

Semi-automatische Orbita-Segmentierung in CT-Bilddaten

Semiautomatic orbit segmentation based on CT data

Abstract

The segmentation of medical images is getting more important in all clinical fields. The results are used for diagnosis, surgical planning or workspace definition of robot-assisted systems. The purpose of this paper is to present a new semiautomatic orbit segmentation technique with minimal user interaction. The results are compared to manual segmentation results of an expert. For the evaluation we compare volume, overlap and segmentation time. The deviation of manual and semiautomatic segmentation is 3.29% of the orbit volume. This error is lower than the inter subject variability of the manual segmentation. Therefore we propose to use the new semiautomatic technique for the orbit segmentation instead of using the manual segmentation. In our future work we will reduce the user interaction and the segmentation error. Furthermore we would like to evaluate the capabilities of this technique for the presurgical planning of orbit surgeries.

Keywords: semiautomatic segmentation, orbit segmentation, CT data

Zusammenfassung

Die Segmentierung medizinischer Bilddaten gewinnt in vielen klinischen Bereichen an Bedeutung. Die Segmentierungsergebnisse können zur Diagnose, Operationsplanung oder Definition eines Arbeitsraumes für roboter-assistierte Systeme verwendet werden. In diesem Paper wird ein neues Verfahren zur semi-automatischen Orbita-Segmentierung mit minimalem Interaktionsaufwand vorgestellt. Die Ergebnisse der semi-automatischen Segmentierung haben wir mit der manuellen Segmentierung eines Experten in Bezug auf Volumen, Überlappungsmaße und Segmentierungszeit verglichen. Die Abweichung zwischen manueller und semi-automatischer Segmentierung beträgt durchschnittlich 3,29% des Volumens. Im Vergleich zur manuellen Segmentierung liegen die Ergebnisse deutlich unter den Schwankungen der interindividuellen Variabilität, daher ist dieses Verfahren der manuellen Segmentierung vorzuziehen. In unserer künftigen Arbeit möchten wir den Interaktionsaufwand sowie den Segmentierungsfehler weiter reduzieren. Zudem sollen die Einsatzmöglichkeiten des Verfahrens zur präoperativen Planung von Orbitarekonstruktionen evaluiert werden.

Schlüsselwörter: semi-automatische Segmentierung, Orbita-Segmentierung, CT-Daten

1 Einleitung

Die *Functional Endoscopic Sinus Surgery* ist ein minimal-invasiver operativer Eingriff an den Nasennebenhöhlen (NNH), der endoskopisch durchgeführt wird. Während der Chirurg mit einer Hand das Endoskop hält, steht ihm für die eigentliche Instrumentation nur seine zweite Hand zur Verfügung. In unserem Projekt entwickeln wir eine Roboterassistenz, die das Endoskop während der Operation hält und bewegt, und dem Chirurgen beidhändiges

Instrumentieren ermöglicht. Wir benötigen dafür u.a. eine landmarken-basierte Ausrichtung von CT-NNH-Datensätzen verschiedener Patienten. Für die Ausrichtung verwenden wir drei anatomische Landmarken, den spitzen Knochenfortsatz, welcher Ansatzpunkt für den Nasenknorpel ist (Spina nasalis anterior) und die beiden Orbita-schwerpunkte. Die beiden Schwerpunkte sollen aus Segmentierungen des Orbitainhaltes abgeleitet werden. Die Orbita-Segmentierung wird zudem zur Volumenbestimmung und in der rekonstruktiven Orbitachirurgie verwen-

Kathrin Tingelhoff¹
Klaus W.G. Eichhorn¹
Ingo Wagner¹
Markus Rilk²
Friedrich Bootz¹

1 Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde/Chirurgie, Universitätsklinikum Bonn, Deutschland

2 Institut für Robotik und Prozessinformatik, Technische Universität Braunschweig, Deutschland

det. Bei einer Fraktur des Orbitabodens wird die gesunde Orbita der Gegenseite segmentiert und gespiegelt. Die Rekonstruktion wird zur Erstellung eines Titanimplantats verwendet. Ein weiteres Einsatzgebiet gibt es in der Protonentherapie von Augentumoren. Für deren Planung muss die knöcherne Orbitagrenze, sowie die darin liegenden Gewebestrukturen (Bulbus, Muskeln etc.) vorab segmentiert werden.

In der Literatur werden manuelle, semi-automatische und modellbasierte Ansätze zur Orbita-Segmentierung unterschieden, die sowohl auf CT- als auch auf MR-Daten durchgeführt werden. Bei manuellen Ansätzen wird die knöcherne Orbitagrenze in 150 bis 300 Schichten mit dem Segmentierungswerkzeug einer Software markiert [1], [2], [3]. Bei dem Werkzeug handelt es sich meist um eine Liniensegmentierung. In unseren bisherigen Experimenten konnten wir zeigen, dass die manuelle Segmentierung einer intra- und interindividuellen Variabilität unterworfen ist, so dass die Ergebnisse weder standardisierbar noch reproduzierbar sind. Die manuelle Segmentierung ist zudem sehr zeitaufwändig und daher für den klinischen Alltag ungeeignet. Modellbasierte Ansätze zur Segmentierung des Bulbus, der Augenmuskeln, der Nerven und des Fettkörpers werden in [4], [5] beschrieben. Diese Algorithmen arbeiten auf MR-Daten, da eine Weichteilsegmentierung aufgrund des geringen Kontrasts in CT-Datensätzen nicht durchgeführt werden kann.

Semi-automatische Ansätze verwenden meist Thresholding oder Region Growing und kombinieren diese z.B. mit morphologischem Closing [6], [7]. Anhand der Hounsfield-einheiten und den vom Anwender eingegebenen Parametern (z.B. Schwellwert, Startpunkt oder Grauwertbereich) wird das Bild segmentiert. Da die Orbitagrenze an vielen Stellen nicht vollständig von einem Knochen umgeben ist, laufen rein grauwertbasierte Verfahren an diesen Stellen aus. Dementsprechend konnten wir in unseren ersten Ergebnissen weder mit morphologischen Operatoren (Erosion, Dilatation, Opening, Closing), noch mit semi-automatischen Region-Growing-Ansätzen gute Ergebnisse bei der Orbita-Segmentierung erzielen.

Für die Segmentierung der knöchernen Orbitagrenzen verwenden wir ein Verfahren, das zur automatischen Extraktion des Herzens aus CT-Daten von Jähne et al. [8] vorgestellt wurde. Diese Grundidee erweitern und optimieren wir für die Segmentierung der Orbita. Wir integrieren sowohl Grauwertinformationen als auch Vorwissen über die Anatomie in den Segmentierungsprozess. Zudem war es unser Ziel, den Interaktionsaufwand durch den Nutzer so gering wie möglich zu gestalten, so dass die Segmentierungszeit gering und die Qualität der Ergebnisse möglichst unabhängig vom Anwender sind.

2 Methoden

Die Segmentierung wird auf CT-Datensätzen durchgeführt, die von einem 16-Zeilen Spiral-CT von Philips aufgenommen wurden. Die Auflösung der Datensätze variiert in x-,

y- und z-Richtung zwischen 0,535 mm x 0,535 mm x 0,67 mm und 0,457 mm x 0,457 mm x 2,0 mm.

Bewegt man sich in der coronalen Ansicht schichtweise durch die Orbita, so ist deren Form bei variierenden Radien in allen Schichten annähernd rund. In großen Teilen ist die Orbita von einem, im CT gut erkennbaren Knochen umgeben, der in den Bilddaten durch einen hohen Kontrast zwischen Orbitainhalt und Knochen erkennbar ist. An einigen wenigen Stellen ist die Orbita von keinem Knochen begrenzt oder dieser ist so dünn, dass die Orbita nicht eindeutig abgegrenzt werden kann.

Schichtweise wird ein Orbitaradius abgeschätzt. In den Bereichen ohne Knochengrenze wird die Orbitaform radial interpoliert. Das gesamte Verfahren ist detailliert in Abbildung 1 und die Zwischenergebnisse sind in Abbildung 2 dargestellt.

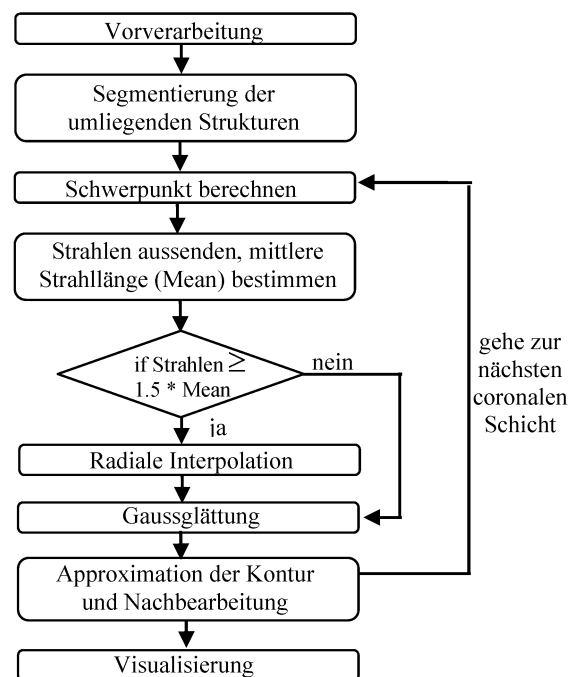


Abbildung 1: Orbita-Segmentierungsalgorithmus

Im Vorverarbeitungsschritt wird vom Anwender zunächst eine *Volume of Interest* (VOI) um die zu segmentierende Orbita im CT-Datensatz gelegt. Diese bewirkt eine Reduktion der Rechenzeit, z.B. bei dem morphologischen Closing. Anschließend werden Histogrammlinearisierung und der Kuwahara-Filter auf die VOI angewandt, die zu einer Kontrastverstärkung und eine Rauschreduktion bei gleichzeitiger Kantenerhaltung der Daten führen. Im zweiten Schritt werden die umliegenden Strukturen, nämlich die luftgefüllten Siebbeinzellen und die Kieferhöhle, sowie die Knochenstrukturen durch den Region Growing Algorithmus segmentiert. Der Anwender setzt jeweils einen Seedpoint in die Knochen und in den luftgefüllten Bereich und wählt einen Offset aus. Durch die Knochen- und Luftsegmentierung erhalten wir eine ungefähre Abgrenzung der Orbita mit diversen Lücken (Abbildung 2.3). Durch das morphologische Closing mit einer

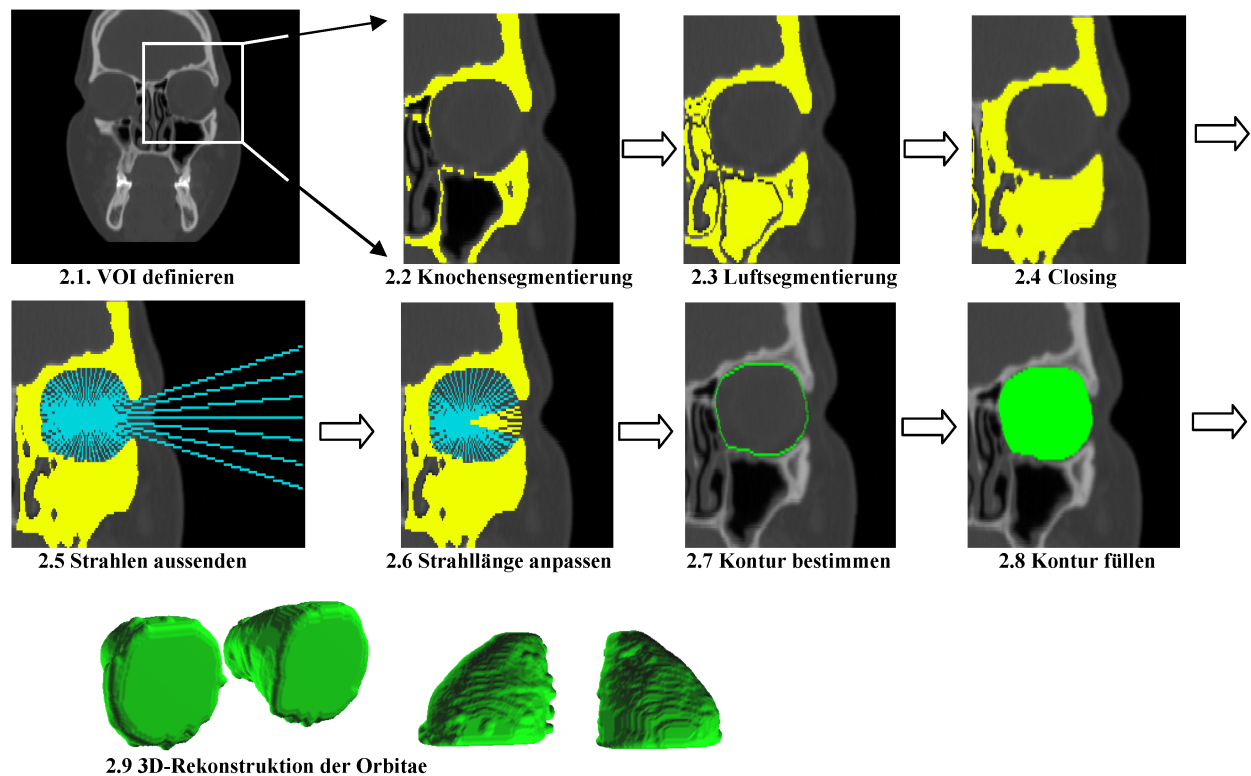


Abbildung 2: Zwischenergebnisse der Orbita-Segmentierung

7 x 7 x 7-Maske werden kleine Lücken zwischen Knochen- und Luftsegmentierung geschlossen (Abbildung 2.4).

Durch die folgenden Schritte sollen die größeren Lücken schichtweise geschlossen werden. Der Anwender legt zunächst die erste und letzte Schicht fest. Die vordere und hintere Begrenzung ist in der Literatur nicht eindeutig definiert, daher haben wir diese Begrenzungen in enger Absprache mit Fachärzten festgelegt. Als vordere Begrenzung haben wir die letzte koronale Schicht gewählt, in welcher der Tränenkanal noch zu sehen ist. Die hintere Begrenzung ist diejenige Schicht, in welcher die Fissura infraorbitalis erstmals zu sehen ist.

In der ersten koronalen Schicht wird ein initialer Orbita-Schwerpunkt bestimmt. Von diesem werden n radiale Strahlen (default $n=60$) in gleichmäßigen Winkelabständen ausgesendet. Für alle weiteren Schichten werden die x - und z -Koordinaten des Schwerpunktes der vorherigen Schicht verwendet. Es entspricht dabei die x -Koordinate der sagittalen, die y -Koordinaten der koronalen und die z -Koordinaten der transversalen Ansicht. Die Strahlen enden, sobald sie an eine bereits segmentierte Region (Luft-Knochen-Segmentierung) stoßen oder den Bildrand erreichen. Aus den ausgesandten Strahllängen wird die mittlere Strahllänge bestimmt. Diejenigen Strahlen, die von der durchschnittlichen Strahllänge stark abweichen, werden radial interpoliert (Abbildung 2.6).

In zwei nachbearbeitenden Schritten werden die Strahllängen automatisch geglättet. Ist die Differenz aufeinanderfolgender Strahlen sehr groß, wird deren Distanz angepasst. Im zweiten Nachbearbeitungsschritt führen wir eine Gauss-Glättung der Strahlenlängen durch. Die 1D-

Gaussverteilung (G) wird durch Gleichung 1 beschrieben, wobei σ die Standardabweichung ist.

$$(1) \quad G(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} e^{\frac{-x^2}{2\sigma^2}}$$

Für die Glättung der Strahlen verwenden wir eine Faltungsmaske der Länge sieben, welche die Gaussfunktion mit $\sigma=1.0$ annähert. Aus den Strahllängen wird für jede koronale Schicht eine Orbitakontur angenähert (Abbildung 2.7). Die angenäherte Kontur wird schließlich gefüllt (Abbildung 2.8) und mit einem Erosionsfilter der Größe $3 \times 3 \times 3$ nachbearbeitet. Zur 3D-Visualisierung der Daten wird zunächst eine Glättung der binären Daten mittels eines $5 \times 5 \times 5$ -Gauss-Filters vorgenommen. Zur Bestimmung des 3D-Gitternetzes verwenden wir Marching Cubes [9], dessen Prinzip folgendermaßen zusammengefasst werden kann: Der Algorithmus generiert ein Mesh, das aus Dreiecken besteht und die Oberfläche des Objektes durch das Gitternetz annähert.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse der semi-automatischen Orbita-Segmentierung haben wir in 10 CT-Datensätzen jeweils für die linke und rechte Orbita getestet und mit der manuellen Segmentierung eines Experten verglichen. Der Experte ist Mediziner, der sich sowohl mit der Orbitaanatomie, mit CT-Daten als auch mit der Segmentierungssoftware sehr gut auskennt und bereits viele manuelle Segmentierungen durchgeführt hat. Da auch die manuelle Segmen-

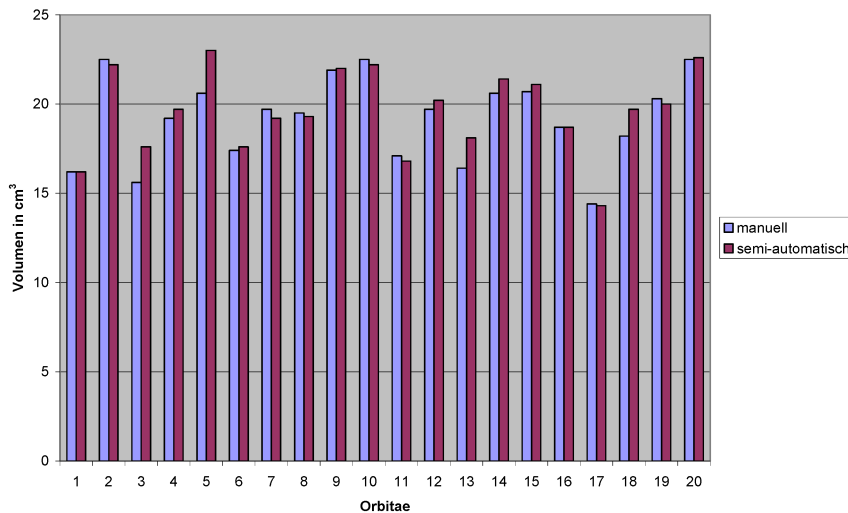


Abbildung 3: 20 Orbitavolumen im Vergleich zwischen manueller und semi-automatischer Segmentierung

tierung eines Experten einer gewissen Varianz unterworfen ist, kann diese nicht als Gold-Standard verwendet werden. Den Segmentierungsexperten haben wir bei früheren Experimenten bereits auf seine intraindividuelle Variabilität bei Segmentierungen der gleichen Segmentierungsdaten getestet. Für die Segmentierung haben wir denjenigen manuellen Segmentierungsexperten mit der geringsten Varianz ausgewählt. Bei unseren früheren Experimenten konnten wir zeigen, dass die Standardabweichung dieser Person bei nur 1,3% des Gesamtvolumens liegt [10]. Im Vergleich zur interindividuellen Variabilität, die je nach Komplexität der anatomischen Struktur zwischen 5,0% und 35% liegt sind 1,3% ein sehr guter und sehr geringer Wert. Der Vergleich zwischen semi-automatischer und manueller Segmentierung muss stets in Relation zu den 1,3% intraindividuellen Standardabweichung gesehen werden.

Die Ergebnisse der semi-automatischen Segmentierung haben wir in Bezug auf Volumen, Überlappungsmaße, Segmentierungszeit und durch eine visuelle, applikationsbezogene Analyse ausgewertet. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3 und Tabelle 1 zusammengestellt. In Abbildung 3 sind die Volumina der manuellen denen der semi-automatischen Segmentierung gegenübergestellt. Der durchschnittliche Fehler liegt bei $0,631 \text{ cm}^3$ und die Varianz bei $0,92 \text{ cm}^3$.

Neben dem Volumen haben wir die Ergebnisse auch in Bezug auf ihre Überlappung mit der manuellen Segmentierung verglichen, wofür wir den Dice-Koeffizienten, die Sensitivität und die Spezifität verwendet haben. Der Dice-Koeffizient D bestimmt die Schnittmenge zwischen einer Punktemenge A und einer Punktemenge B . Die Größe der Mengen ist durch $|A|$ und $|B|$ gegeben und der Dice-Koeffizient ist durch Gleichung 2 definiert. Die Sensitivität und Spezifität sind in den Gleichungen 3 und 4 definiert und können nur dann verwendet werden, wenn ein Referenzbild vorhanden ist. A und B sind zwei kompakte Mengen innerhalb von N . Die Sensitivität gibt den Anteil der richtig erkannten positiven und die Spezifität den Anteil der richtig erkannten negativen wieder. Sind beide

Werte gleich eins, konnte ein perfektes Ergebnis erzielt werden. Unsere Ergebnisse aus Tabelle 1 zeigen, dass sowohl der Dice-Koeffizient, als auch Sensitivität und Spezifität zwischen 0,92 und 0,9999 liegen.

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

$$S_e = \frac{|A \cap B|}{|B|} \quad (3)$$

$$S_p = \frac{|N| - |A \cup B|}{|N| - |B|} \quad (4)$$

Die visuelle, applikationsbezogene Analyse wurde durch einen HNO-Facharzt durchgeführt, der sie mit der Begrenzung der Orbita vom chirurgischen Standpunkt aus verglichen hat. Das Verfahren konnten in fast allen Schichten gute Ergebnisse erzielen. In einigen wenigen Schichten wurden geringe Abweichungen der erwarteten Orbitakontur festgestellt, an denen der Knochen sehr dünn war und die Korrekturen keinen Erfolg lieferten. Die erzeugte Volumendifferenz liegt bei durchschnittlich 3,29% (Abbildung 3).

Die benötigte Zeit für die semi-automatische Orbita-Segmentierung lag zwischen 3 und 7 Minuten und erzielt eine deutliche Verbesserung gegenüber der manuellen Orbita-Segmentierung, die zwischen 54 bis 75 Minuten benötigte. Dies entspricht einer durchschnittlichen Reduktion um 93,0%.

Obwohl die semi-automatische Segmentierung gegenüber der manuellen eine große Zeitersparnis bewirkt, müssen dennoch verschiedene manuelle Interaktionsschritte durchgeführt werden. Die manuellen Schritte sind:

1. Definition einer Volume of Interest;
2. Seedpoint und Grauwert-Offset für die Luftsegmentierung definieren;
3. Seedpoint und Grauwert-Threshold für die Knochensegmentierung einstellen.

Tabelle 1: Die Überlappungsmaße der 20 segmentierten Orbitae in zehn Datensätzen

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dice	0,923	0,937	0,95	0,947	0,926	0,933	0,93	0,938	0,922	0,951
Sensitivität	0,92	0,93	0,94	0,96	0,98	0,98	0,94	0,96	0,97	0,98
Spezifität	0,99987	0,9999	0,99992	0,99989	0,999	0,9995	0,99985	0,99985	0,9992	0,9995

	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Dice	0,938	0,95	0,943	0,949	0,938	0,941	0,943	0,939	0,929	0,928
Sensitivität	0,94	0,95	0,93	0,95	0,94	0,98	0,94	0,93	0,92	0,93
Spezifität	0,9999	0,999889	0,9999	0,9999	0,9999	0,9998	0,9998	0,9998	0,9999	0,9998

4 Diskussion und Ausblick

Die Ergebnisse der semi-automatischen Orbita-Segmentierung liefern in Bezug auf Volumen, Überlappungsmaße, Segmentierungszeit und visuelle, applikationsbezogene Beurteilung der Segmentierungsergebnisse durch den HNO-Facharzt gute Ergebnisse.

Der durchschnittliche Segmentierungsfehler liegt bei 3,29%. Dies ist fast doppelt soviel Variabilität wie bei der intraindividuellen Variabilität unseres Experten, dennoch liegen die Ergebnisse deutlich unter den Schwankungen der interindividuellen Variabilität. Dementsprechend ist der semi-automatische Algorithmus zur Segmentierung der Orbita geeignet. Die verwendeten Überlappungsmaße, Dice-Koeffizient, Sensitivität und Spezifität, liegen zwischen 0,92 und 0,9999, siehe Tabelle 1. Da alle Werte nahe bei eins liegen, spricht dies für eine gute Übereinstimmung mit der manuellen Segmentierung.

Eine Fehlerquelle sind einzelne Stellen, an denen die Orbita nicht vollständig von einem Knochen umgeben ist. An einigen dieser Stellen werden die Strahlen noch nicht ausreichend gut interpoliert, wodurch sich Abweichungen von der manuellen Segmentierung ergeben. Diese potentiellen Fehlerquellen können durch eine erweiterte Vorverarbeitung abgefangen und verbessert werden, die den Kontrast relevanter Strukturen im Bild verstärkt. Die verbesserte Vorverarbeitung könnte auch das Einstellen des Grauwert-Offsets erleichtern. Je nach Datensatz waren die Offset-Werte sehr unterschiedlich, so dass es teilweise einiger Versuche bedurfte, bis ein geeigneter Offset gefunden werden konnte. Ein weiterer Nachteil des Verfahrens sind die manuellen Schritte des semi-automatischen Verfahrens. In unserer weiteren Arbeit werden wir versuchen die Interaktionsschritte weiter zu reduzieren.

Für die Bestrahlungsplanung ist das Verfahren ungeeignet, da keine Weichgewebestrukturen segmentiert werden. Hierfür eignen sich Verfahren, die auf MRT-Datensätzen arbeiten und Bulbus, Nerven und Fettgewebe segmentieren.

Prinzipiell können wir die Ergebnisse der Orbita-Segmentierung bzw. die Orbitaschwerpunkte zur Ausrichtung von NNH-CT-Daten verwenden. In unserer künftigen Arbeit soll der Segmentierungsfehler weiter gesenkt und die

Automatisierung des Verfahrens vorangetrieben werden. Zudem soll die landmarkenbasierte Ausrichtung mittels Orbitaschwerpunkte mit der Ausrichtung auf Grundlage anderer Landmarken in Bezug auf ihre Genauigkeit verglichen werden.

Für die Robotersteuerung während der Nasennebenhöhlenchirurgie kann die Orbita-Segmentierung verwendet werden, um kritische Regionen in der unmittelbaren Nähe zur NNH auszuweisen. Wir möchten diese, sowie die Segmentierung von Nerven und Arterien in ein Patientenmodell integrieren, auf dem die Bahnplanung des Roboters basiert.

Insgesamt ist das Verfahren zur Orbita-Segmentierung äußerst Erfolg versprechend und bietet aufgrund der schnellen Segmentierung hohes Potential für den klinischen Einsatz, z.B. in der rekonstruktiven Orbitachirurgie nach Frakturen der Orbita.

Anmerkung

Interessenkonflikte

Keine angegeben.

Literatur

1. Chau A, Fung K, Pak K, Yap M. Is eye size related to orbit size in human subjects? *Ophthalmic Physiol Opt.* 2004;24(1):35-40. DOI: 10.1046/j.1475-1313.2003.00159.x
2. Hingst V, Knaape A, Schittkowski M, Hauenstein KH, Guthoff R. Zur Methodik und Genauigkeit der MR-Volumetrie der Orbita. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2004;221:894-7. DOI: 10.1055/s-2004-813357
3. Hintschich C, Zonneveld F, Baldeschi L, Bunce C, Koornneef L. Bony orbital development after early enucleation in humans. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(2):205-8. DOI: 10.1136/bjo.85.2.205
4. Klinski von S. Modellbasierte Auswertung von dreidimensionalen Schnittbilddaten der Orbita [dissertation]. Berlin: Freie Universität Berlin, Fachbereich Mathematik und Informatik; 2001.

5. Li Z, Chui CK, Cai Y, Amrith S, Goh PS, Anderson JH, Teo J, Liu C, Kusuma I, Siow YS, Nowinski WL. Modeling of the Human Orbit from MR Images. In: Anonymous Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI; 2002 Sep 25-28; Tokyo, Japan. 2002 p. 339-47.
6. Lutzemberger L, Salvetti O. Volumetric analysis of CT orbital images. Med Biol Eng Comput. 1998;36(6):661-6. DOI: 10.1007/BF02518866
7. Nöh S, Haarbeck K, Bornfeld N, Tolxdorf T. Multimodale Bildauswertung zur rechnergestützten Bestrahlungsplanung von Augentumoren. In: Lehmann T, Metzler V, Spitzer K. Bildverarbeitung für die Medizin 1998: Algorithmen – Systeme – Anwendungen. Berlin: Springer; 1998. p. 259-63.
8. Jähne M, Lacalli C, Wesarg S. Novel Techniques for Automatically Enhanced Visualization of Coronary Arteries in MSCT Data and for Drawing Direct Comparisons to Conventional Angiography. In: International Conference on Computer Vision Theory and Applications (VISAPP); 2008 Jan 22; Funchal, Madeira, Portugal. 2008.
9. Lorensen WE, Cline HE. Marching cubes: A high resolution 3D surface construction algorithm. Computer Graphics. 1987;21:163-9. DOI: 10.1145/37402.37422
10. Tingelhoff K, Eichhorn KW, Wagner I, Kunkel ME, Moral AI, Rilk ME, Wahl FM, Bootz F. Analysis of Manual Segmentation in Paranasal CT Images. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008;256(9):1061-70. DOI: 10.1007/s00405-008-0594-z

Korrespondenzadresse:

Kathrin Tingelhoff
Klinik und Poliklinik für
Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde/Chirurgie,
Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105
Bonn, Deutschland
kathrin.tingelhoff@gmx.de

Bitte zitieren als

Tingelhoff K, Eichhorn KW, Wagner I, Rilk M, Bootz F. Semi-automatische Orbita-Segmentierung in CT-Bilddaten. GMS Med Inform Biom Epidemiol. 2009;5(3):Doc18.

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/mibe/2009-5/mibe000097.shtml>

Veröffentlicht: 04.08.2009

Copyright

©2009 Tingelhoff et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.