6.3.2 Registrierung

Um die gewonnenen Modelle miteinander oder mit einem Referenzmodell vergleichen zu können, ist es notwendig eine Registrierung vorzunehmen. Registrierung in der digitalen Bildverarbeitung bedeutet, dass korrespondierende Punkte oder Punktmengen zweier verschiedener Bilder, oder in diesem Fall Modelle, einander zugeordnet werden. In einem weiteren Schritt können die Modelle mit Hilfe einer geeigneten Transformation ineinander übergeführt werden. Somit ist ein Vergleich der beiden Modelle möglich. Zur Registrierung einer Punktmenge auf eine andere Punktmenge wurde der Iterative-Closest-Point-Algorithmus (ICP) verwendet. Es handelt sich hierbei um einen Algorithmus, der die Abweichung zwischen korrespondierenden Punkten schrittweise minimiert und zwar so lange, bis ein lokales Abweichungsminimum erreicht ist. Dabei werden in den beiden verglichenen Punktmengen die Punkte gesucht, die sich von ihrer Topologie am ähnlichsten sind. Für die Punktpaare wird dann eine Transformation berechnet, bei der die Punktpaare so aufeinander registriert werden, dass die Summe der Quadrate der Abstände der korrespondierenden Punkte minimal wird. Der Vorgang wird so lange iteriert, bis die Summe des Quadrats der Abstände unter einen vorgegebenen Schwellwert fällt und damit ein lokales Minimum der Fehlerfunktion erreicht ist[48, 31].

6.3.3 Landmarkengenerierung

Eine Form kann anhand besonderer objekttypischer Formmerkmale, sogenannter Landmarken erkannt und charakterisiert werden. Gute Landmarken sind zum Beispiel Ecken oder T-Kreuzungen an Objektgrenzen oder Orte mit einer besonders

starken Krümmung. Jedoch sind gibt es gerade bei komplexen Objekten selten eine genügende Anzahl solcher charakteristischer Markierungspunkte um die Form des Objekts hinreichend genau wiederzugeben. Aus diesem Grund werden zwischen den Landmarken Zwischenpunkte eingefügt, die im gleichen Abstand zu den Landmarken und zueinander die Verbindungslinien zwischen den Landmarken markieren und somit den Umriss des Objekts genauer definieren[22]. Angewandt auf den Knieknorpel stellt sich die sehr geringe Anzahl prominenter Formmerkmale tatsächlich als Problem dar. Es muss eine sehr hohe Anzahl von Landmarken festgelegt werden, um die Form annähernd zu charakterisieren und ein Point Distribution Model (PDM) herzustellen. Hierzu wurde ein automatisches Verfahren entwickelt, welches anatomisch korrespondierende Pseudolandmarken erzeugt. Als Pseudolandmarken werden die aus der Vertexdezimierung hervorgehenden Vertices des Gitternetzmodells herangezogen, deren anatomische Korrespondenz mittels Registrierung hergestellt wurde.

6.4 Vorgehensweise bei der Oberflächenvereinfachung, Registrierung und Landmarkengenerierung

Um die erste Voraussetzung für die Erstellung eines PDM, eine niedrige Vertexanzahl, zu erfüllen wurden nicht alle fünf Meshes getrennt dezimiert, da das Ergebnis in diesem Fall aus fünf topologisch vollkommen heterogenen Meshes bestanden hätte, deren Vertices zudem mangels anatomischer Korrespondenz (zweite Voraussetzung für die Erstellung eines PDM) nicht als anatomische Landmarken taugten. Stattdessen wurde zunächst nur ein zufällig ausgewähltes Referenzmesh mittels Oberflächenvereinfachung nach Garland und Heckbert[39] dezimiert. Bei der Dezimierung der Vertices wurden bevorzugt solche Vertices erhalten, die an anatomisch markanten Stellen lokalisiert waren, also an Orten mit einer starken Oberflächenkrümmung. Anschließend wurden alle weiteren Meshes auf das Referenzmesh registriert, wodurch eine anatomische Korrespondenz erreicht wurde. Es wurde zunächst eine hierarchische Registrierung mit Hilfe des ICP-Algorithmus durchgeführt, wobei die Freiheitsgrade nach und nach erhöht wurden bis letztendlich eine Rotation, Skalierung und Translation stattfinden konnte[31]. Im nächsten Schritt wurden die rigide registrierten Meshes und das Referenzmesh mittels Vertexdezimierung[57] auf eine sehr geringe Anzahl von Vertices dezimiert. Es fand anschließend eine Zuordnung von Vertices des Referenzmesh zu den örtlich am nächsten gelegenen Vertices der registrierten Meshes statt, woraus durch Interpolation ein Vektorfeld berechnet werden konnte. Dieses Vektorfeld

bildet den jeweiligen Mesh auf dem Referenzmesh ab. Zur elastischen Registrierung wurden diese Vektorfelder auf die noch nicht reduzierten Meshes angewandt. Zum Schluss wurden Vertices in den elastisch registrierten Meshes den räumlich nächsten Vertices im Referenzmesh zugeordnet. Diese Vertices wurden in ihre ursprüngliche Lokalisation zurückgeführt und als Pseudolandmarken für die PDMS benutzt[31].

6.5 Automatische Segmentierung - Grundlagen

Mit Hilfe seines komplexen Sehapparates vermag der Mensch auf einem Bild Objekte zu erkennen, auch wenn diese nicht vollständig abgebildet sind. Voraussetzung ist neben der Bildinformation das Wissen um die bestimmte Form des gesuchten Objektes[22]. Nach diesem Prinzip funktionieren auch die im Folgenden dargestellte evaluierte Segmentierungsmethode. Der besondere Anspruch, der bei der Auswertung medizinischer Bilddaten an die verwendete Methode gestellt wird ist die Einbeziehung der Variabilität biologischer Strukturen, die nicht durch rigide Formen wiedergegeben werden kann, sondern nach flexiblen Formmodellen verlangt[34]. Die hier vorgestellte evaluierte Methode basiert auf den Prinzipien der Active Contours[41] und Active Shape Models[22].

6.5.1 Active Contours

“Active Contours” oder “Snakes”[41], die 1988 erstmals vorgestellt wurden, stellen ein deformierbares, durch interne und externe Kräfte beeinflusstes Mesh dar [31] und funktionieren gemäß einem physikalischen Energiemodell. Nach der Initialisierung der Snake im Bild nahe einer Kontur des zu segmentierenden Objektes wird diese durch externe Kräfte zum Objekt hingezogen und gleichzeitig durch die inneren Kräfte gespannt, wodurch eine Stabilität der Binnenstruktur erreicht wird. Dabei verhält sich die Snake dynamisch und passt sich in mehreren Schritten dem Objekt an. Der Anpassungsprozess wird so lange wiederholt, bis ein Kräftegleichgewicht der antagonistischen Kräfte und somit ein lokales Energieminimum erreicht ist und keine weitere Verformung des Mesh mehr stattfindet. Obwohl die Formanpassung weitestgehend automatisch erfolgt, braucht die Snake eine geeignete Initialisierung, die wie von Kass vorgeschlagen zum Beispiel manuell durch den User erfolgt [41].

6.5.2 Active Shape Models (ASM)

Tim Cootes entwickelte in den 1990ern eine statistische Methode. Eine Abbildung, die das zu segmentierende Objekt enthält, wird nach dem Prinzip der Active Contours segmentiert und gleichzeitig mit einem statistischen Modell (PDM) verglichen welches die Form des gesuchten Objektes repräsentiert und eine gewisse Formvarianz berücksichtigt. Die PDMs werden aus einer repräsentativen Anzahl manueller Segmentierungen in einem Trainingsdatensatz mit typischen Objekten erstellt und fassen somit alle im Trainingsdatensatz vorhandenen Formen zu einer mittleren Form χ und einer Variabilitäts-Matrix P zusammen, welche für die Variabilität der einzelnen Landmarken steht. Die Segmentierungen, die mit Hilfe der Active Shape Models entstehen befinden sich alle innerhalb des durch das Referenzmodell definierten Variationsspektrums und liefern, falls die Form des Objekts nicht zu stark von der durch das Modell vorgegebenen Norm abweicht, anatomisch plausible Ergebnisse[22].

6.6 Automatische Segmentierung - Evaluierete Methode

6.6.1 Training

Analog der Beschreibung in den Kapiteln 6.2 bis 6.6 wurden für Tibia- und Femurknorpel und das auf den MRT-Aufnahmen teilweise abgebildete distale Femurknochenende Point - Distribution - Modelle erstellt.

Das Femurknochenmodell wurde aus folgenden Gründen als Leitstruktur für die Initialisierung des Knorpelmodells verwendet:

- Der Femurknochen ist leicht zu segmentieren, da er gut vom Hintergrund und den Grenzstrukturen, also auch vom Femurknorpel abgrenzbar ist.
- Er befindet sich in unmittelbarer Nähe zum gesuchten Objekt, dem Knorpel.

Als Ergebnis erhielt man ein Modell des Femurknochens mit 353 Landmarken und der Knorpel mit 300 Landmarken[31].

6.6.2 Automatische Schwellwertbestimmung

Zunächst wurde für die Segmentierung der Knorpel ein geeigneter Schwellwert bestimmt, gemäß dem eine exakte Distinktion von knöchernen und knorpeligen Strukturen erfolgen konnte. Erschwert wurde die automatische Schwellwertbestimmung durch wenige Voxel mit stark abweichenden Grauwerten, weswegen

die MRTs vorverarbeitet werden mussten. Hierzu wurde ein kumulatives Histogramm erstellt. Gesucht wurde nach einem bestimmten Grauwert, unter dem die Grauwerte von 99% der Voxel lagen. Das restliche 1% der Voxel, welches die extraordinarily hohen Grauwerte besaß wurde dann mit dem Normalwert belegt. Anschließend wurden die MRTs normalisiert, das bedeutet es fand eine Streckung über den gesamten Wertebereich statt, wodurch die verschiedenen MRTs vergleichbar gemacht wurden, da analoge Strukturen nun ähnliche Grauwerte aufwiesen.

Der Schwellwert zur Trennung von Knorpeln und Knochen wurde wie folgt berechnet:

$$T = m + (I_{max} - m) * 0,5$$

I_{max} ist dabei der höchste Grauwert des MRT, m das absolute Maximum des Histogramms des jeweiligen Bildes.

Durch den Schwellwert T wurde das Bild in zwei Segmente aufgeteilt: Ein Segment wurde von den knöchernen Strukturen gebildet, das andere beinhaltete die Knorpel.

Um eventuell vorhandene Löcher zu schließen, wurde das Binärbild mit einer $3 \times 3 \times 3$ -Maske dilatiert und erodiert[31]

6.6.3 Segmentierung des Femurknochens

Zur Initialisierung des Segmentierungsprozesses wurde die mittlere Form des PDM in der oberen Hälfte des Bildes zentriert. Anschließend wurde die mittlere Form iterativ im Sinne einer Snake (s. 6.6.1) verformt und analog des ASM (s. 6.6.2) formbeschränkt.

Für eine hinreichend genaue Segmentierung haben sich dabei folgende Parameter bewährt[31]:

- Anzahl der Snake-Iterationen: 10
- Länge des Suchstrahls in Normalenrichtung: 70mm
- $\alpha = 0,5$
- $\beta = 0,2$
- Anzahl der ASM-Iterationen: 30

6.6.4 Knorpelsegmentierung

Die automatische Knorpelsegmentierung wurde analog der Femursegmentierung durchgeführt. Zur Initialisierung des Knorpelmodells wurde der zuvor segmentierte Femur genutzt, wobei die mittlere Form des Femurs mittels ICP auf die entstandene Segmentierung registriert und die berechnete Transformation anschließend auf die mittlere Form des Knorpelmodells angewandt wurde. Die Segmentierung erfolgte wie auch beim Femur mittels Anpassung an das aus der automatischen Schwellwertsegmentierung hervorgegangene Binärbild durch Iteration des Snake-Algorithmus und anschließende Formbeschränkung gemäß des ASM, wobei hierfür das im Trainingslauf hergestellte PDM genutzt wurde. Für eine hinreichend genaue Segmentierung haben sich dabei folgende Parameter bewährt[31]:

- Anzahl der Snake-Iterationen: 30
- Länge des Suchstrahls in Normalenrichtung: 5mm
- $\alpha = 0,6$
- $\beta = 1,0$
- Anzahl der ASM-Iterationen: 30

6.6.5 Intensitätsbasierte Verfeinerung der Segmentierung

Zur weiteren Verfeinerung der Segmentierung war es notwendig, die Intensitäten in der Region der segmentierten Knorpel zu untersuchen. Es wurde ein Schwellwert bestimmt, gemäß welchem der Knorpel von seiner Umgebung abgegrenzt werden konnte. Für diesen Zweck wurde der Bereich der ASM-Segmentierung aus dem ursprünglichen Bild ausgeschnitten und anschließend die Intensitäten derjenigen Voxel untersucht, die einen hohen Gradientenbetrag aufwiesen.

Der Schwellwert für die Schnittbilder der koronalen Schichtung wurde folgendermaßen berechnet:

$$T_2(z) = \frac{1}{|I_{Cut,Grad}|} \sum_{x=0}^X \sum_{y=0}^Y I_{Cut,Grad}(x,y,z)$$

mit

$$I_{Cut,Grad}(x,y,z) = \left\{ \begin{array}{ll} 1 & \text{falls } \nabla I(x,y,z) \geq G \wedge I_{ASM}(x,y,z) \geq 1 \\ 0 & \text{falls } \nabla I(x,y,z) < G \vee I_{ASM}(x,y,z) < 1 \end{array} \right\}$$

$I(x,y,z)$ steht dabei für das ursprüngliche MRT, $I_{ASM(x,y,z)}$ für die ASM - Segmentierung und G stellt einem geeigneten Schwellwert für den Gradientenbetrag dar.

Alle Voxel, für die die Bedingung $I_{(x,y,z)} > T_2(z) + d$ zutrif wurden folglich als Knorpel klassifiziert, wodurch eine Verfeinerung der Segmentierung erfolgte.

Hierbei war d die Distanz des Voxels x,y,z zum benachbarten Voxel innerhalb der ASM - Segmentierung[31].

6.7 Evaluation

6.7.1 Allgemein

Bei der Entwicklung einer neuen Methode muss nach einem Testlauf die Qualität des Resultates untersucht werden. Am Beispiel der hier vorgestellten automatischen Segmentierung möchte man die Genauigkeit der durch die Segmentierung bewerkstelligten Rekonstruktion anatomischer Strukturen überprüfen. Hierfür gibt es mehrere mögliche Ansätze:

Der elementarste und zugleich komplizierteste Lösungsweg wäre die Präparation des zuvor segmentierten Knorpels an einem anatomischen Präparat mit Darstellung und Vermessung desselben, wie von Eckstein et al. 1996 [24] vorgestellt. Ein solcher Lösungsansatz ist nicht praktikabel, da er nur am anatomischen Präparat angewendet werden kann. Zur genauen Vermessung der Knorpeldicke und des Volumens muss der Knorpel vom artikulierenden Knochenende abgeschält werden, was eine unwiederbringliche Zerstörung der Form, Struktur und Position desselben zur Folge hat.

Folglich bleibt nur noch die Möglichkeit des Vergleichs verschiedener Methoden untereinander oder mit Phantommodellen. Phantome sind physikalische oder anatomische Faksimiles die die Form und Lokalisation einer Struktur zwar exakt wiedergeben können, welche aber nicht in der Lage sind den vollen Umfang aller möglichen pathologischen und physiologischen Varianten in einem einzigen Modell aufzuzeigen. Aufgrund der Komplexität des menschlichen Kniegelenks und des breiten Variationsspektrums was die Binnenstruktur des Kniegelenks betrifft ist die Herstellung eines nur annähernd genauen Knie-Phantoms unmöglich.

Gute Ergebnisse kann hingegen ein Vergleich der automatisch segmentierten Knorpelmodelle mit manuellen Segmentierungen liefern, die obwohl fehlerbehaftet, in der Regel den automatischen Segmentierungen überlegen sind. Es besteht jedoch immer noch die Problematik, dass auch hierbei nicht die "wahre" Segmentierung vorliegt, sondern nur eine durch einen medizinischen Experten hergestellte mehr oder minder gute Interpretation einer möglichen Situation. Die gravierendsten Fehler bei der manuellen Segmentierung liegen aber in der Inter-Observer- und Intra-Observer-Variabilität begründet. Das bedeutet, dass einerseits zwischen Segmentierungen, welche von ein und demselben Knorpel aber von verschiedenen Experten (inter-observer) stammen erhebliche Unterschiede zu finden sind, da Zonen die aufgrund eines zum Knorpel ähnlichen Grauwertes nicht klar von diesem abgrenzbar sind von verschiedenen Personen unterschiedlich interpretiert werden.

Zum anderen gibt es auch erhebliche Unterschiede zwischen Segmentierungen ein und desselben Experten (intra-observer), die zu unterschiedlichen Zeitpunkten angefertigt wurden. Ferner ist bei diesen Segmentierungen schwierig einzuschätzen, welche Segmentierung näher an der Wahrheit liegt und welche eine große Abweichung aufweist. Bei einem Vergleich ist eine große Abweichung natürlich problematisch, der Nutzen eines solchen Vergleichs ist, wenn die "wahre" Segmentierung gänzlich unbekannt ist äußerst fraglich, da man zwar Aufschlüsse über die Unterschiede zwischen der manuelle und der automatischen Methode hätte, die Frage nach der anatomischen Übereinstimmung von Segmentierung und Wahrheit aber weiterhin ungeklärt bliebe.

Simon K. Warfield, Kelly H. Zou und William H. Wells stellten im Jahre 2004 den "STAPLE-Algorithmus" vor, eine Methode zur Schätzung der "wahren" Segmentierung und des Genauigkeitsmaßes jeder einzelnen untersuchten Segmentierung [50, 31].

6.7.2 STAPLE

"STAPLE" steht für "Simultaneous Truth And Performance Level Estimation" und stellt einen Algorithmus dar, der für die Evaluation verschiedener Segmentierungen herangezogen werden kann. Die Methode basiert auf dem Expectation - Maximization - Algorithmus (EM - Algorithmus) [17] und auf früheren Arbeiten der STAPLE-Entwickler Warfield, Zou und Wells. Dieser Algorithmus wird auf einen Satz von Segmentierungen angewandt und berechnet eine probabilistische Schätzung der wahren Segmentierung (Truth) sowie eine Schätzung der für das Maß der Annäherung der einzelnen Segmentierungen an die wahre Segmentierung (Performance Level), also die Qualität oder Genauigkeit der jeweiligen Segmentierung. Dabei kann ein zu untersuchender Datensatz aus manuellen oder automatischen Segmentierungen bestehen.

Der komplette zu untersuchende Datensatz besteht aus den einzelnen Voxeln, deren Zugehörigkeit zu Objekt oder Nicht-Objekt bekannt ist und der wahren Segmentierung, die unbekannt ist und durch eine binäre Variable für jedes Voxel ausgedrückt wird. Der "performance level" oder die Qualität wird durch Sensitivitäts- und Spezifitätsparameter dargestellt[50].

Anwendung des STAPLE-Algorithmus

Die Basis für die Programmierung der hier verwendeten Anwendung des STAPLE-Algorithmus lieferte die freie, plattformübergreifende Softwarebibliothek ITK[3].

Ausgangspunkt ist eine Darstellung bestehend aus N Voxeln, innerhalb derer ein Objekt R mal segmentiert wird, indem für jedes Voxel entschieden wird, ob es sich innerhalb oder außerhalb des Objekts befindet.

Dabei sei $\mathbf{p} = (p_1, p_2, \dots, p_R)^T$ ein Vektor aus R Elementen, von denen jedes der Elemente einen Sensitivitätsparameter darstellt, der eine der R Segmentierungen charakterisiert, $\mathbf{q} = (q_1, q_2, \dots, q_R)^T$ sei ein Vektor aus R Elementen, von denen jedes der Elemente einen Spezifitätsparameter darstellt, welcher die Qualität einer der R Segmentierungen repräsentiert.

\mathbf{D} sei eine Matrix mit $N \times R$, welche die ja-oder-nein Entscheidung für jedes der N Voxel jeder der R Segmentierungen repräsentiert.

\mathbf{T} sei ein Vektor binärer Natur von N Elementen, welcher für die unbekannt wahre Segmentierung steht, in der jeder Voxel der sich innerhalb dieser Segmentierung mit “anwesend” 1, jeder sich nicht in der Segmentierung befindliche mit “abwesend” 0 gewertet wird.

Der komplette Datensatz sei also (\mathbf{D}, \mathbf{T}) und die totale Wahrscheinlichkeitsfunktion $f(\mathbf{D}, \mathbf{T} | \mathbf{p}, \mathbf{q})$.

Das Ziel ist die Schätzung der Qualitätsparameter \mathbf{p} und \mathbf{q} , welche die ganze Log-Likelihood-Funktion maximieren:

$$(\hat{\mathbf{p}}, \hat{\mathbf{q}}) = \arg \max_{\mathbf{p}, \mathbf{q}} \ln f(\mathbf{D}, \mathbf{T} | \mathbf{p}, \mathbf{q}) \quad (1)$$

Wäre die wahre Segmentierung bekannt, könnte man eine bedingte Wahrscheinlichkeitstabelle mit 2×2 Feldern konstruieren indem man die Entscheidung D_{ij} der j -ten Segmentierung (mit $j = 1, \dots, R$) in puncto Anwesenheit oder Abwesenheit des Objektes in Voxel i mit ebendieser wahren Segmentierung vergleicht.

Gemäß der Definition von Sensitivität und Spezifität repräsentiert p_j die “wahre positive Fraktion” beziehungsweise Sensitivität (relative Häufigkeit des Ereignisses $D_{ij} = 1$ für den Fall dass $T_i = 1$)

$$p_j = \Pr(D_{ij} = 1 | T_i = 1) \quad (2)$$

und q_j repräsentiert die “wahre negative Fraktion” oder Spezifität (relative Häufigkeit des Ereignisses $D_{ij} = 0$ falls $T_i = 0$).

$$q_j = \Pr(D_{ij} = 0 | T_i = 0) \quad (3)$$

Die Parameter $p_j, q_j \in [0, 1]$ sind typisch für den jeweiligen Experten und können bei verschiedenen Experten den gleichen Wert annehmen, was aber selten der Fall ist.

Wir nehmen an, dass alle Segmentierungsentscheidungen bedingt unabhängig voneinander sind, falls die wahre Segmentierung und die Qualitätsparameter bekannt sind, was man folgendermaßen formulieren kann: $(D_{ij}|T_i, p_j, q_j) \perp (D_{ij'} | T_i, p_{j'}, q_{j'}), \forall j \neq j'$

Dieses Modell impliziert auch die Annahme, dass alle Experten ihre Segmentierungen ein und desselben Bildes unabhängig voneinander erstellen und dass die Qualität des Segmentierungsergebnisses durch die Sensitivitäts- und Spezifitätsparameter wiedergegeben wird, dass die Experten aber andererseits darin unterwiesen werden, die Segmentierungen auf ähnliche Art und Weise zu erstellen; die Differenzen bezüglich der Segmentierungsentscheidungen sind in diesem Fall bedingt durch zufällige oder systematische Unterschiede der einzelnen Experten. Ausgehend hiervon kann man die wahrscheinlichkeitstheoretische Schätzung der wahren Segmentierung als optimale Kombination aus den beobachteten Entscheidungen und einem übergeordneten Modell bezeichnen. Gleichung (1) kann nun mit einem hierfür entwickelten Derivat des EM-Algorithmus[17] gelöst werden. Die Kernaussage des EM-Algorithmus dabei ist die Feststellung, dass manche Fragestellungen der Maximum-Likelihood-Schätzung erheblich erleichtert werden würden, wenn einige der fehlenden Informationen gegeben wären. Die bekannten Informationen, also die Segmentierungsentscheidungen an jedem der Voxel, werden als unvollständig angesehen und gleichzeitig als einsehbarer Funktion der kompletten Datenmenge betrachtet. Hierbei wird die komplette Datenmenge durch die Segmentierungsentscheidungen \mathbf{D} , welche durch die wahre Segmentierung \mathbf{T} für jedes Voxel ergänzt werden, repräsentiert. \mathbf{T} ist die wahre Segmentierung und ist nicht bekannt.

Angenommen

$$\theta_j = (p_j, q_j)^T, \forall j \in 1 \dots R \quad (4)$$

seien die unbekannt Parameter, welche die Qualität der j -ten Segmentierung charakterisieren und

$$\theta = [\theta_1, \theta_2 \dots \theta_R], \quad (5)$$

sei der komplette Satz der unbekannt Parameter für die R Segmentierungen, welche wir identifizieren wollen.

Es bezeichne $f(\mathbf{D}, \mathbf{T} | \theta)$ die Wahrscheinlichkeitsfunktion des für die ganze Datenmenge geltenden Random-Vektors.

Die komplette Log-Likelihood-Funktion wird folgendermaßen formuliert:

$$\ln L_c \{ \theta \} = \ln f(\mathbf{D}, \mathbf{T} | \theta) \quad (6)$$

Der EM-Algorithmus nimmt sich der Problematik der Maximierung Log-Likelihood-Gleichung

$$\ln L \{ \theta \} = \ln f(\mathbf{D} | \theta) \quad (7)$$

an, indem iterativ Schätzung und Maximierung der kompletten Log-Likelihood-Funktion wiederholt werden.

Da ja die komplette Datenmenge für die Log-Likelihood-Funktion nicht bekannt ist, wird sie durch eine bedingte Annahme (expectation) mit den bekannten Daten \mathbf{D} und unter Nutzung der aktuellen Schätzung von θ ersetzt. Die Berechnung der bedingten Annahme der kompletten Log-Likelihood-Funktion wird als "E-step", die Schätzung der maximierenden Parameter als "M-step" bezeichnet.

Im einzelnen sei $\theta^{(0)}$ ein beliebiger Ausgangswert für θ .

Anschließend muss bei der ersten Iteration

$$Q(\theta | \theta^{(0)}) \equiv E \left[\ln f(\mathbf{D}, \mathbf{T} | \theta) | \mathbf{D}, \theta^{(0)} \right] = \sum_T \ln f(\mathbf{D}, \mathbf{T} | \theta) f(\mathbf{T} | \mathbf{D}, \theta^{(0)}) \quad (8)$$

im E-Step berechnet werden.

Im M-Step muss $Q(\theta | \theta^{(0)})$ über den Parameterraum von θ maximiert werden. $\theta^{(1)}$ wird also so gewählt, dass

$$Q(\theta^{(1)} | \theta^{(0)}) \geq Q(\theta | \theta^{(0)}) \quad (9)$$

für alle θ gilt.

Folglich werden E- und M-Step wie gerade beschrieben iteriert und bei jeder Iteration k die aktuelle Schätzung $\theta^{(k)}$ und die bekannten Segmentierungsentscheidungen \mathbf{D} dazu verwendet die bedingte Annahme der Log-Likelihood-Funktion zu berechnen. Anschließend wird das Schätzungsergebnis $\theta^{(k+1)}$ durch Maximierung von $Q(\theta | \theta^{(k)})$ gefunden.

die E- und M-Steps werden so lange iterativ wiederholt, bis eine Konvergenz derselben eintritt[50]. Durch die Anwendung des STAPLE-Algorithmus auf Segmentierungen des Knie-Knorpels wurde eine verlässliche Vergleichssegmentierung zur Evaluierung der automatischen Segmentierungsergebnisse gewonnen[31].

Zum Vergleich der Segmentierungen wurde ein Ähnlichkeitsmaß, in diesem Fall der Dice-Koeffizient[23], angewandt.

6.7.3 Dice-Koeffizient

Beim Dice-Koeffizienten[23] handelt es sich um ein Ähnlichkeitsmaß, dass verwendet werden kann um Überlappungen zweier Segmentierungen zu beschreiben.

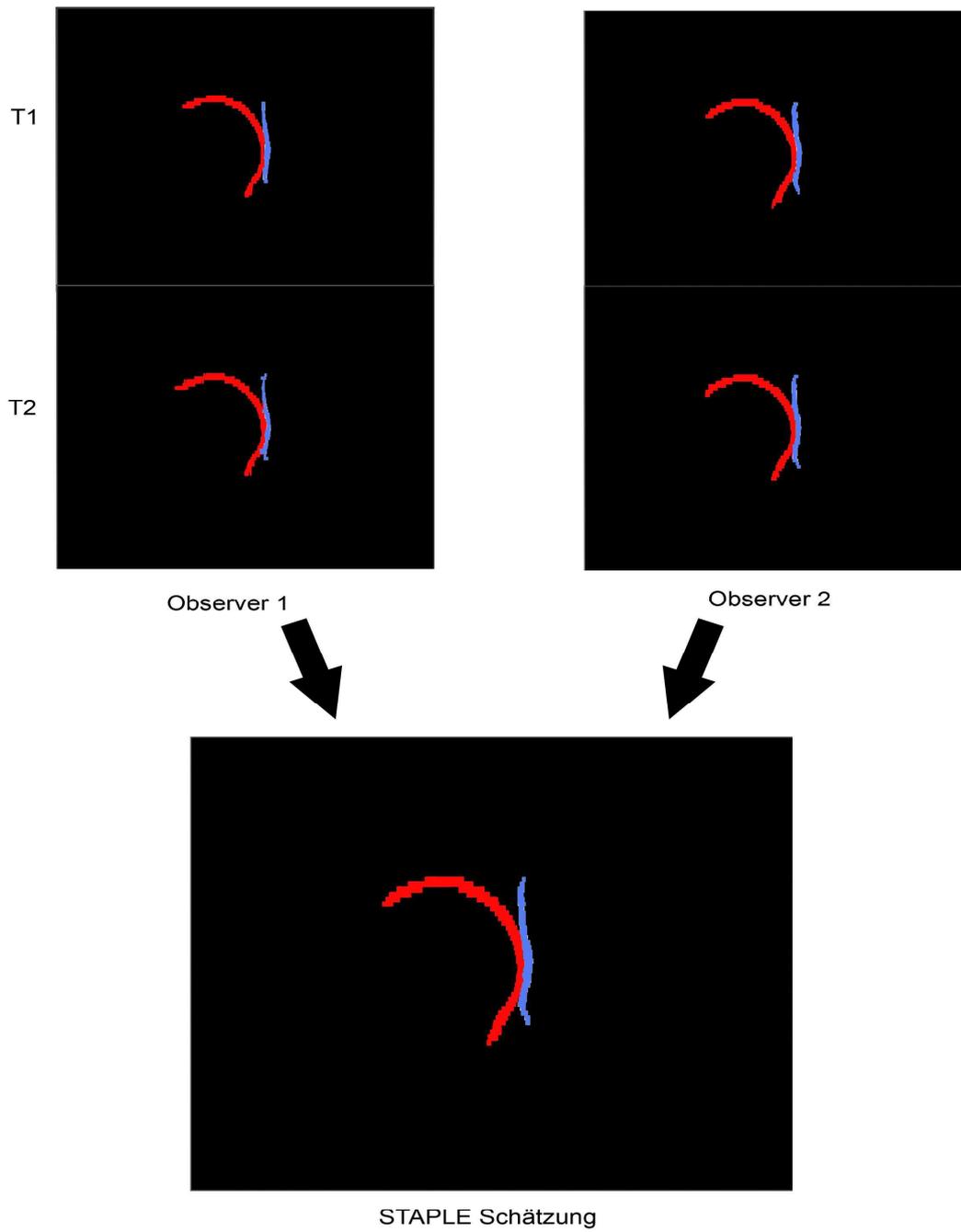


Abbildung 12: STAPLE Schätzung der wahren Segmentierung aus vier manuellen Segmentierungen zweier Experten[31]

Die Definition des Dice-Koeffizienten für zwei Bilder **A** und **B** mit der Dimension $X \times Y \times Z$ und den Grauwerten $\mathbf{I}_A(x,y,z)$ und $\mathbf{I}_B(x,y,z)$ ist wie folgt:

$$D(\mathbf{A}, \mathbf{B}) = \frac{2|\mathbf{A} \cap \mathbf{B}|}{|\mathbf{A}| + |\mathbf{B}|}$$

mit

$$|\mathbf{A} \cap \mathbf{B}| = \sum_{x=0}^X \sum_{y=0}^Y \sum_{z=0}^Z \delta[I_A(x,y,z), I_B(x,y,z)]$$

(δ ist dabei das sogenannte Kronecker-Symbol) und

$$|\mathbf{A}| = \sum_{x=0}^X \sum_{y=0}^Y \sum_{z=0}^Z I_A(x,y,z)$$

bzw.

$$|\mathbf{B}| = \sum_{x=0}^X \sum_{y=0}^Y \sum_{z=0}^Z I_B(x,y,z)$$

Folglich gilt: $D(\mathbf{A}, \mathbf{B})$ nimmt den Wert 1 an, falls **A** und **B** exakt gleich. Der Wert ist 0, falls gar keine Überlappung zwischen A und B gegeben ist[31].

Teil V

Ergebnisse

Mit Hilfe des STAPLE-Algorithmus wurde aus vier manuellen Segmentierungen eine Vergleichssegmentierung (Goldstandardsegmentierung) berechnet, mit welcher die automatischen Segmentierungsergebnisse verglichen wurden.

Als Vergleichsmaß wurde der Dice-Koeffizient verwendet.

Tabelle 4 stellt die Dice-Koeffizienten der Überlappung zwischen der automatischen und der mit STAPLE berechneten Vergleichssegmentierung dar[31].

ID	femoraler Knorpel	lateraler tibialer Knorpel	medialer tibialer Knorpel	gesamter Knorpel
111	0,72	0,7	0,59	0,77
209	0,76	0,64	0,77	0,77
212	0,77	0,78	0,79	0,79
215	0,74	0,78	0,69	0,76
302	0,66	0,69	0,7	0,69
311	0,72	0,8	0,73	0,78
315	0,65	0,66	0,67	0,68
409	0,68	0,72	0,72	0,71
413	0,67	0,72	0,71	0,71
504	0,66	0,76	0,61	0,68
510	0,72	0,66	0,73	0,74
514	0,71	0,74	0,69	0,76

Tabelle 4: Dice-Koeffizienten zwischen automatischer Segmentierung und STAPLE-Segmentierung[31]

Mittels Dice-Koeffizient wurde zum Vergleich auch die Inter-Observer-Variabilität ermittelt, was in Tabelle 5 veranschaulicht wird:

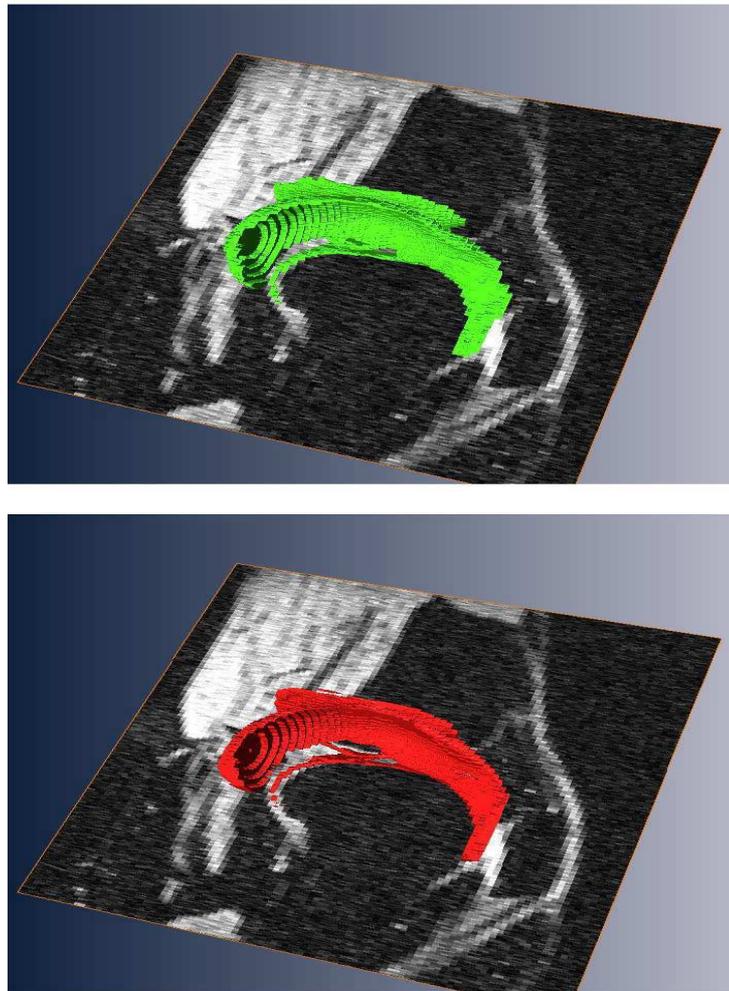


Abbildung 13: Vergleich zwischen automatischem Segmentierungsergebnis (rot) und STAPLE-Schätzung (grün)[31]

ID	femoraler Knorpel	lateraler tibialer Knorpel	medialer tibialer Knorpel	gesamter Knorpel
111	0,77	0,83	0,80	0,81
209	0,79	0,86	0,76	0,81
212	0,73	0,81	0,79	0,77
215	0,77	0,83	0,84	0,80
302	0,61	0,78	0,74	0,66
311	0,69	0,81	0,75	0,73
315	0,66	0,78	0,81	0,71
409	0,66	0,86	0,75	0,72
413	0,70	0,80	0,71	0,72
504	0,76	0,79	0,89	0,79
510	0,73	0,77	0,83	0,75
514	0,77	0,83	0,80	0,81

Tabelle 5: Mittlerer Dice-Koeffizient zwischen manuellen Segmentierungen der zwei unterschiedlichen Experten[31]

Tabelle 6 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Ergebnisse.

	femoraler Knorpel	lateraler tibialer Knorpel	medialer tibialer Knorpel	gesamter Knorpel
automatische Segmentierung vs. STAPLE	0,71 ± 0,04	0,72 ± 0,05	0,70 ± 0,06	0,74 ± 0,04
mittlere Inter-Observer-Variabilität	0,72 ± 0,06	0,81 ± 0,03	0,79 ± 0,05	0,75 ± 0,05

Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der Dice-Koeffizienten zwischen automatischer und STAPLE-Segmentierung sowie der Inter-Observer-Variabilität[31]

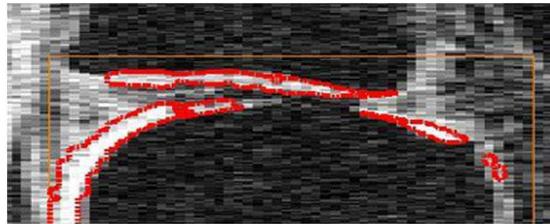
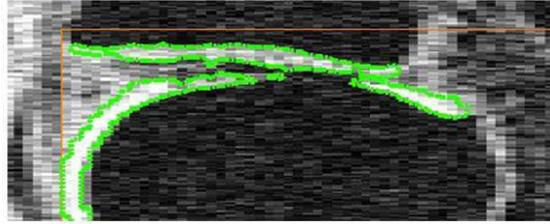


Abbildung 14: links: pathologischer Knorpel in Bild 504; Detail mit automatischer Segmentierung (rot), STAPLE-Schätzung (grün)[31]

Teil VI

Diskussion

Ziel meiner Arbeit war es, im Rahmen des Projekts “Entwicklung und Evaluation einer Methode zur automatischen Segmentierung von Knieknorpeln in MRT-Bilddatensätzen des menschlichen Kniegelenks” ein Modell für die automatische modellbasierte Segmentierung zu entwickeln und ebendiese Methode zu evaluieren. Die Methode sollte, was die Qualität der Segmentierungsergebnisse angeht, eine echte Alternative zur manuellen Methode darstellen.

Die vorgestellte Methode erfüllt folgende Ansprüche:

1. Die Segmentierung läuft vollautomatisch, also ohne Benutzer-Interaktion ab.
2. Die Segmentierungsergebnisse sind genau und reproduzierbar.
3. Die Methode kann sowohl auf Aufnahmen gesunder Knorpel wie auch auf Aufnahmen pathologisch veränderter Knorpel angewendet werden.
4. Die Methode unterscheidet zwischen femoralem und tibialen Knorpel
5. Die Methode ist unabhängig von Bildparametern wie Voxelgröße, Auflösung und Illumination.
6. Die Methode liefert ausgehend von dreidimensionaler Bildinformation ein dreidimensionales Segmentierungsergebnis.

Vergleich von Inter-Observer-Variabilität und automatischer Segmentierung

Der Ausgangspunkt waren 17 MRT-Aufnahmen rechter Kniegelenke, die von zwei Experten manuell segmentiert wurden. 12 dieser Segmentierungen wurden für die Evaluation verwendet. Auffallend war dabei die Inter - Observer - Variabilität, die je nach Knorpel unterschiedlich stark ausgeprägt war. Die höchste Inter-Observer-Variabilität wies mit 0,72 Dice der femorale Knorpel auf. Der Grund hierfür liegt in dessen komplexer Form und der mangelhaften Qualität der Aufnahmen begründet. Da die koronare Schichtung durchweg in allen Aufnahmen die beste Auflösung und Qualität besaß, wurde zunächst in der koronaren Schichtung segmentiert und anschließend eine Korrektur in den axialen und sagittalen Schichtungen durchgeführt. In der koronaren Schichtung lässt sich aber nur die

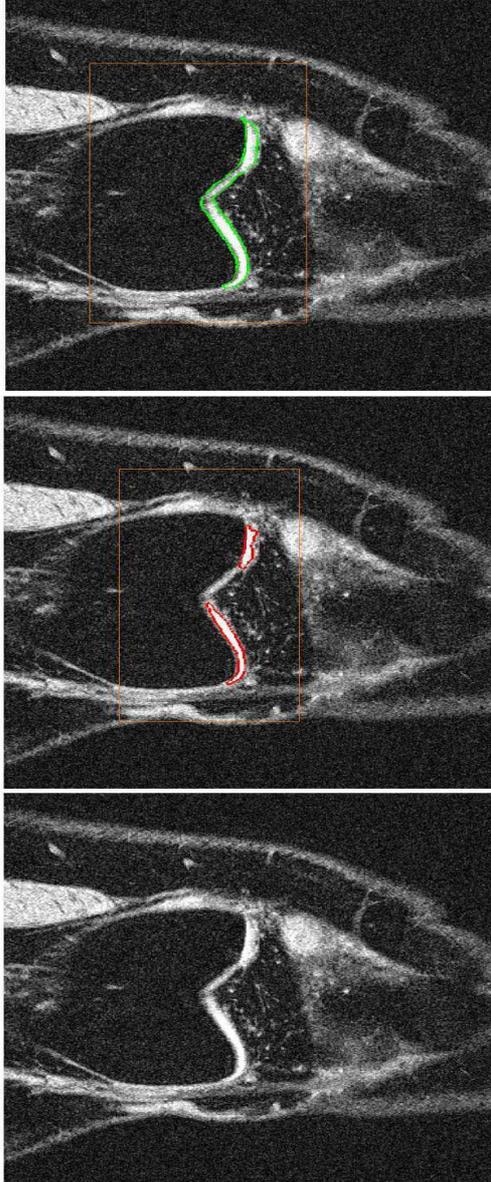


Abbildung 15: Hohe Inter-Observer-Variabilität zwischen zwei verschiedenen manuellen Segmentierungen[31]

Ausdehnung einer Struktur nach axial und transversal darstellen und beurteilen, nicht aber die sagittale Ausdehnung, was im Fall des Femurknorpels bedeutet, dass die zur Tibia zeigenden Knorpelflächen gut, die Grenzfläche zur Patella indes in der koronaren Schichtung schlecht bis gar nicht beurteilbar ist. Die dürftige Qualität der anderen beiden Schichtungen, in denen sich die Abgrenzung von patellarem und femoralem Knorpel hätte darstellen sollen, ließ keine genauere Korrektur zu. Die Über- bzw. Untersegmentierung, die aus den genannten Gründen an dieser Stelle stattfand, wirkte sich auf das Volumen der Segmentierung und somit auch auf den Dice-Koeffizienten zwischen den verschiedenen Segmentierungen aus. Der Tibiaknorpel wies mit einem mittleren Dice von 0,81 und 0,79 eine angesichts der schlechten Qualität der Aufnahmen vertretbare Inter-Observer-Variabilität auf. Der mittlere Dice-Koeffizient für den gesamten Knorpel lag beim Vergleich der manuellen Segmentierungen untereinander bei 0,76. Bei der Evaluation ergab der Vergleich zwischen der automatischen Segmentierung und der mit Hilfe von STAPLE geschätzten Vergleichssegmentierung einen mittleren Dice von 0,74 für den gesamten Knorpel.

Die Abweichung zwischen der automatischen Segmentierung und der STAPLE-Schätzung bewegt sich also im selben Bereich wie die Inter-Observer-Variabilität, was bedeutet, dass das Ergebnis der automatischen Segmentierung also mit dem einer manuellen Segmentierung vergleichbar ist. Somit ist die Forderung nach Genauigkeit und Reproduzierbarkeit erfüllt.

Bei der automatischen Methode gibt es allerdings Unterschiede, was die Qualität der Segmentierung verschiedener Knorpel-Areale betrifft. Die Abweichung der automatischen Segmentierung des Femurknorpels von der STAPLE-Schätzung hatte einen Dice-Koeffizienten von 0,71, ähnlich der Inter-Observer-Variabilität. Beim medialen und lateralen Tibiaknorpel war die Inter-Observer-Variabilität wesentlich geringer als die Abweichung zwischen automatischer Segmentierung und STAPLE-Schätzung. Während der mittlere Dice für die Inter-Observer-Variabilität beim medialen bzw. lateralem Tibiaknorpel bei 0,79 bzw. 0,81, also sogar über dem mittleren Dice für den gesamten Knorpel lag, bewegte sich der mittlere Dice zwischen der automatischen und der Vergleichssegmentierung mit 0,7 bzw. 0,72 unter dem Wert für den gesamten Knorpel. Diese Abweichung kam dadurch zustande, dass die horizontal verlaufende Grenzfläche zwischen tibialem und femoralem Knorpel offensichtlich nicht genauer bestimmt werden konnte[31].

Anwendung der Methode

Bei der hier vorgestellten Methode handelt es sich um eine sehr flexible, robuste Lösung mit einem breiten Anwendungsspektrum.

Es können MRT-Aufnahmen unterschiedlicher Qualität, Voxelgröße, Auflösung und Helligkeit zuverlässig segmentiert werden. Ferner liefert die Methode auch bei krankhaft veränderten Strukturen plausible und korrekte Ergebnisse. Aufgrund der Eigenschaften des anatomischen Formmodells, welches nur ein einziges Mal trainiert werden muss, ist sogar eine Anwendung auf Aufnahmen verschiedener Modalitäten denkbar. Desweiteren lässt sich die Methode auch auf andere Strukturen anwenden; es wäre zum Beispiel nach Gestaltung eines passenden Formmodells auch genauso gut eine Diagnostik der Schulter- und Hüftarthrose möglich, sowie die Suche nach Knochenfrakturen oder einem Kreuzbandriss.

Ein interessanter Aspekt wäre die Anwendbarkeit der Methode auf das Kiefergelenk im Hinblick auf die Diagnostik der Craniomandibulären Dysfunktion (CMD). Aktuell ist die MRT aufgrund der guten Weichteildarstellung der Goldstandard für die Funktionsdiagnostik am Kiefergelenk, die CT stellt den Goldstandard in der Traumatologie des Kiefergelenks dar, da hier die Knochenstrukturen besonders gut beurteilbar sind[49].

Im T1-gewichteten MRT können weichgewebige Strukturen wie der Diskus und die Muskel- und Sehnenscheide des Kiefergelenks sehr gut beurteilt werden. Bei der Diagnostik von Funktionsstörungen werden Aufnahmen mit geschlossenem und mit offenem Kiefer beurteilt. Es können außerdem auch Echtzeit-Aufnahmen der Kieferbewegungen angefertigt werden[45]. Aufgrund seines geringen Volumens kann der die Gelenkflächen überziehenden Knorpel anders als im Kniegelenk nicht dargestellt werden, weshalb die Anwendung der Methode nur mit Fokus auf andere Strukturen, zum Beispiel den Diskus denkbar wäre.

Teil VII

Zusammenfassung

Arthrose ist eine weit verbreitete degenerative Erkrankung des menschlichen Bewegungs- und Stützapparates, welche in fortgeschrittenem Lebensalter auftritt und bei den Betroffenen Symptome wie Schmerzen, Schwellungen und Bewegungseinschränkungen bis hin zu Immobilität der betroffenen Gelenke führen kann. Die Diagnostik erfolgt mittels klinischer Untersuchung in Kombination mit bildgebenden Verfahren, wobei die Magnetresonanztomographie den Goldstandard darstellt. Arthrose ist bis dato nicht heilbar, jedoch ist eine symptomatische Behandlung durch Physio- und Pharmakotherapie, sowie in schweren Fällen mittels OP möglich. Die häufigste und gleichzeitig gravierendste Form der Arthrose betrifft das Kniegelenk und wird als Gonarthrose bezeichnet. Die durch Arthrose verursachten Kosten für das Gesundheitssystem lagen 2004 in Deutschland bei 6,77 Milliarden Euro, entsprechend groß ist das Interesse an der Entwicklung neuer Therapeutika sowie rechnergestützter kostengünstiger Diagnostik.

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen eines gemeinsamen Forschungsprojekts der Arbeitsgruppe für Bild- und Signalverarbeitung am Institut für Biologie- und Medizininformatik am Helmholtz Zentrum München, dem Klinikum für Orthopädie und Unfallchirurgie am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München und der Asklepios Klinik Lindenlohe. Zielstellung war die Entwicklung eines Verfahrens zur automatischen Segmentierung von Gelenkknorpeln innerhalb von MRT-Datensätzen menschlicher Kniegelenke, welches ohne User - Interaktion genaue und reproduzierbare Ergebnisse liefert und insofern flexibel ist, dass es sowohl auf Datensätze gesunder Patienten als auch auf Aufnahmen arthrotisch veränderter Kniegelenke angewandt werden kann und darüberhinaus von Kriterien wie Voxelgröße, Auflösung und Illumination unabhängig ist. Die Basis der vorgestellten Methode bilden "Active Shape Models" (ASM) und "Active Contours" (Snakes). Für die Anwendung der ASM wurden in einer Trainingsphase aus manuellen Segmentierungen zweier Experten statistische Point-Distribution-Models (PDM) hergestellt. Hierfür wurden die segmentierten Volumendatensätze mit Hilfe des Marching-Cubes-Algorithmus in hochauflösende Meshes überführt, welche bezüglich ihrer Vertexanzahl reduziert wurden bis sie schließlich eine - auf die Rechenzeit bezogen - vertretbare Anzahl anatomisch korrespondierender Pseudolandmarken besaßen. Als Initialisierungsstruktur für die automatische Segmentierung wurde ein Modell des distalen ar-

tikulierenden Femurknochenendes aufgrund dessen unmittelbarer Nachbarschaft zum Gelenkknorpel angefertigt. Die automatische Segmentierung wurde also am Femurknochenmodell initiiert, erfolgte dynamisch in Sinne des Active-Contours-Algorithmus und wurde durch das PDM auf anatomisch plausible Formen begrenzt. Anschließend fand eine Verfeinerung der Segmentierung statt, wobei mit Hilfe eines Schwellwertes atypische Pixel zu Knorpel oder Hintergrund zugeordnet wurden.

Die Evaluation des Verfahrens geschah durch einen Vergleich der automatischen Segmentierungsergebnisse mit hierfür speziell angefertigten manuellen Segmentierungen der beidem Experten, wobei aus den manuellen Segmentierungen mit Hilfe des STAPLE-Algorithmus eine Goldstandard-Segmentierung berechnet wurde, welche als Vergleichssegmentierung diente. Die Genauigkeit der automatischen Segmentierungen im Vergleich mit der Goldstandard-Segmentierung lag dabei in einem ähnlichen Bereich wie die Inter-Observer-Variabilität der beiden Experten. Die evaluierte Methode ist somit für den klinischen Einsatz geeignet und ist auch auf andere Objekte und bildgebende Verfahren anwendbar.

Abbildungsverzeichnis

1	Das Kniegelenk[38]- Ansicht von ventral und dorsal	8
2	Das Kniegelenk[38] - sagittaler Schnitt	9
3	Hyaliner Knorpel mit Chondrozyten[7]	12
4	MRT-Aufnahme eines arthrotischen Kniegelenks, (screenshot) . .	14
5	Röntgendarstellung des Kniegelenks[7]	24
6	Therapeutische Arthroskopie[7]	26
7	CT eines Knies[7]	29
8	Benutzeroberfläche von Amira[1] während der Bearbeitung des Femurknorpels (rot markiert) in koronaler Schichtung (screenshot)	38
9	Benutzeroberfläche von Amira[1] mit 3-D-Ansicht der Segmenta- tion des Femurknorpels (screenshot)	39
10	Die 15 unterschiedlichen Variationen[55]	40
11	Vertexklassen[57]	44
12	STAPLE Schätzung der wahren Segmentierung aus vier manuel- len Segmentierungen zweier Experten[31]	56
13	Vergleich zwischen automatischem Segmentierungsergebnis (rot) und STAPLE-Schätzung (grün)[31]	59
14	links: pathologischer Knorpel in Bild 504; Detail mit automati- scher Segmentierung (rot), STAPLE-Schätzung (grün)[31]	61
15	Hohe Inter-Observer-Variabilität zwischen zwei verschiedenen ma- nuellen Segmentierungen[31]	63

Tabellenverzeichnis

1	Stufenschema der WHO[6]	18
2	Stadieneinteilung nach Kellgren und Lawrence[33]	20
3	Klassifizierung der Vertices[57, 31]	43
4	Dice-Koeffizienten zwischen automatischer Segmentierung und STAPLE-Segmentierung[31]	58
5	Mittlerer Dice-Koeffizient zwischen manuellen Segmentierungen der zwei unterschiedlichen Experten[31]	60
6	Mittelwerte und Standardabweichungen der Dice-Koeffizienten zwi- schen automatischer und STAPLE-Segmentierung sowie der Inter- Observer-Variabilität[31]	60

Literatur

- [1] Amira 5 - Visualize, Analyze, Present, www.amira.com.
- [2] Das Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, www.gbe-bund.de.
- [3] Insight Segmentation and Registration Toolkit, www.itk.org.
- [4] Qt: Cross-plattform Application and UI framework, <http://qt.nokia.com>.
- [5] The Visualization Toolkit, www.vtk.org.
- [6] WHO Stufenschema der Schmerztherapie, www.surgicaloncology.de.
- [7] Wikipedia, www.wikipedia.org.
- [8] *Praktische Rheumatologie*. N. Thumb, H. Bröll, R. Czurda, W. Siegmeth, J. Smolen, 2001.
- [9] *Arthrose: Neues über Genese und Therapie*. S. Fuchs, 2004.
- [10] *Evidenzbasierte Therapieleitlinien*. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2004.
- [11] *Praxiswissen Halte- und Bewegungsorgane; Sportverletzungen - Sportschäden*. J. Grifka, M. Engelhart, M. Krüger-Franke, H.-G. Pieper, C.H. Siebert, 2005.
- [12] *Gesundheit. Ausgaben, Krankheitskosten und Personal 2004*. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2006.
- [13] Assessment WOMAC - Arthrose evaluieren. *Physiopraxis*, 6:1–2, 2007.
- [14] *Management der Arthrosetherapie*. J. Jerosch, J. Heisel, 2010.
- [15] WOMAC Osteoarthritis Index, www.womac.org, 2010.
- [16] D.G. Karamitsos et al. A.A. Adrianakos, L.K. Kontelis. Prevalence of symptomatic knee, hand and hip osteoarthritis in Greece. The ESORDIG study. *Journal of Rheumatology*, 33(12):2507–2513, 2006.

- [17] D.B. Rubin A.P. Dempster, N.M. Laird. Maximum likelihood from incomplete data via the em algorithm. *Journal of the Royal Statistical Society, series B*, 39(1):1–38, 1977.
- [18] Rudolf Berchtold. *Chirurgie*. H.-P. Bruch, O. Trenz, 2008.
- [19] Hans-Konrad Beyer. *MRT der Gelenke und der Wirbelsäule: Radiologisch-orthopädische Diagnostik*. Springer Verlag, 2003.
- [20] T.M. Buzug. *Einführung in die Computertomographie - Mathematisch - physikalische Grundlagen der Bildrekonstruktion*. Springer-Verlag, 2002.
- [21] T. Cootes. Tim Cootes' Home Page, <http://personalpages.manchester.ac.uk/staff/timothy.f.cootes/>.
- [22] Tim Cootes. *Image Processing and Analysis*, chapter Model-Based Methods in Analysis of Biomedical Images - An Introduction to Active Shape Models, pages 223–248. Oxford University Press, 2000.
- [23] L. Dice. Measures of the amount of ecologic association between species. *Ecology*, 26:297–302, 1945.
- [24] H. Sittek M. Haubner A. Lösch S. Milz K.-H. Englmeier E. Schulte R. Putz Maximilian Reiser F. Eckstein, A. Gavazzeni. Determination of knee joint cartilage thickness using three-dimensional magnetic resonance chondrocrassometry (3D MR-CCM). *Magnetic Resonance in Medicine*, 36(2):256–265, 1996.
- [25] D.T. Felson. Epidemiology of knee and hip osteoarthritis. *Epidemiologic Reviews*, 10:28, 1988.
- [26] C.L. Stabler F.R. Noyes. A system for grading articular cartilage lesions at arthroscopy. *American Orthopaedic Society for Sports Medicine*, 17:505–513, 1989.
- [27] B.H. Derrickson G.J. Tortora. *Anatomie und Physiologie*. A.R. Pries, 2008.
- [28] J. Kosche H. Horn. Segmentierung von Bilddaten, Seminarvortrag. 2004.
- [29] H. Locher (Hrsg.) H.-P. Bischoff, J.Heisel. *Praxis der konservativen Orthopädie*. Thieme Verlag, 2007.

- [30] W. Rütger H. Rössler. *Orthopädie und Unfallchirurgie*. 2007.
- [31] H. Höllig. Automatische modellbasierte Segmentierung von Gelenkknorpeln in Magnetresonanztomogrammen des menschlichen Knies. 2011.
- [32] Andreas B. Imhoff. *Fortbildung Orthopädie - MRT*. 2001.
- [33] J.S. Lawrence J.H. Kellgren. Radiological assessment of osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic diseases*, 16:494–501, 1957.
- [34] B. Jähne. *Digital Image Processing*. 2002.
- [35] A. Cats et al. J.L.C.M. van Saase, L.K.J. Romunde. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a dutch population with that in 10 other populations. *Annals of the Rheumatic diseases*, 48:271–280, 1989.
- [36] P. Eysel J.W.-P. Michael, K.U. Schlüter-Brust. Epidemiologie, Äthiologie, Diagnostik und Therapie der Gonarthrose. *Deutsches Ärzteblatt*, 107(9):152–162, 2010.
- [37] Svetlana Krasnokutsky, Jonathan Samuels, and Steven B Abramson. Osteoarthritis in 2007. *Bull NYU Hosp Jt Dis*, 65(3):222–228, 2007.
- [38] W. H. Lewis, editor. *Gray's Anatomy of the Human Body*. 1918.
- [39] P.S. Heckbert M. Garland. Surface simplification using quadric error metrics. *SIGGRAPH*, pages 209–216, 1997.
- [40] B. Natvig F.A. Dahl T.K. Kvien M. Grotle, K.B. Hagen. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: An epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskeletal disorder*, 9:132, 2008.
- [41] D. Terzopoulos M. Kass, A. Witkin. Snakes: Active contour models. *International Journal of Computer Vision*, pages 321–331, 1988.
- [42] W. Semmler M. Reiser, editor. *Magnetresonanztomographie*. Springer Verlag, 2002.
- [43] G. Rehfeld M. Runge. *Geriatrische Rehabilitation im therapeutischen Team*. Thieme Verlag, 2001.

- [44] T. Pincus M.T. Hannan, D.T. Felson. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *Journal of Rheumatology*, 27:1513–1517, 2000.
- [45] M. Ehrenfeld N. Schwenzer. *Zahnärztliche Chirurgie*. Thieme Verlag, 2000.
- [46] R.E. Outerbridge. The etiology of chondromalacia patellae. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 43:752–757, 1961.
- [47] A.M Davies; H. Petterson, editor. *Orthopedic Imaging, Techniques and Applications*.
- [48] N.D. McKay P.J. Besl. A method for registration of 3-D shapes. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 14(2):239–256, 1992.
- [49] Dr. Marc Schmitter. Bildgebung des Kiefergelenks in der Funktionsdiagnostik, März 2008.
- [50] W.M. Wells S.K. Warfield, K.H. Zou. Simultaneous Truth and Performance Level Estimation (STAPLE): An algorithm for the validation of image segmentation. *IEEE TMI*, 23(7):903–921, 2004.
- [51] J. Baker et al. T.D. Spector, J. Cicuttini. Genetic influences on osteoarthritis in women: A twin study. *Annals of the Rheumatic diseases*, pages 940–944, 1996.
- [52] Hong Yi Timothy S. Newman. A survey of the marching cubes algorithm. *Computers and Graphics*, 30:854–879, 2006.
- [53] M.J. Burge W. Burger. *Digitale Bildverarbeitung*. Springer Verlag, 2005,2006.
- [54] M. Weber. *Wirkung von Ausdauerbelastung auf den Organismus von Übergewichtigen und adipösen Menschen*. 2008.
- [55] Harvey E. Cline William E. Lorenzen. Marching Cubes: A high resolution 3D surface construction algorithm. *Computer Graphics*, 21:163–169, 1987.
- [56] A. Wirth. *Adipositas-Fibel*. Springer-Verlag.
- [57] W.E. Lorenzen W.S. Schroeder, J.A. Zarge. Decimation of triangle meshes. *SIGGRAPH*, 26(2):65–70, 1992.

Teil VIII

Danksagung

Ganz besonders möchte ich an dieser Stelle Professor Dr. Karl-Hans Englmeier danken, der mich als Doktorandin angenommen und diese Arbeit möglich gemacht hat. Ohne sein Engagement, die tatkräftige fachliche Unterstützung, seine Geduld und seine aufmunternden Worte wäre die Bearbeitung dieser anspruchsvollen Thematik in dieser Form nicht möglich gewesen!

Desweiteren möchte ich Dr. Harry Hoellig danken, der die oben beschriebene Methode entwickelt und programmiert hat und der mir bei allen - vor Allem die Informatik betreffenden - Fragestellungen stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ganz herzlich danke ich auch Professor Dr. med. Heiko Graichen, Chefarzt an der Orthopädischen Asklepios-Klinik Lindenlohe und Dr. med. Rüdiger von Eisenhart-Rothe, Direktor der Klinik für Orthopädie am Klinikum Rechts der Isar für die gute Zusammenarbeit und das Bereitstellen der MRT-Aufnahmen, auf denen diese Arbeit basiert.