

Sachbericht zum Verwendungsnachweis

**Verbundprojekt: Digitale Unterstützung der Kraniosynostose-Therapie und -
Nachsorge (DUKAT) - Teilvorhaben: Erforschung und Entwicklung einer
Softwarelösung zur automatisierten Planung und Konstruktion von
Osteosynthesystemen und OP-Hilfsmitteln für die Kraniosynostose-Versorgung**

Teil I - Kurzbericht

**1 Ursprüngliche Aufgabenstellung sowie den wissenschaftlichen und
technischen Stand, an den angeknüpft wurde**

Das Gesamtziel des Verbundprojekts DUKAT bestand in der Erforschung und der prototypischen Erprobung einer Versorgungskette zur Diagnose, Therapie sowie Nachsorge von Kraniosynostosepatienten. Im Zuge dessen wurde ein optischer Scanner zur Erfassung der Kopfform entwickelt. Die daraus resultierenden Daten dienen der softwaretechnischen Komponente als Input für die automatisierte Planung und Konstruktion von patientenindividuellen OP – Hilfsmitteln für die Kraniosynostoseversorgung.

Als Kraniosynostose wird der vorzeitige Verschluss einer oder mehrerer Schädelnähte in den ersten Lebensmonaten nach der Geburt bezeichnet. Dies kann zu einem abnormen Schädelwachstum, verbunden mit erhöhtem Hirndruck und neurologischen Symptomen, führen. Eine operative Korrektur der Schädeldeformität ist aus funktionellen sowie ästhetisch-psychologischen Gründen indiziert. Sie erfolgt in der Regel zwischen dem 6. und 12. Lebensmonat. Als chirurgische Standardbehandlung einer Kraniosynostose gilt die offene Schädelknochen-Remodellierung. Dabei wird zunächst der Schädelknochen freigelegt und segmentiert. Die einzelnen Knochensegmente werden intraoperativ zur gewünschten Soll-Schädelform zusammengesetzt, ggfs. aktiv verformt und mithilfe von Osteosynthesystemen (OSS), bestehend aus Miniplatten, Schrauben, Drähten und Meshes aus Titan, Stahl oder resorbierbaren Materialien, miteinander verbunden. Zunehmend finden dabei patientenindividuelle OP-Hilfsmittel (Schablonen) zur Unterstützung des Chirurgen bei der Segmentierung und Ausformung des Schädels Anwendung. Patientenindividuelle Osteosynthesysteme und Hilfsmittel sowie die digitale OP-Planung können die medizinische und ästhetische Ergebnisqualität nachweislich erhöhen und die OP-Dauer signifikant reduzieren. OP-assoziierte Risiken für die Kinder werden damit deutlich verringert.

Für die patientenindividuelle Konstruktion der Hilfsmittel sowie die OP-Planung werden radiologische 3D-Aufnahmen des Kopfes benötigt. Diese werden bislang mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) aufgenommen. Beide bildgebenden Verfahren gehen jedoch mit sehr hohen physischen und psychischen Belastungen für die Kinder einher (ein erwiesenes erhöhtes Krebsrisiko durch Röntgenstrahlenexposition (CT) bzw. unerwünschte Nebenwirkungen einer notwendigen Sedierung (MRT), allgemeiner Stress und Angst).

Ziel des Teilvorhabens der KLS Martin SE & Co. KG (KLS) (zum Zeitpunkt der Antragstellung: Karl Leibinger Medizintechnik GmbH & Co. KG) war es, eine digitale Prozesskette zur automatisierten Schädelrekonstruktion, Osteosynthesystem- sowie Hilfsmittelmodellierung zu entwickeln und bereitzustellen, die den manuellen Modellierungs- und Planungsprozess standardisiert und

gleichzeitig effizienter gestaltet.

Die erstmalige Aufstellung und klinische Integration einer digitalen Versorgungskette zur Behandlung von Kraniosynostosen war eine zentrale Innovation des Projekts. Nie zuvor wurde der gesamte Behandlungsverlauf phasenübergreifend dargestellt und allen an der Versorgung Beteiligten in einem durchgängig digital abgebildeten Prozess verfügbar gemacht. Behandelnde Chirurgen und Konstruktionsingenieure werden während der Therapie und Nachsorge der Patienten durchgängig mit digitalen Tools unterstützt. Die manuellen Arbeiten werden reduziert und Medienbrüche vermieden. Gleichzeitig ermöglicht die digitale Versorgungskette eine höhere Transparenz der Prozessabläufe.

2 Ablauf des Vorhabens

Der Schwerpunkt der Projektarbeit von KLS lag auf der Erforschung und Konzeption einer durchgängig digitalen Prozesskette zur Modellierung der Ist- und Soll-Schädelformen. Grundlage hierfür waren optische 3D-Scans, die mittels des DUKAT-Scanners erstellt wurden. Eine besondere Herausforderung stellte dabei die äußerst begrenzte Verfügbarkeit von CT-Daten gesunder Kleinkinder dar, was erhebliche technologische Hürden für die Modellbildung mit sich brachte.

Es wurde ein neuartiger Algorithmus entwickelt, der auf Basis der vorhandenen Datensätze zusätzliche Schädelmodelle simuliert. Auf diese Weise konnte die verfügbare Datenbasis in silico erweitert und die Voraussetzung für nachgelagerte Entwicklungsschritte geschaffen werden.

Im Verlauf der Projektumsetzung traten mehrere unvorhergesehene Herausforderungen auf, die den planmäßigen Fortschritt der FuE-Arbeiten beeinträchtigten und eine Verlängerung der Projektlaufzeit um sechs Monate erforderlich machten.

3 Wesentlichen Ergebnisse sowie ggf. die Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen

Die im Teilprojekt von KLS ursprünglich definierten Ziele weitgehend erreicht werden. Die entwickelte digitale Prozesskette ermöglicht eine präoperative Planung der Kraniosynostoseversorgung ohne physische Belastung und gesundheitliche Risiken für die betroffenen Kinder. Mittels digitaler Erfassung der individuellen IST-Schädelform und der darauf basierenden Rekonstruktion einer patientenspezifischen SOLL-Form lassen sich Operationsschablonen schnell und mit hoher Präzision modellieren. Dies trägt wesentlich zur Reduktion der Operationszeit sowie zur Verbesserung des medizinischen Outcomes bei.

Da die klinische Relevanz des Scannens gesunder Kinder aus ethischen und praktischen Gründen nur in Ausnahmefällen gegeben ist, wurde im Projekt die synthetische Generierung vollständiger Schädelmodelle erforscht. Die daraus resultierenden Verfahren wurden erfolgreich in ein Softwaretool überführt. Die gewonnenen Erkenntnisse bieten zudem Potenzial für die Entwicklung vergleichbarer Rekonstruktionswerkzeuge für andere anatomische Strukturen.

Die Zusammenarbeit mit den Verbundpartnern war durch einen intensiven, bidirektionalen Wissenstransfer geprägt. Mit der Firma Hugo Rost erfolgte eine enge Kooperation bei der Entwicklung von Modellen für die optische Scannertechnologie sowie bei der Skalierung der erzeugten 3D-Scans. Mit dem klinischen Partner – zunächst dem Universitätsklinikum Leipzig, später dem Universitätsklinikum Tübingen – bestand eine enge Abstimmung bei der Datenerhebung zur Modellgenerierung und -validierung sowie bei der Entwicklung und Erprobung der operativen Hilfsmittel.

Sachbericht zum Verwendungsnachweis

Verbundprojekt: Digitale Unterstützung der Kraniosynostose-Therapie und - Nachsorge (DUKAT) - Teilvorhaben: Erforschung und Entwicklung einer Softwarelösung zur automatisierten Planung und Konstruktion von Osteosynthesystemen und OP-Hilfsmitteln für die Kraniosynostose-Versorgung

Teil II - Sachbericht

1 Durchgeführte Arbeiten

Die Arbeiten des Teilprojekts von KLS im Rahmen des Verbundprojektes DUKAT gliederten sich in vier Arbeitspakete. Im Folgenden werden die durchgeführten Arbeiten und die erzielten Ergebnisse eingehend dargestellt.

1.1 AP1: Gesamtsystem- und Prozesskonzeption

Mit Projekteinstieg fand eine umfassende Literaturrecherche zum aktuellen Stand der Technik statt. Schwerpunkt waren die optische Datenerfassung und 3D – Modellerstellung auf Basis von optischen Daten. Ergänzend wurden Beiträge zur automatisierten Verifikation der Datenkonsistenz recherchiert, um die Grundlage für eine robuste digitale Prozesskette zu schaffen.

Die Anforderungen an das Teilsystem von KLS wurden zur Analyse und Verifikation interdisziplinär zwischen den Bereichen Implantat-Entwicklung, Softwareentwicklung und Produktmanagement abgestimmt. Im Rahmen des Risikomanagements identifizierte das Projektteam potenzielle Projektrisiken, die systematisch erfasst wurden.

Der Schwerpunkt von KLS lag auf der softwaretechnischen Realisierung zur Unterstützung der operativen Versorgung, sowie der Nachsorge bei Kraniosynostosen. Die ursprünglich vorgesehene KI-basierte Umsetzung wurde im Projektverlauf durch den Geometric Morphometrics -Ansatz ersetzt. GMM ermöglichte die quantitative Analyse geometrischer Strukturen und die Identifikation von Formähnlichkeiten innerhalb der vorliegenden Datensätze. Diese geometrischen Merkmale wurden gezielt zur Optimierung der präoperativen Planungsprozesse eingesetzt. Ausgehend von den durch den optischen Scanner von Hugo Rost erfassten Bilddaten ergab sich initial für die Software-Pipeline der in Abbildung 1 dargestellte Ablauf:

- Oberflächeninformation: bereitgestellt als z.B. stl-File durch den Datentransfer mit dem Universitätsklinikum Leipzig (UKL) über IPS Gate®.
- Landmark Template: einmalige Definition von vorab definierten anatomischen, Curved sowie Surface Landmarken bildete die Basis für den GMM-Ansatz.
- Landmark Warping: Für jeden weiteren Fall wurden nur anatomische und Curved Landmarken gesetzt. Die Surface Landmarken wurden durch den Warping Schritt vom Template auf den aktuellen Fall projiziert.
- Statistische Analyse: Sobald alle Fälle über eine komplette Landmark-Konfiguration verfügten, konnten verschiedene statistische Auswertungen durchgeführt werden.
- SOLL – Schädel Berechnung: das Weichgewebe wurde vermessen und anschließend durch den erstellten Algorithmus subtrahiert.

Im Zuge der fortschreitenden Ausarbeitung des Scanner-Konzepts, der Definition des Scanprozesses sowie der Spezifikation der Datenflüsse wurde die Risikoliste angepasst und erweitert. Es sind über 60 identifizierte Risiken dokumentiert und zum aktuellen Stand bewertet.

Risiko-ID-Nr. [Risk ID#]	Gefährdungsart [Kind of hazard]	Gefährdung [Hazard]	Betroffene Produkte [Affected products]	Phase des Lebenszyklus [Life cycle phase]	Bereich in dem das Risiko auftritt [Area in which the risk occurs]	Risikoanalyse [Risk analysis]		Gefährdungssituation (unter Normal- und Fehlerbedingung) [Hazardous situation (under normal and single fault condition)]	Potentieller Schaden [Potential harm]	Schweregrad [Severity]	Ausfallrisiko- wahrscheinlichkeit	Zuordnung in Risikograph [Rating in the risk graph]	Verbleibendes Einzelrisiko (Risiko-Nutzen-Analyse) [Residual individual risk (benefit-risk analysis)]	Risikobewertung [Risk assessment]	Risikoherrschung [Risk control]	Erfüllene Risikostreue [Risk of new]
						Vorhersehbare Abfolge von Ereignissen [Foreseeable sequence of events]	Maßnahmen [Protective measures]									
	Biokompatibilität [Biocompatibility]	Unzureichende Biokompatibilität (z. B. Toxizität, Allergenität, Irritation, ...) [Insufficient biocompatibility (e.g. toxicity, allergenicity, irritation, ...)]	Patientenindividuelle OP-Hilfsmittel [Guides]	Der Herstellung hochgelagerte Phasen [Post production phases]	Anwendung [Application]	Bruch des Produkts [Breakage of product]	Verbleibende Bruchstücke im Operationsfeld [Remaining fragments in the surgical field]	Entzündung [Inflammation]								
	Chemische Gefährdungen [Chemical hazards]	Verunreinigung des Produkts / Rückstände [Contamination of the product / residues]	Patientenindividuelle OP-Hilfsmittel [Guides]	Der Herstellung hochgelagerte Phasen [Post production phases]	Lagerung / Transport [Storage / transport]	Verpackung wird während Lagerung / Transport beschädigt aufgrund von falscher Handhabung (z. B. ungeeignete Umgebungsbedingungen wie Temperatur, Feuchtigkeit, oder grober Umgang mit Produkt, ...) [Packaging is damaged during storage / transport due to wrong handling (e.g. inadequate surrounding conditions like temperature, humidity, or rough handling of the product, ...)]	Kontaminiertes Produkt [Contaminated product]	Entzündung [Inflammation]								
	Hilfs- und Betriebsstoffe [Adjuvants]		Patientenindividuelle OP-Hilfsmittel [Guides]	Designtransfer und Herstellung [Design transfer and production]	Produktion [Production]	Verwendung von falschen Hilfsstoffen [Use of wrong adjuvants]	Kontaminiertes Produkt [Contaminated product]	Entzündung [Inflammation]								

Abbildung 2: Überarbeitete Risikoanalyse zu aktuellem Projektstand

1.2 AP2: Optischer Scanprozess (IST-Kopfmodell)

Zur Validierung der Scengenauigkeit des im Projekt entwickelten Kopfscanners wurde ein Verfahren definiert, bei dem additiv gefertigte Modellschädel mittels eines Referenz-Scanners erfasst werden sollten.

Aus den vorhandenen Referenzdaten wurden zwei Schädelmodelle ausgewählt und jeweils zweimal mittels additiver Fertigung am Standort von KLS hergestellt. Dabei kam derselbe Produktionsprozess zur Anwendung, das auch für aktuelle Produktreihen von KLS genutzt wird. Ein Schädelset wurde an den Projektpartner Hugo Rost übermittelt, das zweite verblieb zur weiteren Verarbeitung und Analyse bei KLS.

Diese Referenzdatensätze wurden mit einem optischen Handscanner der Firma Artec generiert, der aufgrund seiner hohen Auflösung für diesen Zweck angeschafft wurde. Es wurden mehrere initiale Testscans durchgeführt. Die erzielte Scanqualität wies jedoch erhebliche Defizite auf: Insbesondere kam es zu fehlerhaften Bildpositionierungen, wodurch ein zuverlässiges Zusammenführen der Daten zu einem geschlossenen Oberflächenmodell nicht möglich war. Darüber hinaus traten bei umfangreichen Scandateien Übertragungsabbrüche zwischen Scanner und Auswertungsrechner auf.

Zur Verbesserung der Scanqualität wurde eine Anwenderschulung für einen Projektmitarbeiter im Rahmen des bereits bestehenden Servicepakets des Scanner-Händlers in Anspruch genommen. Im Anschluss konnten erste qualitativ verwertbare Scans erzeugt werden, auf deren Grundlage ein Flächenvergleich zwischen dem optischen Scan und der zugrunde liegenden digitalen Schädelmodell-Datei durchgeführt wurde (siehe Abbildung 3).

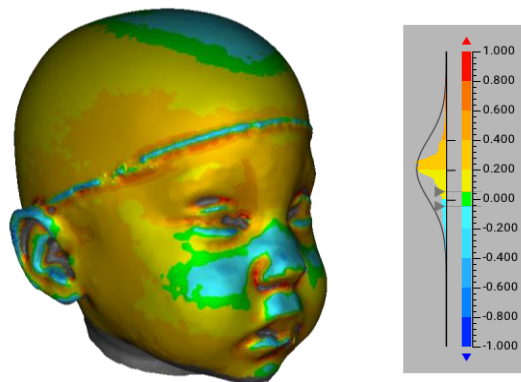


Abbildung 3: Ergebnis des Flächenvergleichs vom physischen und digitalen Schädelmodell, erstellt mit dem optischen Scanner Artec Leo

1.3 AP 3: Automatisierte 3D-Modellierung der IST-Schädelform, Rekonstruktion eines optimalen SOLL-Schädelmodells

Datenakquise und -aufbereitung

Zu Projektbeginn konnten aus dem bestehenden Datenfundus von KLS insgesamt 17 Datensätze – bestehend aus IST-Schädelformen und zugehörigen Referenzmodellen zur Verfügung gestellt werden. Diese wiesen jedoch bereits eine weitreichende Vorverarbeitung auf, wodurch relevante anatomische Details, wie zum Beispiel die Schädelnähte, verloren gegangen waren. Deshalb wurde ein Workflow zur synthetischen Generierung bzw. Modifizierung der Referenzdaten konzipiert.

Ergänzend stellte das Universitätsklinikum Leipzig (UKL) eine Auswahl an MRT-Datensätzen (inklusive Black – Bone MRT) zur Verfügung, die sowohl Fälle von Kraniosynostose als auch gesunde Proben umfasste. Für die Analyse und Aufbereitung der MRT – Daten wurden 3D-Slicer (<https://www.slicer.org/>) sowie FSL (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>) verwendet. Die integrierte Datenaufbereitungspipeline ermöglichte eine automatisierte, standardisierte und reproduzierbare Segmentierung sowohl der äußeren Hautoberfläche als auch des darunterliegenden Schädelknochens.

Die Auswertung zeigte jedoch, dass die Bildauflösung im Bereich der Schädelkalotte nicht ausreichte, um eine präzise und differenzierte Segmentierung von Weichgewebe und Knochenstrukturen vorzunehmen.

Publikationsdaten

Wie bereits eingangs erwähnt, konnten durch weitere Recherchen öffentlich zugängliche CT – Daten von gesunden Föten mit einem Gestationsalter von 39 – 42 Wochen identifiziert werden. Nach eingehender Prüfung und fachlicher Rücksprache mit den klinischen Projektpartnern wurden sechs dieser Datensätze als valide Referenzen für das Vorhaben eingestuft.

Erwerb von Daten von Kraniosynostose-Patienten

Für die Modellierung der IST-Schädelknochenform war eine belastbare Datenbasis mit realen Patientendaten unerlässlich. Die intern bei KLS sowie an der Universitätsklinik Leipzig verfügbaren Datensätze erwiesen sich jedoch hinsichtlich Umfangs und Qualität als nicht ausreichend. Daher wurden CT-Daten von Kindern mit Kraniosynostose über externe Partner erworben. Insgesamt konnten dadurch 87 CT – Datensätze gewonnen werden. Basierend auf den folgenden Kriterien wurde 22 Datensätze für weitere Analysen ausgewählt:

- Alters des Patienten unter 16 Monate
- Vorliegende CT-Scans mit einer maximalen Schichtdicke von 1mm.

Die Verteilung dieser final berücksichtigten Datensätze ist in der nachfolgenden Abbildung grafisch dargestellt.

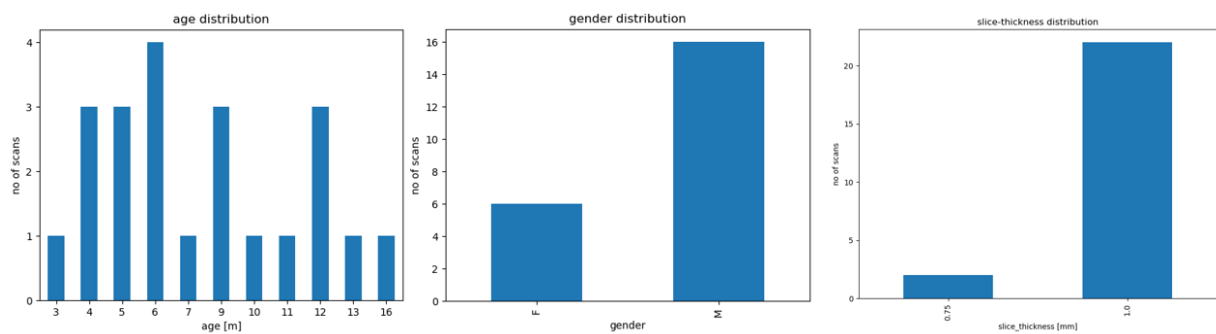


Abbildung 4: Beschaffenheit der extern bezogenen Daten

Landmark Template und Landmark Generierung

Sämtliche verfügbaren Datensätze wurden einheitlich aufbereitet und – sofern erforderlich – segmentiert. Der ursprüngliche auf Landmarken basierte Ansatz benötigte ein Landmark Template, d.h. für eine Referenzfall wurden mithilfe der Open-Source-Software MorphoDig (<https://morphomuseum.com/aboutMorphoDig>) anatomische, curved und (semi-) surface Landmarken (ALM; CLM; SLM) einmalig manuell definiert. Die ALM basierten, auf in der Fachliteratur etablierten Definitionen, und sind in

Tabelle 1 aufgeführt. Die CLM wurden entlang der oberen Hälfte des Orbitabogens positioniert. Abbildung 5 zeigt das vollständig definierte Landmark-Template.

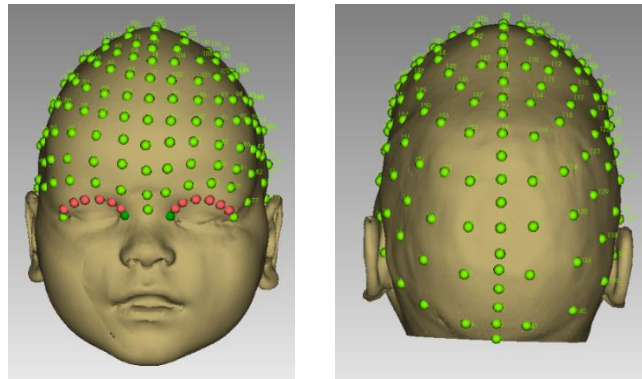


Abbildung 5: Landmark Template: die roten Landmarken bilden die CLM mit dunkelgrünem Startpunkt. Die hellgrünen Landmarks stellen sowohl ALM als auch SLM dar.

Tabelle 1: Anatomische Landmark Liste

Landmarknummer	Bezeichnung
1	Glabella
2	Frontomalare orbitale – links
3	Frontomalare orbitale – rechts
4	Nasale
5	Auriculare – links
6	Auriculare – rechts
7	Lambda
8	Pterion – links
9	Pterion – rechts
10	Asterion – links
11	Asterion – rechts
12	Inion
13	Bregma – anterior
14	Bregma – posterior

Für alle weiteren Fälle wurden nun mehr ALM und CLM manuell gesetzt, wie in Abbildung 6 (a) dargestellt. Die SLM wurden mithilfe von Landmark – Warping vom zuvor definierten Template auf den jeweiligen Oberflächenscan übertragen. Die Ergebnisse dieses Warping-Prozesses wurden anschließend visualisiert, um deren Plausibilität zu überprüfen. Abbildung 6 (b) zeigt die gewarpte Landmark-Konfiguration mit farbkodierten Punkten in RStudio (<https://posit.co/download/rstudio-desktop/>), während Abbildung 6 (c) die visuelle Überprüfung in der Software MorphoDig dokumentiert.

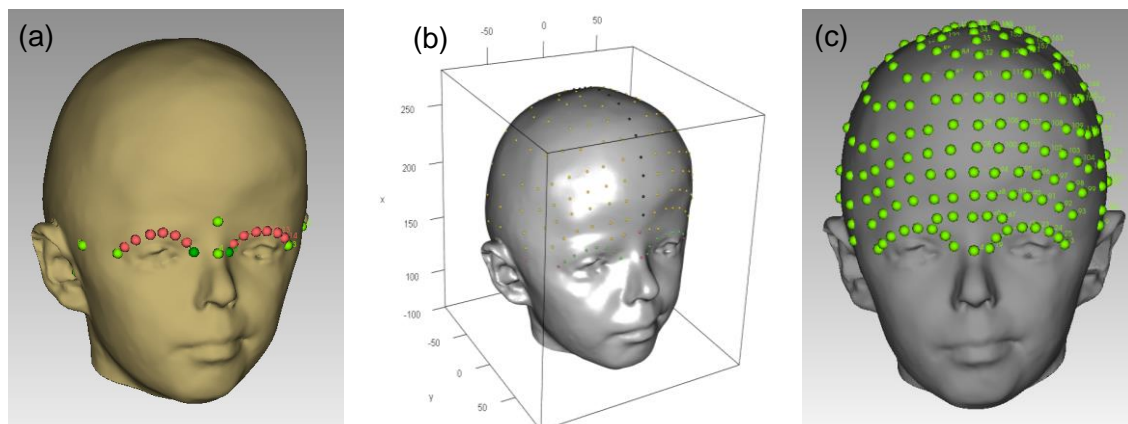


Abbildung 6: Landmark warping Schritt (a) Definition von ALM und CLM für einen Fall, (b) R - Skript warping Output mit Farbcodierung, (c) Überprüfung in MorphoDig mit importiertem Oberflächenscan plus dazugehörigen Landmarks.

Das Landmark-Warping wurde auf alle, zu diesem Zeitpunkt verfügbaren Datensätze, angewandt. Die vollständige Landmark-Konfigurationen, dienen als Grundlage für weiterführende statistische Analysen, sowie für die Berechnung der jeweiligen SOLL-Schädelformen.

Automatisierte Landmark – Generierung

Zu einem späteren Zeitpunkt im Projektverlauf ergab sich die Möglichkeit intern auf einen Software – Prototypen für die automatisierte Landmark – Generierung anhand einer Referenz zuzugreifen. Input für die Landmark-Generierung sind zum einen der neue Datensatz (ein oder mehrere STL – Files) und die Referenz (STL – File und Landmark-Konfiguration). Das Tool verwendet globale (RANSAC) und lokale (ICP) Registrierungsschritte, um die neuen Datensätze mit dem Template auszurichten, um anschließend die Landmarken korrekt zu übertragen. Dieses In – House Tool bringt somit nicht nur eine wesentliche Zeitersparnis mit sich, sondern gestalten den Landmarking Prozess auch reproduzierbar. Die automatisierte Landmarken – Generierung hat die Generierung mittels Warping und Sliding somit abgelöst.

Exkurs – Referenzdaten

Der Warping-Schritt wurde auch auf die ursprünglich vorgesehenen Referenzdatensätze angewendet. Dabei zeigte sich deutlich, weshalb deren zunächst nicht weiterverfolgt werden konnte. Abbildung 7 (a) zeigt einen solchen Datensatz, bei dem der Bereich oberhalb des Jochbeins abgeschnitten ist, wodurch der anschließende Warping-Prozess – wie in Abbildung 7 (b-c) dargestellt – keine verwertbaren Ergebnisse lieferte. Die fehlende Information über die Schädelnähte verhindert zusätzlich das zuverlässige Setzen der ALM.

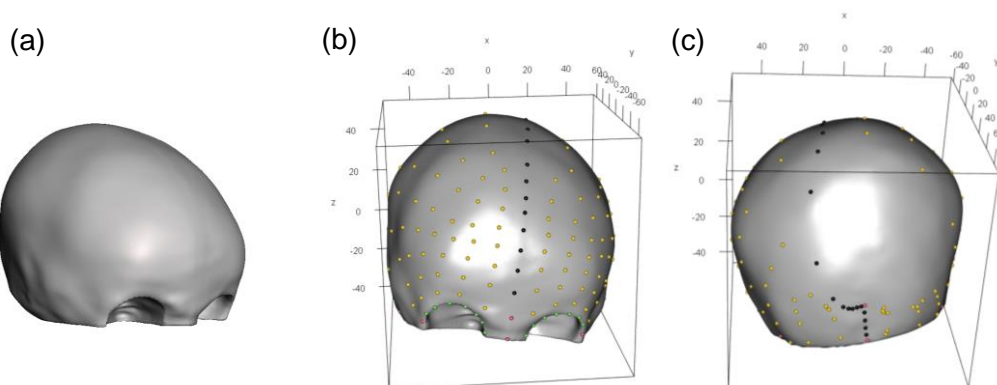


Abbildung 7: Referenzdaten Warping - (a) zusammenbeschnittener Referenzdatensatz, (b) Warping Ergebnis im Stirnbereich, (c) Warping Ergebnis am Hinterkopf

Synthetische Datengenerierung

Die synthetischen Datengenerierung umfasste die algorithmische Erstellung vollständiger Schädelmodelle auf Basis der partiell vorliegender Datensätze. Dazu wurden Fälle mit vollständiger Landmarken-Konfiguration und zugehöriger STL-Oberflächendatei als Referenz genutzt. Der zentrale Unterschied zum vorherigen Workflow ist die Schätzung fehlender Landmarken: Falls bestimmte Landmarken, aufgrund unvollständiger Oberflächendaten, nicht korrekt übertragen werden konnten, wurden sie als fehlend definiert. Ihre eigentliche Position wird basierend auf der vollständigen Landmark - Konfiguration des Templates bestimmt. Diese neue Landmarken – Konfiguration dient als Grundlage für den Landmark – Surface Warp (STL – File Generierung anhand der Landmarken). Der Workflow ist in Abbildung 8 dargestellt.

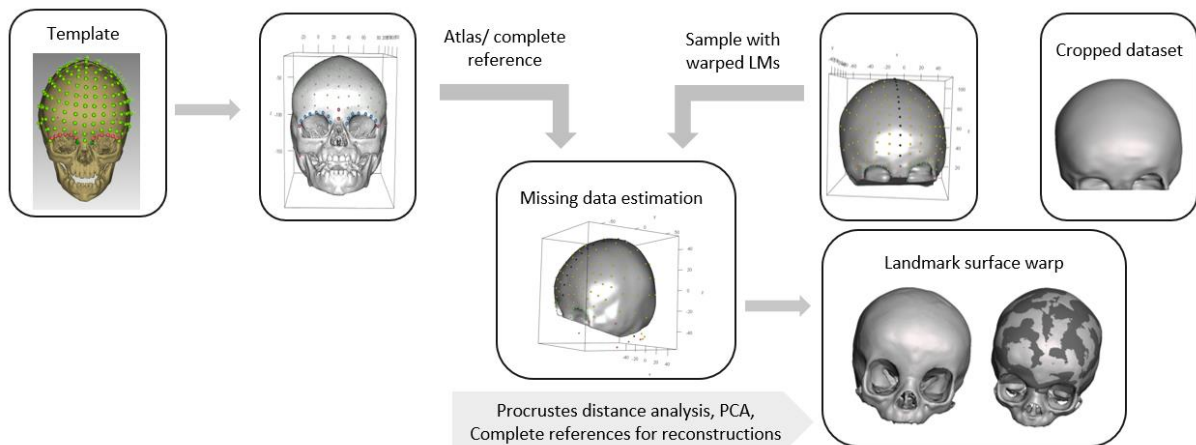


Abbildung 8: Workflow zur synthetischen Datengenerierung

Statistische Datenauswertung

Für die Untersuchung der Schädelgeometrien bzw. deren geometrischen Charakteristiken kann, sobald vollständige Landmark – Konfigurationen vorhanden sind eine Principal Component Analysis (PCA) durchgeführt werden. Durch die Analyse ergeben sich die minimalen und maximalen Principal Component (PC) – Scores, welche die geometrischen Hauptunterschiede im gewählten Datensample entlang der jeweiligen Hauptkomponente zeigen. Abbildung 9 zeigt die Extremwerte der PC – Scores (PC1–PC3) von der PCA der 21 Referenzdatensätze mit dem Mean Shape als Zentrum.

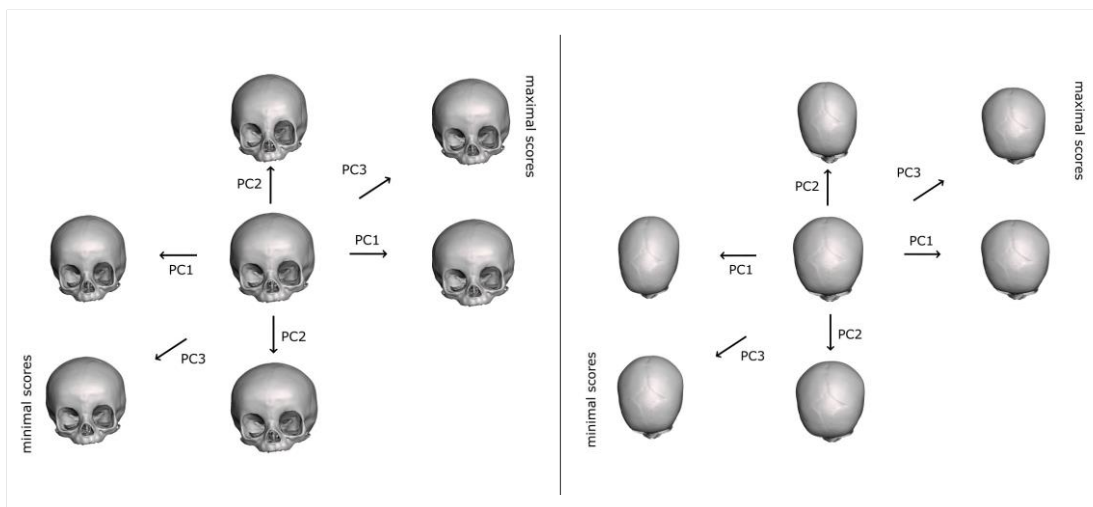


Abbildung 9: Principal Component Analyse der Datensätze

Skalierung der optischen Scans

Die mit dem DUKAT-Prototyp erzeugten optischen 3D-Scans wurden im STL-Format exportiert und mussten im Rahmen der digitalen Workflow-Entwicklung zunächst skaliert werden. Zur Ermittlung des erforderlichen Skalierungsfaktors wurde in der Software GOM Inspect der Abstand zwischen den Mittelpunkten zweier Kugeln im STL-Modell bestimmt (vgl. Abbildung 10). Hierzu wurden im digitalen Modell sogenannte Fittingkugeln auf die repräsentierte Kugelhandel positioniert, deren Mittelpunkte anschließend vermessen wurden. Der so ermittelte Abstand stellte den IST-Wert dar. Der entsprechende SOLL-Wert - also der reale Kugelmittelpunktsabstand - wurde durch den Projektpartner Hugo Rost bereitgestellt. Aus dem Verhältnis von SOLL- und IST-Wert konnte schließlich der spezifische Skalierungsfaktor berechnet werden:

$$\text{Skalierungsfaktor} = \frac{\text{Kugelmittelpunktsabstand}_{SOLL}}{\text{Kugelmittelpunktsabstand}_{IST}}$$

Anschließend erfolgte eine manuelle Skalierung der einzelnen STL-Dateien, welche aus den optischen Scans hervorgegangen sind, entsprechend dem ermittelten Skalierungsfaktor.

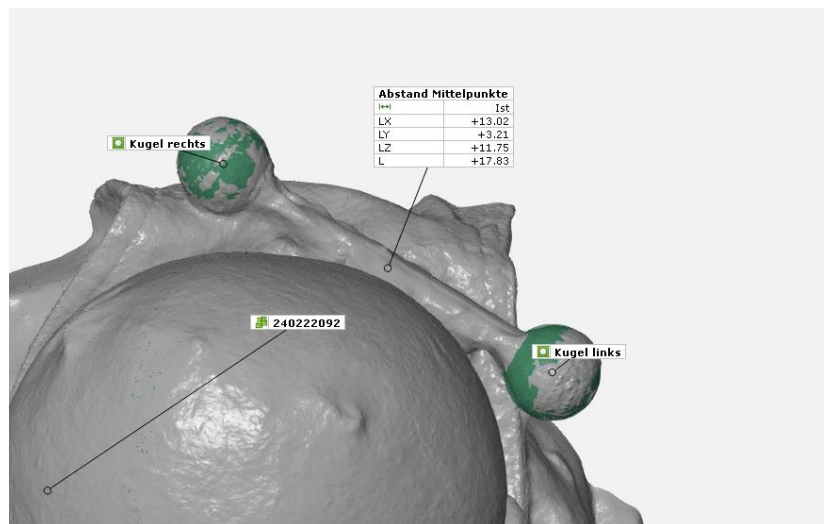


Abbildung 10: Messung der Kugelmittelpunkte in GOM Inspect

Soft Tissue Subtraction (Hautdickensubtraktion):

Für die zuverlässige Berechnung des IST – Schädels sind plausible Hautdickenwerte unumgänglich. Die Hautdickensubtraktion benötigt neben dem jeweiligen STL – File auch Landmarkendaten. Stehen die Landmark-Daten zur Verfügung, so kann mit dem Berechnungsprozess gestartet werden. Verschiedene Ansätze wurden sukzessive durchgespielt – je nachdem wieviel Informationen zu dem aktuellen Zeitpunkt zur Verfügung standen. Die zu Grunde liegenden Schritte sind für die Hautsubtraktion jedoch immer gleich:

- Die geladenen Landmarks dienen als Startpunkt für die Berechnung
- Ausgehend von jedem Landmark – Berechnung des Normalvektors
- Abziehen des Hautdickenwertes: Landmark auf der Hautoberfläche wird entsprechend der Dicke entlang der Normalen verschoben.

Folgende Herangehensweisen wurden untersucht:

- 1. Homogene Hautdicke:** Alle Landmarks wurden entlang ihrer jeweiligen Normalenvektoren um einen konstanten Wert von 4 mm verschoben. Dieser Wert basierte auf einer klinischen Empfehlung durch die beteiligten Chirurgen.
- 2. Subtraktion auf Basis der Dickenvermessungen vom UKL:** Am UKL wurden MRT-basierte Hautdickenmessungen an 16 definierten anatomischen Regionen durchgeführt. Diese Regionen wurden in der Landmarken-Konfiguration über die ALM berücksichtigt. Der jeweils gemessene Dickenwert wurde direkt auf die entsprechende Landmarke angewendet, Zwischenbereiche wurden mittels Interpolation berechnet.

- 3. Berechnung auf Basis des vollständigen Landmark-Templates:** Da sowohl Haut- als auch Knochenlandmarken vorhanden waren, konnte die Hautdicke als euklidische Distanz zwischen korrespondierenden Landmarkenpaaren bestimmt werden. Ausgangspunkt bildeten die Hautlandmarken, deren Abstand zu den jeweiligen Knochenpunkten berechnet wurde.
- 4. Hautdickensubtraktion mittels Raycasting Methode:** Auch bei dieser Methode bildeten die Landmarkenkonfigurationen in Kombination mit den zugehörigen STL-Dateien die Ausgangsbasis. Für jede Haut - Landmarke wurde zunächst ein Normalenvektor berechnet, entlang dessen anschließend ein virtueller Strahl (Ray) mit einer festen Länge von 20 mm ausgesendet wurde. Alle Schnittpunkte des Strahls mit der Knochenoberfläche wurden detektiert und für die Bestimmung der Hautdicke herangezogen. Die euklidische Distanz zwischen dem Auftreffpunkt auf der Hautoberfläche und dem ersten Durchtrittspunkt auf der darunterliegenden Knochenoberfläche bildet die Hautdicke ab.

Grundsätzlich ist diese Methode auch unabhängig von Landmarken einsetzbar – etwa durch Verwendung von jedem Triangle - Centroid oder der Mesh-Vertices als Startpunkte. Dabei ist jedoch der signifikant höhere Rechenaufwand bei Anwendung auf vollständige Mesh-Modelle zu berücksichtigen.

Für den letztendlichen Workflow wird die Raycasting Methode angewandt. Diese lässt sich analog auch für die Auswertung der Knochendicke anwenden. Abbildung 11 zeigt die ermittelte Haut- und Knochendicken des Mean Shapes der gesunden Referenzdatensätze als Heatmap. Die ermittelten Hautdickenwerte konnten im Anschluss zur Bestimmung der zugrunde liegenden Knochenstruktur herangezogen werden.

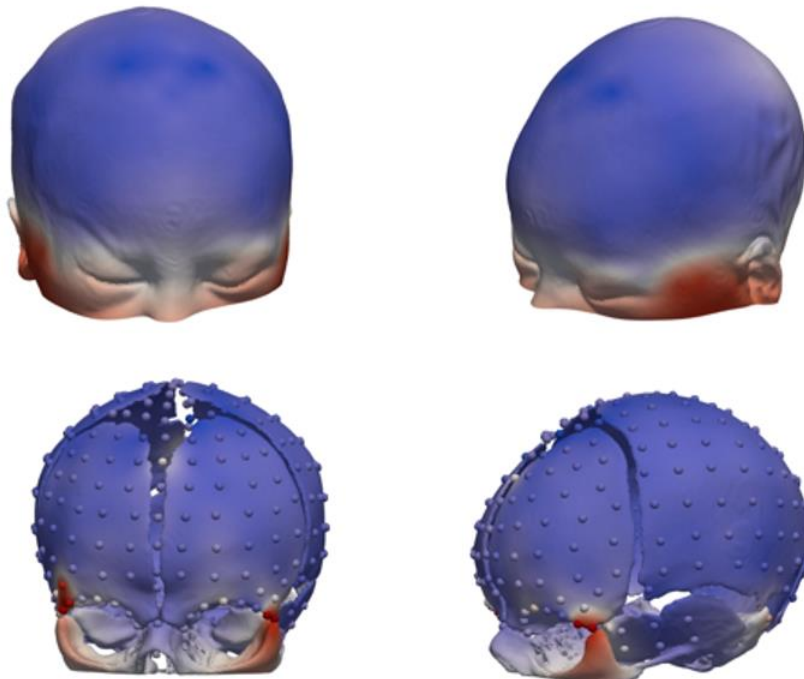


Abbildung 11: Heat Map von Haut- und Knochendicke: Mean shape aus den gesunden Datensätzen.

Ermittlung des IST – Schädels

Die ermittelten Hautdickenwerte werden entlang der zuvor berechneten Normalvektoren – ausgehend von den Landmarken auf der Hautoberfläche – subtrahiert. Auf diese Weise entstand eine verkleinerte

Punktwolke, welche eine Annäherung an die innere Knochenoberfläche darstellte. Für diese Punktwolke bzw. die daraus abgeleiteten Landmarken-Konfiguration wurde eine Procrustes-Distanzanalyse durchgeführt. Ziel war es, den ähnlichsten Schädel aus dem bestehenden Datensatz zu identifizieren.

Dieser ähnlichste Schädel diente im weiteren Verlauf als Referenz für einen Landmark-Surface-Warp. Aus der generierten Punktwolke für den IST – Schädel wird eine Knochenoberfläche generiert. Um den Workflow zu verifizieren wurde die Ermittlung des IST – Schädels initial an jeweils einem gesunden und einem Kraniosynostosefall getestet, wo sowohl die Haut-, als auch die Knochenoberfläche bekannt war. Mit dem Soll – Ist Vergleich in Abbildung 12 und Abbildung 13 wird der Unterschied zwischen dem ursprünglichen STL-Scan und der rekonstruierten Knochenoberfläche in Python, gegenübergestellt.

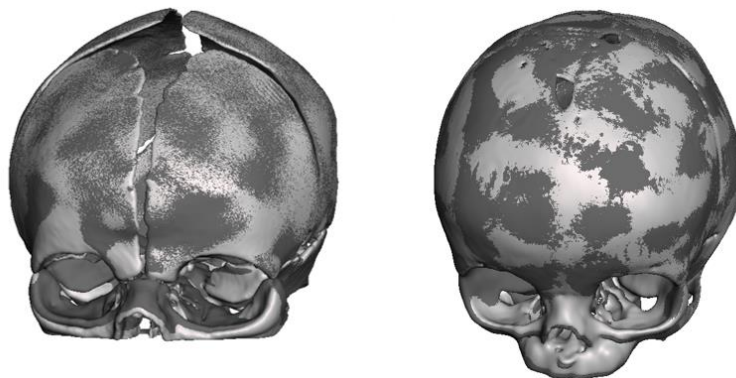


Abbildung 12: Hellgrau - originales stl File; Dunkelgrau - Landmark surface warp Ergebnis (Python)

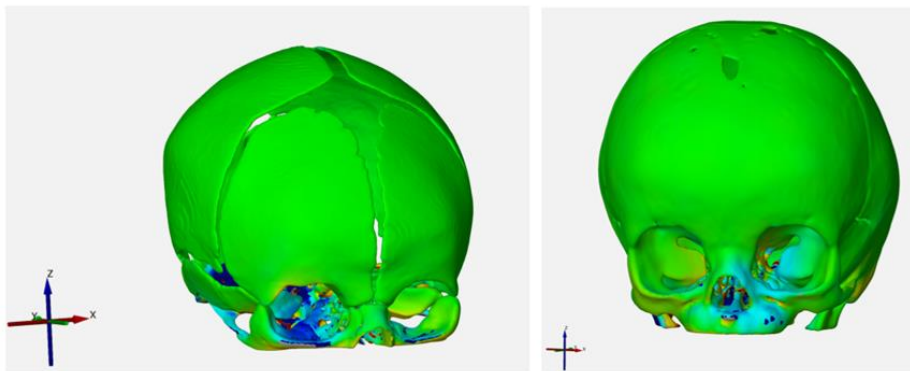


Abbildung 13: Soll-Ist-Vergleich des originalen stl File und dem Landmark Surface Warp aus Python.

Hautdickenauswertung

Neben der Verifizierung wurden auch andere Auswertungen durchgeführt. Beispielsweise wurde eine Gegenüberstellung der mittleren Haut- und Knochendicken der gesunden Referenzdaten und Kraniosynostosedaten - unterteilt in Kraniosynostosetyp erstellt.

Außerdem wurde ein Vergleich der MRT-Dickenmessungen vom UKH - Leipzig mit den berechneten Hautdickenwerten mittels Raycasting angefertigt, um mögliche Unterschiede in der Methodik aufzudecken.

1.4 AP 4: Automatisierte OSS- und Hilfsmittelmodellierung, OP-Planung

Ein zentrales Ziel der FuE-Aktivitäten von KLS bestand in der Reduktion manueller Modellierungsaufwände bei der Planung der Operation und der chirurgischen Hilfsmittel. Im Zuge dessen wurden neue Templates für OP-Schablonen entwickelt und in enger Zusammenarbeit mit klinischen Anwendern hinsichtlich ihrer Praxistauglichkeit evaluiert.

Für dieses Arbeitspaket wurden sowohl die Expertise erfahrener Cranio-Guide-Designer als auch klinischer Anwender eingeholt. In beiden Fällen lag das Hauptaugenmerk auf der Planung des supraorbitalen Bandes, das bei etwa 80 % der betroffenen Patienten eine zentrale Rolle spielt. Grundlage für die softwaregestützte Planung bildet ein standardisiertes Schema, das durch den entwickelten Algorithmus mit konkreten Positionierungsvorschlägen ergänzt wird. Die relevanten anatomischen Bereiche für die Planung von Kraniosynostose-Guides sind in Abbildung 14 dargestellt. Für beide Anwendungsregionen werden mehrere individuelle Operationsguides erstellt.

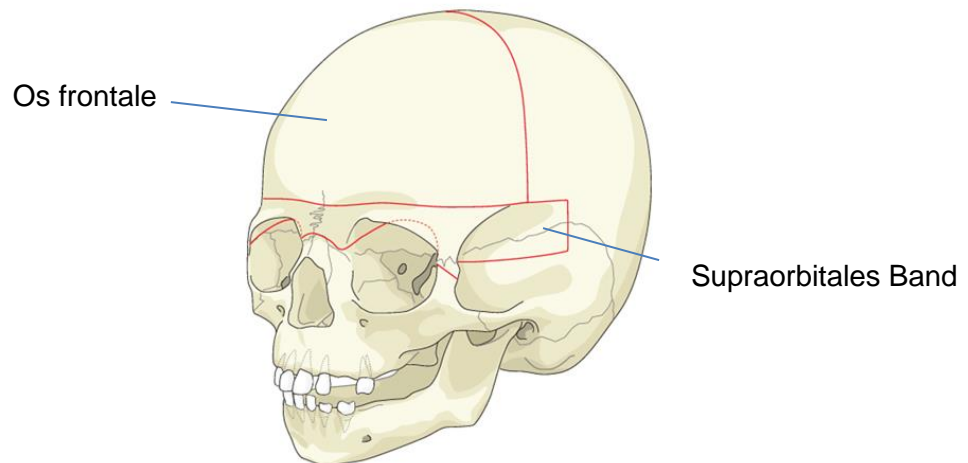


Abbildung 14: Schematische Darstellung der Bereiche für die Kraniosynostose Guide – Planung

Supraorbitales Band: Abbildung 15 (a) veranschaulicht die laterale Planung der Schnittschablone für das supraorbitale Band. Die Länge und Neigung der Schnitte orientieren sich dabei anatomisch am Verlauf des Os zygomaticum. Die Breite und Höhe des Bands variieren je nach klinischer Anforderung typischerweise zwischen 15 mm und 25 mm. Abhängig von der jeweiligen Indikation erfolgte eine Unterteilung des Bands in vier bzw. sechs Einzelsegmente, wie in Abbildung 15 (b-c) dargestellt.

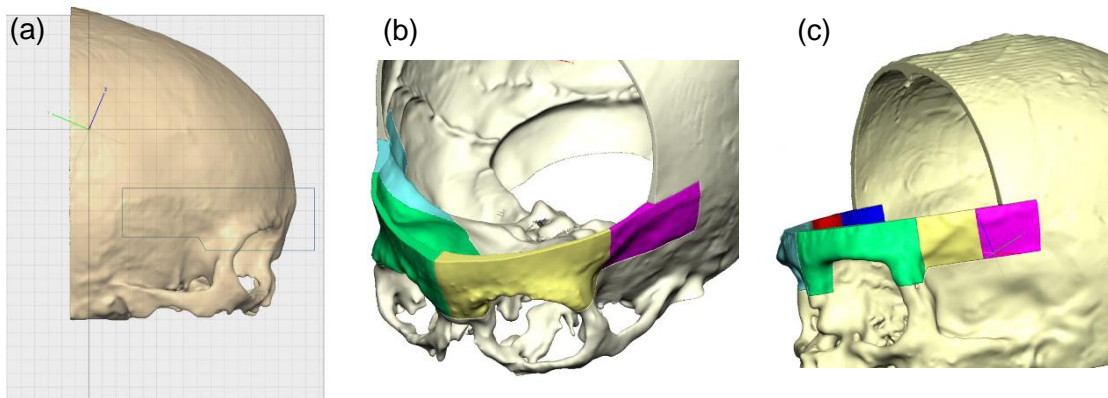


Abbildung 15: Cranio Guide Planung - supraorbitales Band (a) seitliche Planung in Materialise, (b) supraorbitales Band mit vier Segmenten, (c) supraorbitales Band mit sechs Segmenten

Basierend auf den segmentierten Abschnitten des supraorbitalen Bandes wurde ein patientenspezifischer Cutting- bzw. Marking-Guide entwickelt und anatomisch an die knöcherne Struktur angepasst. Die zuvor festgelegten Schnittebenen der einzelnen Segmente dienen dabei als Grundlage für die Führungsschlitze innerhalb des Guides (vgl. Abbildung 16).

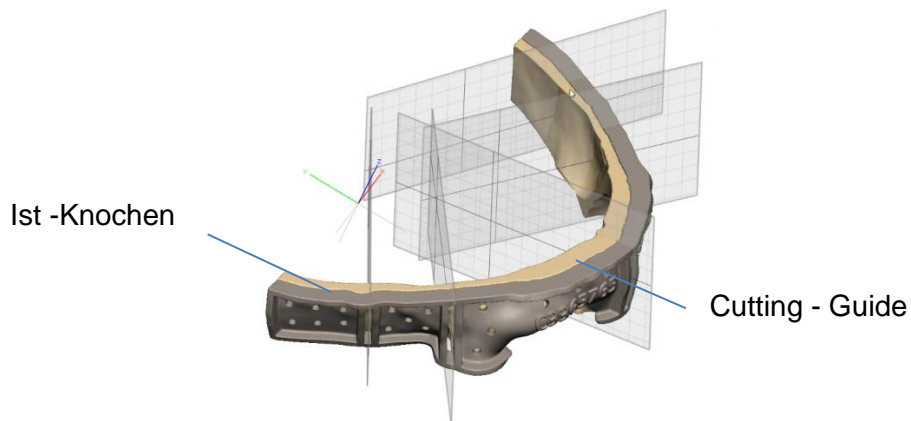


Abbildung 16: Cutting - Guide: die zuvor geplanten Schnittebenen der Segmente sind für die Planung der Schlitzführung ausschlaggebend.

Cutting – Guide - os frontale: Für den Stirnbereich (Os frontale) wird in der Regel ein umfassender Cutting-Guide mit mehreren integrierten Schnittvorlagen angefertigt (siehe Abbildung 17). Grundlage der Modellierung bildete eine geeignete Referenz, die zunächst skaliert und anschließend für die Konstruktion verwendet wurde. Die zugeschnittenen Segmente wurden in den Guide integriert und geometrisch an die Referenzform angepasst. Die enge Abstimmung mit dem Chirurgen war hierbei essenziell, um die klinische Umsetzbarkeit sicherzustellen. Anpassungen während des operativen Eingriffs bleiben dennoch möglich.

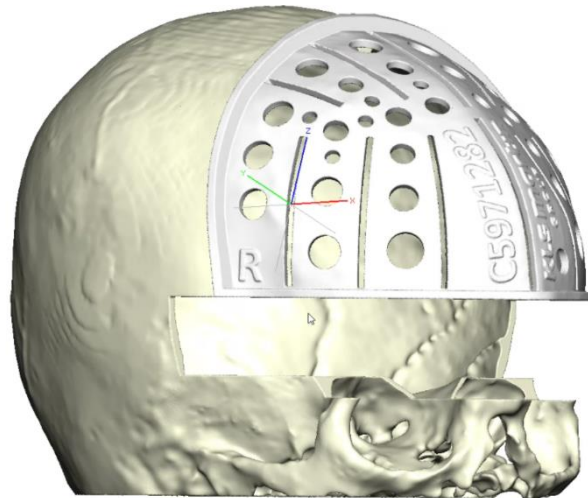


Abbildung 17: Cutting Guide für os frontale mit mehreren Schnittebenen als Vorlage

Positionierungsguide: Für die Planung diente eine an die Referenz angepasste Schädelform als Grundlage. Zur äußeren Stabilisierung wurde der Guide um 3 mm nach außen erweitert. Eine mechanische Fixierung über Bohrungen war nicht vorgesehen. Stattdessen wurden die fragmentierten Schädelteile in die Negativform des Guides eingelegt und von der Innenseite her fixiert. Abbildung 18 zeigt exemplarisch die entsprechend gestalteten Positionierungsguides.

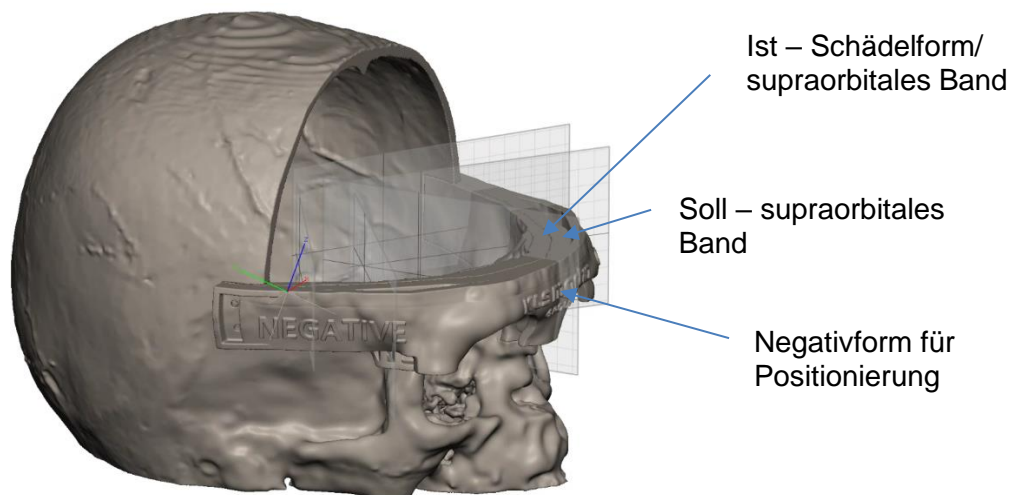


Abbildung 18: Überblick zur Cranio Guide Planung: die IST - Schädelform ist der Ausgangspunkt für die OP. Das SOLL - supraorbitale Band kommt durch den Cutting - Guide und die Anpassung an die Negativform zustande.

Die Ausarbeitung alternativer Ansätze zur Umsetzung des Planungsprozesses wurde zunächst zurückgestellt, bis eine ausreichende Datenbasis sowohl für die Erstellung statistischer SOLL-Schädelmodelle als auch für reale Patientendaten verfügbar ist.

Automatisierte OSS-Modellierung

In Abstimmung mit dem klinischen Projektpartner wurde entschieden, die Entwicklung einer automatisierten Modellierung von Osteosynthesystemen (OSS) nicht weiterzuverfolgen. Die im Rahmen des chirurgischen Eingriffs zum Einsatz kommenden Implantate mussten nicht patientenspezifisch angefertigt werden; hier konnte die intraoperative Anpassung des SonicWeld Rx® Systems ausgenutzt werden. Das eingesetzte Osteosynthesystem SonicWeld Rx® in Kombination mit Resorb x und Resorb xG Platten und Pins ist intraoperativ flexibel modellierbar und erfüllt die klinischen Anforderungen hinsichtlich Stabilität und Handhabbarkeit vollständig. Somit konnte eine wesentlich kosteneffizientere Fallversorgung mittels Standardimplantaten realisiert werden. Aufgrund dieser Tatsache könnte die Versorgung auch eines wesentlich finanziell schwächeren Patientengutes realisiert werden.

Siehe: www.klsmartin.com/news/loesungen-fuer-die-resorbierbare-osteosynthese

2 Wichtigsten Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Im Rahmen des Projekts wurden die zur Verfügung gestellten Fördermittel entsprechend den Vorgaben des Zuwendungsbescheids eingesetzt. Die Ausgaben verteilen sich auf mehrere zentrale Kostenpositionen, die im Folgenden dargestellt werden:

- Personalkosten: Da das übergeordnete Projektziel in der Entwicklung einer digitalen Prozesskette bestand - einschließlich der automatisierten 3D-Modellierung des Patientenschädels aus optischen Scan-Daten sowie der anschließenden Berechnung einer optimalen SOLL-Schädelform - stellen die hierfür erforderlichen Personalkapazitäten den größten Anteil an den Gesamtkosten dar.
- Sachausgaben: Zur Verifizierung der 3D-Modellierungen und Planungen wurde eine intensive Parameter- und Material-Analyse durchgeführt, auf Basis derer eine Vielzahl von Modellen hergestellt wurden, welche zu einer validen Transferierung von Realdaten in digitale Datensätze notwendig waren.
- Reise- und Veranstaltungskosten: Im Rahmen des Projekts wurden Reisen zu Workshops und Projektpartnern durchgeführt. Diese dienten dem fachlichen Austausch sowie der Präsentation von Zwischenergebnissen.
- Investitionen: Es wurden Wirtschaftsgüter angeschafft, die für die Durchführung des Projekts notwendig waren.
- Sonstige Ausgaben: Weitere projektbezogene Kosten, die nicht unter die oben genannten Kategorien fallen, wurden entsprechend den förderrechtlichen Vorgaben abgerechnet.

Die Mittelverwendung erfolgte im Einklang mit den Bestimmungen des Fördergebers. Eine detaillierte Aufstellung aller Ausgaben ist dem zahlenmäßigen Nachweis zu entnehmen.

3 Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten

Im Rahmen des Projekts DUKAT befasste sich KLS erstmals mit der digitalen Modellierung der menschlichen Schädelknochenstruktur auf Basis optischer 3D-Scandaten. Hierzu war die Erarbeitung eines spezifischen Algorithmus erforderlich, der eine automatisierte Negierung der Kopfhaut ermöglicht. Aufgrund der äußerst limitierten Verfügbarkeit geeigneter CT-Daten gesunder kindlicher Schädel war es zudem notwendig, ein neuartiges Verfahren zur in silico-Generierung realistischer Schädelmodelle zu entwickeln. Dieses basiert auf einer statistischen Beschreibung der geometrischen Merkmalsverteilung innerhalb der Zielpopulation. Da für beide Teilbereiche keine Vorarbeiten existierten und auch die einschlägige Fachliteratur nur begrenzte Anhaltspunkte bot, erwiesen sich die hierfür erforderlichen Forschungs- und Entwicklungsleistungen als besonders komplex und arbeitsintensiv.

4 Voraussichtliche Nutzen, insbesondere die Verwertbarkeit des Ergebnisses - auch konkrete Planungen für die nähere Zukunft - im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Im Rahmen des Teilprojekts von KLS konnte gezeigt werden, dass durch die Entwicklung und Implementierung digitaler Workflows zur patientenspezifischen Planung und Konstruktion von Osteosynthesystemen bei Kindern mit Kraniosynostose ein substantieller Beitrag zur Optimierung der chirurgischen Vorbereitung geleistet werden kann. Das auf der Methode der Geometric Morphometrics (GMM) basierende Verfahren zur statistischen Modellierung der IST- und SOLL-Schädelform bietet eine standardisierte und reproduzierbare Herangehensweise für die präoperative Planung.

Die entwickelte Lösung umfasst die Skalierung optischer 3D-Scans mittels berechneter Skalierungsfaktoren, die automatisierte Generierung anatomischer Landmarken sowie verschiedene Verfahren zur Hautdickensubtraktion – darunter die Raycasting-Methode. Die Einbindung von 22 realen CT-Datensätzen von Kraniosynostose-Patienten trug wesentlich zur Erhöhung der Modellgüte bei. Auf Basis der skalierten STL-Daten konnten standardisierte Templates für Osteosyntheseelemente, insbesondere für das supraorbitale Band, entwickelt werden.

Die Vorteile der entwickelten Methodik liegen in der signifikanten Reduktion manueller Modellierungsaufwände, einer erhöhten Planungsgenauigkeit sowie einer verbesserten Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Darüber hinaus ermöglicht die Lösung eine Reduktion belastender CT- oder MRT-Untersuchungen im Rahmen der Operationsplanung, was die physische und psychische Belastung für die betroffenen Kinder deutlich senkt. Die enge Kooperation mit klinischen Einrichtungen wie dem Universitätsklinikum Leipzig, dem Universitätsklinikum Tübingen und dem Universitätsklinikum Linz gewährleistet die klinische Anwendbarkeit und Praxistauglichkeit der entwickelten Verfahren.

In der nächsten Projektphase ist die Validierung der Ergebnisse anhand größerer Fallzahlen vorgesehen, ebenso wie die Überführung in eine CE-zertifizierbare Softwarelösung und die Vorbereitung einer klinischen Pilotphase. Langfristig ist die Integration der entwickelten Workflows in bestehende Systeme zur chirurgischen Planungsunterstützung angestrebt. Die gewonnenen Erkenntnisse werden systematisch im digitalen Verwertungsplan dokumentiert und sollen durch Fachveröffentlichungen sowie wissenschaftliche Präsentationen in der Community verbreitet werden.

5 Während der Durchführung des Vorhabens dem Zuwendungsempfänger bekannt gewordenen Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Während der Durchführung des Vorhabens sind KLS keine Veröffentlichungen oder Patente Dritter bekannt geworden, die Einfluss auf die Verwertung der Ergebnisse haben.

6 Die erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses

Eine gemeinsame Publikation mit dem Universitätsklinikum Tübingen ist in Vorbereitung.